Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion OSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

RT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 04-99830

54. **TITULO** FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL, PARA ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO- METIL)-FENILAMINO]-METIL}-3-METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO y sus sales.

1. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO Ingelheim am Rhein, República Federalde Alemania.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. **BOGOTA, D.C.,**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04099830 00000000 Folios: 77
Fecha (AMD): 2004-10-06 17:39:34 :ión
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA(
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Ulrich BRAUNS
Allenstrasse 54,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

2. Norbert HAUEL (VER FOLIO 100)
Marderweg 12,
88433 Shemmerhofen,
República Federal de Alemania.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02141 Fecha: 3 de Marzo de 2003
Publicación Internacional No. WO 03/074056 A1 Fecha: 12 de Septiembre de 2003

6 Título (54)

FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL, PARA ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SUS SALES

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/4439

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	7 de Marzo de 2002	102 09 985.5
DE	30 de Septiembre de 2002	105 45 624.0

9 Comprobante de pago No.: 04-76.094 **Fecha:** 27 de septiembre de 2004

2

10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

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

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

13736
0569

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 2[redacted] y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u[redacted] Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su p[redacted]ro o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 OCT 2004
NOTARIO

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

© CAVELIER ABOGADOS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resig[illegible]nd ratif[illegible] done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March

en/in Ingelheim

por/by _____

_____

Firma Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa. ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 OCT 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

UR.Nr. 571/2003

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de 1. Heinz-Gerd Kläs y 2. Michael Kompter es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania, que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim Am Rhein Binger Straße 173, y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 MARZO 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, a company currently existing and organized under the laws of Germany, that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

...e Notary Public
(Signature-seal)

Landgericht 15 Mainz

CORO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 OCT 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 269/2003
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
   In Vertretung:

(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident

KOSTENRECHNUNG:
Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: EUR 20.000,00
JVKostO v.26.7.57
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

Landgericht 15 Mainz

Landgericht 15 Mainz

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 OCT 2004
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución No. 599 Ministerio

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz
6. el 24.03.03
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 269/2003
9. Sello
   Tribunal Regional de Mainz
10. Firma
    Fdo.: ilegible
    (Dr. Harald Binz)
    Vicepresidente

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 OCT 2004
NOTARIO

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

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 589 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR. 2003

DODEX JURIS CIVILIS

Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 8 1:08

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

21542 de 4

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE ESTAMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 OCT 2004

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

0010 13786 841 0403

1-1306,1397 CO

97

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

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Ulrich BRAUNS

domiciliado (s) en Alleenstrasse 54,
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la **invención**:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituída y existente de conformidad con las leyes de
ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Ulrich BRAUNS

of Alleenstrasse 54,
88400 Biberach, Germany

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

"Form of presentation for 3-[(2-{[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionic acid ethyl ester to be administered orally"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma / Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-343

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente_____

_____

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

_____ Notario Público

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ 200____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

_____

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

Notary Public _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

....

Urkundenrolle I Nr. 492/2004

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Ulrich Brauns, Apotheker, geb. am 09.01.1958,
wohnhaft in Alleenstr. 54, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 30.08.2004
Notariat Biberach

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Fuchsschwanz
Notar

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notariats Biberach

Bestätigt
5. in Ravensburg 6. am 8. Sept. 2004
7. durch das Präsidium des Landgerichts
8. unter Nr. 320/04
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Landgericht Ravensburg

Dr. Steinle

TRADUCCION OFICIAL No. 10394

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Ulrich BRAUNS, domiciliado en Alleenstrasse 54, 88400 Biberach Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la **invención "Forma de presentación para administración por vía oral para éster eílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales"** y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 492/2004

Notaría I Zeppelingring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Ulrich Brauns, Farmacéuta, nacido el 09.01.1958
domiciliado en Alleenstr. 54, 88400 Biberach,
- a quien conozco en persona -.

Biberach, 30.08.2004

Notaría Biberach

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

12
12

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)

Notario Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg 6. el 8 de septiembre 2004
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 a - 320/04
9. Sello 10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 25 de septiembre de 2004.

C. 2308

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Luz Arriaga de Herbas

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 29 SET. 2004

CODEX JURIS CIVILIS

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SEP 29 P 1:04

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Luz Arriaga

b683311

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COLO 13736 841 040 3

1-1306,1397 CO

97 13

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)
Norbert HAUEL

domiciliado (s) en Marderweg 12,
88433 Schemmerhofen, Alemania

declarado(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la **invención**:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituída y existente de conformidad con las leyes de
ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
Norbert HAUEL

of Marderweg 12,
88433 Schemmerhofen, Germany

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

"~~Form of presentation for 3-[(2-{[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionic acid ethyl ester~~ to be administered orally"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

N. Hauel

Firma / Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-343

14

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente_____

_____

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

_____ Notario Público

NOTARIAL AUTHENTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ 200____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

_____

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

Notary Public _____

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

....

Urkundenrolle I Nr. 490/2004

15

Notariat I Zeppelinring 56,88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

Vorstehende, vor mir anerkannte Unterschrift von

Herrn Dr. Norbert Hauel, Diplom-Chemiker,
geb. am 08.06.1950,
wohnhaft in Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 30.08.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3. in seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Notariats Biberach

Bestätigt

5. in Ravensburg 6. am 8. Sept. 2004
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 3320/04
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Landgericht Ravensburg
J. Steinle

16

TRADUCCION OFICIAL No. 10393

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Norbert HAUEL, domiciliado en Marderweg 12, 88433 Schemmerhofe, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la **invención "Forma de presentación para administración por vía oral para éster eílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales"** y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 490/2004

Notaría I Zeppelingring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

Dr. Norbert Hauel, Dipl. Químico, nacido el 08.06.1950
domiciliado en Marderweg 12, 88433 Schemmerhofe
- a quien conozco en persona -.

Biberach, 30.08.2004

Notaría Biberach

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

17

17

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz (sello redondo en tinta)

Notario Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg 6. el 8 de septiembre 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 320/04

9. Sello 10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 25 de septiembre de 2004.

C. 2313

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Luz Arriaga de Herbes

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 29 SET. 2006

CODEX JURIS CIVILIS

REPUBLICA DE COLOMBIA
Botero Medina
Pedro Sotto
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SEP 29 P 1:05

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Ub8332

Luz Arriaga

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/074056 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 31/4439, A61P 7/02, C07D 235/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02141

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. März 2003 (03.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 09 985.5 7. März 2002 (07.03.2002) DE
102 45 624.0 30. September 2002 (30.09.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BRAUNS, Ulrich** [DE/DE]; Alleenstrasse 54, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** FORM OF PRESENTATION FOR 3-[(2-{[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]-METHYL}-1-METHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO] PROPIONIC ACID ETHYL ESTER TO BE ADMINISTERED ORALLY

(54) **Bezeichnung:** ORAL ZU APPLIZIERENDE DARREICHUNGSFORM FÜR 3-[(2-{[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]-METHYL}-1-METHYL-1*H*-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO]-PROPIONSÄURE-ETHYLESTER UND DESSEN SALZE

(57) **Abstract:** The invention relates to a novel, orally administered form of presentation for the agent 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino] propionic acid ethyl ester and the pharmaceutically compatible salts thereof.

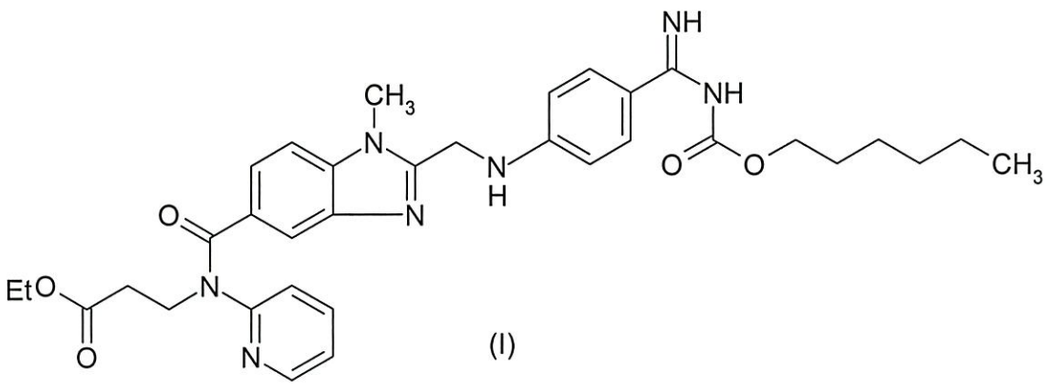
(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine neue, oral zu applizierende Darreichungsform für den Wirkstoff 3-[(2-{[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen pharmakologisch verträglichen Salze.

WO 03/074056 A1

80433fft.207

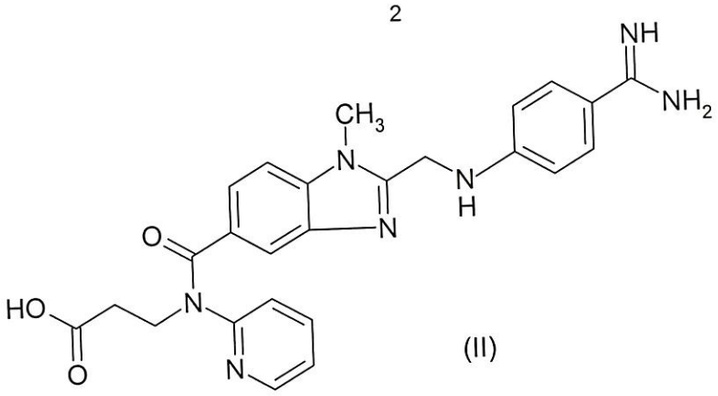
Administration form for the oral application of 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionic acid ethyl ester and the salts thereof

The invention relates to an administration form for the oral application of the active substance ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate and the pharmacologically acceptable salts thereof. This active substance having the chemical formula



(I)

is already known from WO 98/37075, which discloses compounds with a thrombin-inhibiting effect and the effect of prolonging the thrombin time, under the name 1-methyl-2-[*N*-[4-(*N*-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-amino-methyl]-benzimidazole-5-yl-carboxylic acid-*N*-(2-pyridyl)-*N*-(2-ethoxycarbonylethyl)-amides. The compound of formula I is a double prodrug of the compound



(II)

i.e. the compound of formula I is only converted into the active compound, namely the compound of formula II, after entering the body. The main indication for the compound of chemical formula I is the post-operative prevention of deep-vein thrombosis.

The aim of the invention is to provide an improved formulation for oral use of the compound of formula I (which is also referred to hereinafter as the "active substance").

Surprisingly it has now been found that the use of pharmaceutically acceptable organic acids with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20°C, preferably > 1 g / 160 ml at 25°C, in solid oral preparations leads to a significantly improved formulation of ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically suitable acids for the purposes of this invention are for example tartaric acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, malic acid, glutamic acid and aspartic acid including the hydrates and acid salts thereof. Particularly suitable for the purposes of this invention are tartaric acid, fumaric acid, succinic acid and citric acid.

A preferred embodiment of the invention is a multiparticulate preparation in which the individual particles are constructed as in Figure 1.

Figure 1 shows the diagrammatic structure of the pharmaceutical composition by means of a section through a pellet suitable for the preparation of the pharmaceutical composition according to the invention. The roughly bead-shaped / spherical core region of this pellet contains/consists of the pharmaceutically acceptable organic acid. Then follows a layer, the so-called insulating layer, which separates the acid core from the layer containing the active substance. The insulating layer is in turn surrounded by the equally spherically shaped layer of active substance which may in turn be enclosed in a coating which increases the abrasion resistance and shelf life of the pellets.

One advantage of the formulation thus constructed is the spatial separation of the organic acid and active substance by the insulating layer. A further advantage of the construction of the pellets as described above is the fact that the organic acid does not go into solution until after the preparation has been taken and then produces an acid microclimate in which the active substance can dissolve.

The core material used is a pharmaceutically acceptable organic acid with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20° C, such as e.g. tartaric acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, malic acid, glutamic acid and aspartic acid including the hydrates and acid salts thereof, to which a small amount of 1 to 10 % by weight, preferably 3 to 6 % by weight of a suitable binder is optionally added. The use of a binder may be necessary, for example, if the starting acids are produced by a pan build-up process. If the method used is extrusion or spheronisation, other technological adjuvants such as microcrystalline cellulose will be needed instead of binders. It is also possible to use pure (100 %) acid as the starting material if it can be obtained in a sufficiently narrow range of particle sizes. The pharmaceutically acceptable organic acids used are preferably tartaric acid, fumaric acid, succinic acid or citric acid; tartaric acid is particularly preferred. As binder, it is possible to use gum arabic or a partially or totally synthetic polymer selected from among the hydroxypropyl-celluloses, hydroxypropylmethylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethylcelluloses, polyvinylpyrrolidone, the

copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or combinations of these polymers; gum arabic is preferred. The spherical core material preferably has an average diameter of 0.4 – 1.5 mm. The content of the pharmaceutically acceptable organic acid is usually between 30 and 100 % in the core material, corresponding to an amount of between 20 and 90 %, preferably between 20 and 80 % in the finished pellet (i.e. in the pharmaceutical composition).

To increase the durability of the finished product it is advantageous to coat the core material before the application of the active substance with an insulating layer based on a water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer. Examples of such water-soluble polymers include for example gum arabic or a partially or totally synthetic polymer selected from among the hydroxypropyl-celluloses, hydroxypropylmethylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethylcelluloses, polyvinylpyrrolidone, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or combinations of these polymers. Gum arabic or a hydroxypropylmethylcellulose is preferably used. If desired, the coating with the water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer may be carried out with the addition of suitable plasticisers, separating agents and pigments, such as for example triethylcitrate, tributylcitrate, triacetin, polyethyleneglycols (plasticisers), talc, silicic acid (separating agents), titanium dioxide or iron oxide pigments (pigments).

The active substance layer contains the active substance ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate (BIBR 1048) or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof as well as binders and optionally separating agents. A preferred salt of the active substance is the mesylate (methanesulphonate) of the compound of formula I. Suitable binders include for example hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone, copolymers of *N*-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or combinations of these polymers. Preferably, hydroxypropylcellulose or copolymers of *N*-vinylpyrrolidone and vinyl acetate are used. The addition of

separating agents such as e.g. talc or silicic acid serves to prevent the particles from aggregating during the process. The active substance content is 5 to 60 %, preferably 10 to 50 % of the pharmaceutical composition.

The optional outermost layer, which serves to reduce any increased abrasion during packing into capsules and/or to increase the shelf life, consists of pharmaceutically conventional film-forming agents, plasticisers and optionally pigments. Suitable film-forming agents include for example hydroxypropyl-cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, polymers and copolymers of acrylic and methacrylic acid and the esters thereof, or combinations of these polymers. Suitable plasticisers include *inter alia* triethylcitrate, tributylcitrate, triacetin or polyethyleneglycols. The pigments used may be e.g. titanium dioxide or iron oxide pigments. Preferably, the outer coating consists of hydroxypropylmethylcellulose and/or methylcellulose, optionally with the addition of polyethyleneglycols as plasticisers.

The pellets may be prepared by the method described hereinafter:

The acid-containing core material consists either of crystals of the particular organic acid used or, more advantageously, of roughly spherical particles of the desired size containing a large amount of organic acid, which can be produced by methods known and established in pharmaceutical technology. The core material may be produced, in particular, by pan methods, on pelleting plates or by extrusion/spheronisation. Then the core material thus obtained may be divided into fractions of the desired diameter by screening. Suitable core material has an average diameter of 0.4 to 1.5 mm, preferably 0.6 to 0.8 mm.

First, the insulating layer is applied to this acid-containing core material. This can be done by conventional methods, e.g. by applying an aqueous dispersion of the water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer, optionally with the addition of plasticisers, separating agents and/or pigments,

in a fluidised bed, in coating pans or in conventional film coating apparatus. If necessary the product can then be screened again.

Then the active substance is applied from a dispersion containing binder and optionally separating agent. The volatile dispersant is removed during or after the process by drying. Suitable binders in the dispersion may be for example hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or combinations of these polymers. Preferably, hydroxypropylcellulose or copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate are used. Suitable separating agents include e.g. talc or silicic acid; preferably, talc is used. The dispersants may be for example ethanol, 2-propanol, acetone or mixtures of these solvents with one another or with water, preferably 2-propanol. The application of active substance to the core material may be carried out by established methods known in pharmaceutical technology, e.g. in coating pans, conventional film coating apparatus or by the fluidised bed method. Then a further screening process may be carried out.

To reduce any increased abrasion during transfer into capsules or to increase the shelf life the system may finally be coated with a coating of a pharmaceutically conventional film forming agent, plasticiser and optionally pigment. This may be done by conventional methods as mentioned earlier in the description of the application of the insulating layer.

When core material with an average diameter of 0.4 – 1.5 mm is used, the process described above produces pellets containing active substance, which can then be packed into hard capsules, for example. To do this, a number of these units corresponding to the required dosage are packed into hard capsules in a standard capsule filling machine. Suitable hard capsules include, for example, hard gelatine capsules or hard capsules of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC); HPMC capsules are preferred. The active substance content of the pharmaceutical composition is 5 to 60 %,

preferably 10 to 50 %; the content of the pharmaceutically acceptable organic acid is usually between 20 and 90 %, preferably between 20 and 80 %.

Unless otherwise stated, percentages specified are always percent by weight. All the data on the active substance content relate to the active substance base of formula I (not to a specific salt) unless otherwise stated.

Clinical trials

In preliminary tests on test subjects with conventional tablets containing the compound of formula I it had been established that highly variable plasma levels occurred, with individual cases of malabsorption. The variability of the plasma level patterns is significantly lower after the administration of the compound of formula I as an orally administered solution; there were no cases of malabsorption under these circumstances.

Tests have shown that the compound of formula I dissolves relatively well in water at low pH levels, whereas at pH levels above 5 in accordance with the definition of the European Pharmacopoeia it is virtually insoluble. Therefore the volunteers in one branch of the clinical trials were given pantoprazole, which serves to produce an elevated gastric pH.

For example, the pharmaceutical compositions according to Examples 1 and 2 were tested for their bioavailability by comparison with a conventional tablet.

To do this, the formulation prepared according to Example 1 containing 50 mg of active substance base per capsule was clinically tested for its bioavailability on a total of 15 volunteers. In one branch of the treatment, the volunteers were given the composition by mouth (= orally) on an empty stomach without any pre-treatment. In another branch of the treatment the same volunteers were pre-treated, prior to the oral administration of the composition, with 40 mg of pantoprazole b.i.d. (= twice a day) for three days by mouth to increase the gastric pH; the treatment with pantoprazole was continued during the administration of the formulation according to the invention.

The degree of absorption was determined by measuring the quantity of active metabolite of formula II excreted in the urine.

The relative bioavailability after pre-treatment with pantoprazole was 94% on average compared with administration without any pre-treatment.

Under comparable conditions of administration, the relative bioavailability (based on the area under the plasma concentration/time curve) of a tablet containing 50 mg of active substance, developed and produced according to the prior art and containing no water-soluble organic acid, after corresponding pre-treatment with pantoprazole, is 18 %. The following list shows the precise composition of the tablet used:

	Ingredient	mg/tablet
Core	mesylate of the compound of form. I	57.7
	lactose monohydrate	58.0
	microcrystalline cellulose	48.3
	crospovidone	3.4
	magnesium stearate	2.6
Film coating	polyethyleneglycol 6000	0.56
	titanium dioxide	0.80
	talc	0.64
	hydroxypropylmethylcellulose	1.92
	iron oxide yellow	0.08
	Total	174.0

The relative bioavailability was thus improved by about a factor of 5 by using the formulation according to the invention.

The formulation prepared according to Example 2 containing 50 mg of active substance base per capsule was also clinically tested for its bioavailability on a total of 15 volunteers. In one branch of the treatment, the volunteers were given the composition by mouth on an empty stomach without any pre-treatment. In another branch of the treatment the same volunteers were pre-treated, prior to the oral administration of the composition, with 40 mg of pantoprazole b.i.d. for three days by mouth to increase the gastric pH; the

treatment with pantoprazole was continued during the administration of the formulation according to the invention.

The degree of absorption was determined by measuring the quantity of the active metabolite of formula II excreted in the urine.

The relative bioavailability after pre-treatment with pantoprazole was 76% on average compared with administration without any pre-treatment.

Under comparable conditions of administration, the relative bioavailability (based on the area under the plasma concentration/ time curve) of a tablet containing 50 mg of active substance, developed and produced according to the prior art and containing no water-soluble organic acid, after corresponding pre-treatment with pantoprazole, is 18 %. The following list shows the precise composition of the tablet used:

	Ingredient	mg/tablet
Core	mesylate of the compound of form. I	57.7
	lactose monohydrate	58.0
	microcrystalline cellulose	48.3
	crospovidone	3.4
	magnesium stearate	2.6
Film coating	polyethyleneglycol 6000	0.56
	titanium dioxide	0.80
	talc	0.64
	hydroxypropylmethylcellulose	1.92
	iron oxide yellow	0.08
	Total	174.0

The relative bioavailability of the active substance compared with conventional formulations was thus improved by about a factor of 4 by using the formulation according to the invention. The bioavailability of the two formulations according to the invention compared with the tablet described above with and without the simultaneous administration of pantoprazole is graphically illustrated in Figure 2.

The clinical trials show another advantage of the preparation according to the invention containing the compound of formula I, which is that it ensures adequate bioavailability of the active substance, better than that of a conventional pharmaceutical preparation and largely independent of the gastric pH, it reduces fluctuations in the bioavailability of the active substance and it prevents malabsorption. Another advantageous property of the pharmaceutical composition according to the invention is the fact that it is suitable for all patients, i.e. including those in whom the gastric pH is increased by normal physiological variability, by disease or by co-medication with drugs which raise the gastric pH.

The dosage for oral use is expediently 25 to 300 mg of the active substance base (per capsule), preferably 50 to 200 mg, most preferably 75 to 150 mg of the active substance base, in each case once or twice a day.

The preferred ratio of acid to active substance is about 0.9 : 1 to about 4 : 1, most preferably between about 1:1 and 3:1. Preferably, at least one equivalent of acid is used per mol of the compound of formula I. The upper limit of about 4:1 (acid to active substance) is generally determined by the maximum acceptable size of the preparation in the desired dosages (number of pellets per capsule).

The Examples that follow are intended to illustrate the invention:

Example 1

	percentage composition				per capsule [mg]	per capsule [mg]
	core material	insulating layer	active substance layer	total		
tartaric acid	61.3	-	-	61.3	176.7	353.4
gum arabic	3.1	2.8		5.9	17.0	34.0
talc	-	5.6	3.2	8.8	25.4	50.7
hydroxypropylcellulose	-	-	4.0	4.0	11.5	23.1
active substance (mesylate of the compound of formula I)	-	-	20.0	20.0	57.7*	115.3**
total				100.0	288.3	576.5

*) corresponds to 50 mg of the compound of formula 1 (active substance base)
**) corresponds to 100 mg of the compound of formula 1 (active substance base)

a) Production of core material containing tartaric acid

Composition:

gum arabic 1 part by weight
tartaric acid 20 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved In 4 parts by weight of purified water at 50°C with stirring. Then 5 parts by weight of tartaric acid are dissolved in this solution with stirring.

8.3 parts by weight of tartaric acid crystals with an average particle size of 0.4 to 0.6 mm are placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust, and the pan is set in rotation. At an air inlet temperature of 60° –

80°C the tartaric acid crystals are sprayed at intervals with the solution of tartaric acid and gum arabic and sprinkled with a total of 6.7 parts by weight of powdered tartaric acid, so that roughly spherical particles are formed.

The spherical tartaric acid core material is then dried in the rotating pan at an air inlet temperature of 60° - 80° C.

The core material is fractionated using a tumbler screening machine with perforated plates with a nominal mesh size of 0.6 and 0.8 mm. The product fraction between 0.6 and 0.8 mm is used in the rest of the process.

b) Insulation of the core material containing tartaric acid

Composition:

core material containing tartaric acid	23 parts by weight
gum arabic	1 part by weight
talc	2 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in a mixture of 6.7 parts by weight of 96 % ethanol and 13.5 parts by weight of purified water with stirring. Then 2 parts by weight of talc are dispersed in the solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 23 parts by weight of core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 35° – 40° C with the dispersion of gum arabic and talc by the under-bed spraying process.

The insulated core material containing tartaric acid is then dried in the circulating air drier at 40°C for 8 hours.

To remove any lumps the dried insulated core material containing tartaric acid is screened through a screen with a nominal mesh size of 1.0 mm. The fraction of material with a particle size of < 1 mm is further processed.

c) Production of the active substance layer

Composition:

insulated core material containing tartaric acid	91 parts by weight
hydroxypropylcellulose	5 parts by weight
talc	4 parts by weight
active substance (mesylate of BIBR 1048)	25 parts by weight

Hydroxypropylcellulose is dissolved in 168 parts by weight of 2-propanol with stirring and then the active substance and talc are dispersed in this solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 91 parts by weight of insulated core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 20° - 30°C with the dispersion containing the active substance by the under-bed spraying process.

The pellets containing the active substance are then dried in the circulating air drier at 35°C for 8 hours.

To remove any lumps the pellets containing the active substance are screened through a screen with a nominal mesh size of 1.25 mm. The fraction of material with a particle size of < 1.25 mm is further processed.

d) Packing into capsules

A quantity of active substance pellets containing in each case 50 or 100 mg of active substance base is packed into size 1 or size 0 elongated hard gelatine capsules or HPMC capsules by means of a capsule filling machine.

Example 2

	percentage composition				per capsule [mg]	per capsule [mg]
	core material	insulating layer	active substance layer	total		
tartaric acid	38.5	-	-	38.5	55.5	166.5
gum arabic	1.9	1.7		3.6	5.2	15.6
talc	-	3.5	6.4	9.9	14.3	42.8
hydroxypropylcellulose	-	-	8.0	8.0	11.5	34.6
active substance (mesylate of the compound of formula I)	-	-	40.0	40.0	57.7*	173.0**
total				100.0	144.2	432.5

*) corresponds to 50 mg of the compound of formula 1 (active substance base)
**) corresponds to 150 mg of the compound of formula 1 (active substance base)

a) Production of core material containing tartaric acid

Composition:

gum arabic 1 part by weight
tartaric acid 20 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in 4 parts by weight of purified water at 50°C with stirring. Then 5 parts by weight of tartaric acid are dissolved in this solution with stirring.

8.3 parts by weight of tartaric acid crystals with an average particle size of 0.4 to 0.6 mm are placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust, and the pan is set in rotation. At an air inlet temperature of 60° – 80°C the tartaric acid crystals are sprayed at intervals with the solution of

tartaric acid and gum arabic and sprinkled with a total of 6.7 parts by weight of powdered tartaric acid, so that roughly spherical particles are formed.

The spherical tartaric acid core material is then dried in the rotating pan at an air inlet temperature of 60° - 80° C.

The core material is fractionated using a tumbler screening machine with perforated plates with a nominal mesh size of 0.6 and 0.8 mm. The product fraction between 0.6 and 0.8 mm is used in the rest of the process.

b) Insulation of the core material containing tartaric acid

Composition:

core material containing tartaric acid	23 parts by weight
gum arabic	1 part by weight
talc	2 parts by weight

1 part by weight of gum arabic is dissolved in a mixture of 6.7 parts by weight of 96 % ethanol and 13.5 parts by weight of purified water with stirring. Then 2 parts by weight of talc are dispersed in the solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 23 parts by weight of core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 35° – 40°C with the dispersion of gum arabic and talc by the under-bed spraying process.

The insulated core material containing tartaric acid is then dried in the circulating air drier at 40°C for 8 hours.

To remove any lumps the dried insulated core material containing tartaric acid is screened through a screen with a nominal mesh size of 1.0 mm. The fraction of material with a particle size of < 1 mm is further processed.

c) Production of the active substance layer

Composition:

insulated core material containing tartaric acid	57 parts by weight
hydroxypropylcellulose	10 parts by weight
talc	8 parts by weight
active substance (mesylate of BIBR 1048)	50 parts by weight

Hydroxypropylcellulose is dissolved in 335 parts by weight of 2-propanol with stirring and then the active substance and talc are dispersed in this solution with stirring.

In a fluidised bed processing apparatus, 91 parts by weight of insulated core material containing tartaric acid are sprayed at an air inlet temperature of 20° - 30°C with the dispersion containing the active substance by the under-bed spraying process.

The pellets containing the active substance are then dried in the circulating air drier at 35°C for 8 hours.

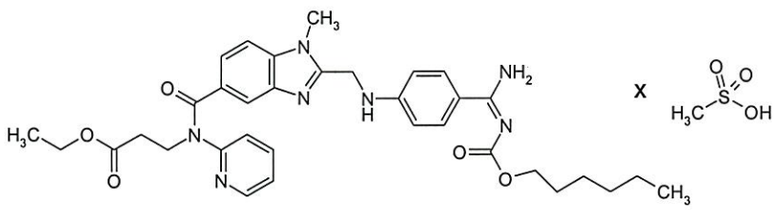
To remove any lumps the pellets containing the active substance are screened through a screen with a nominal mesh size of 1.25 mm. The fraction of material with a particle size of < 1.25 mm is further processed.

d) Packing into capsules

A quantity of active substance pellets containing in each case 50 or 150 mg of active substance base is packed into size 2 or size 0 hard gelatine capsules or HPMC capsules by means of a capsule filling machine.

Example 3

Preparation of ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate methanesulphonate



A solution of 5.0 mmol of methanesulphonic acid in 25 ml ethyl acetate was added dropwise, with stirring, to a solution of 3139 mg (5.0 mmol) of ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate base (prepared as described in WO 98/37075) in 250 ml ethyl acetate, at ambient temperature. After a few minutes the product began to crystallise out. It was stirred for another hour at ambient temperature and then for one more hour while cooling with ice, the precipitate was suction filtered, washed with about 50 ml of ethyl acetate and 50 ml of diethyl ether and dried at 50°C in a circulating air drier.

Yield: 94% of theory

melting point: 178 - 179°C

$C_{34}H_{41}N_7O_5$ x CH_4SO_3 (723.86)

Elemental analysis:				
calc.:	C 58.07%	H 6.27%	N 13.55%	S 4.43%
found:	58.11%	6.30%	13.50%	4.48%

Patent Claims:

1. Pharmaceutical composition for oral administration comprising at least a) ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof and b) one or more pharmaceutically acceptable organic acids with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20° C.

2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable organic acid is tartaric acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, malic acid, glutamic acid or aspartic acid or one of the hydrates or acid salts thereof.

3. Pharmaceutical composition according to claim 2, characterised in that the pharmaceutically acceptable organic acid is tartaric acid, fumaric acid, citric acid or succinic acid.

4. Pharmaceutical composition according to claim 3, characterised in that the pharmaceutically acceptable organic acid is tartaric acid.

5. Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 4, wherein the content of ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate or the salts thereof in the pharmaceutical composition is 5 to 60 %.

6. Pharmaceutical composition according to claims 1 to 5, wherein the content of pharmaceutically acceptable organic acid is 20 to 90 %.

7. Pharmaceutical composition according to claim 1 to 6 comprising a substantially spherical core material which consists of or contains the

pharmaceutically acceptable organic acid, and an active substance layer containing binder and optionally separating agent, which encloses the core material.

8. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the binder is selected from the group of hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethyl-celluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethyl-celluloses, the polyvinylpyrrolidones, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or of combinations of these polymers.

9. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the core material has an average particle size of 0.4 to 1.5 mm.

10. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the core material and the active substance layer are separated from one another by an insulating layer consisting of a water-soluble polymer, optionally with the addition of suitable plasticisers, separating agents and pigments.

11. Pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the water-soluble polymer consists of gum arabic or a partially or totally synthetic polymer from the group of hydroxypropylcelluloses, hydroxypropylmethyl-celluloses, methylcelluloses, hydroxyethylcelluloses, carboxymethyl-celluloses, the polyvinylpyrrolidones, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or of combinations of these polymers.

12. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the product containing the active substance is packed into hard capsules.

13. Pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 12, wherein ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate mesylate is used as the active substance.

14. Process for preparing a pharmaceutical composition for oral administration containing ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate or one of the physiologically acceptable salts thereof, comprising the steps of:

a) forming the core material from one or more pharmaceutically acceptable organic acid(s) with a water solubility of > 1 g / 250 ml at 20° C, optionally with the addition of binders or other technological adjuvants, by pan methods, on pelleting plates or by extrusion / spheronisation,

b) applying to the core material an insulating layer consisting of one or more water-soluble, pharmaceutically acceptable polymers optionally with the addition of plasticisers, separating agents and/or pigments,

c) applying the active substance from a dispersion which contains a binder and optionally separating agents and simultaneously and/or subsequently drying to eliminate the dispersant,

d) optionally applying a coating of film-forming agents, plasticisers and optionally pigments and

e) packing the active substance-containing pellets thus obtained into hard capsules.

15. Ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate methanesulphonate.

Abstract

The invention relates to a new administration form for the oral application of the active substance ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate and the pharmacologically acceptable salts thereof.

Captions in the Figures:

Figure 1:

Schematic structure of the pharmaceutical composition

Kernmaterial enthaltend organische Säure = core material containing organic acid

Isolierschicht = insulating layer

Wirkstoffschicht = active substance layer

Űberzug (optional) = coating (optional)

Figure 2:

Bioavailability of BIBR 1048

ohne Pantoprazol = without pantoprazole

mit Pantoprazol = with pantoprazole

Tablette = tablet

Kapsel = capsule

Bs. = Example

Figure 1:

Schematic structure of the pharmaceutical composition:

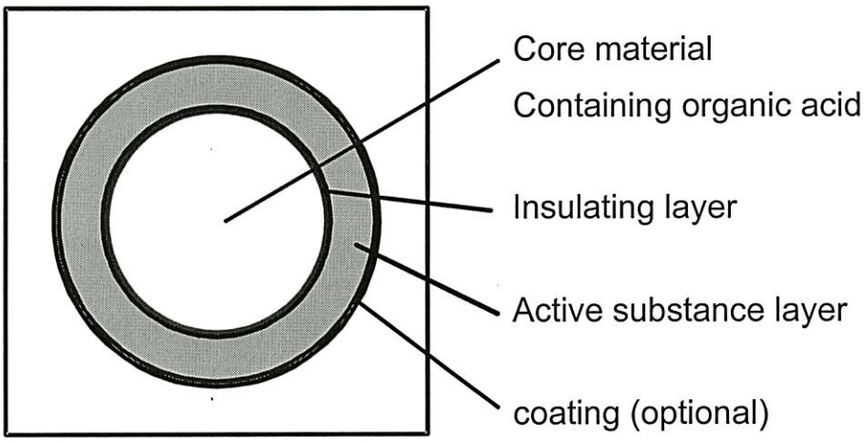
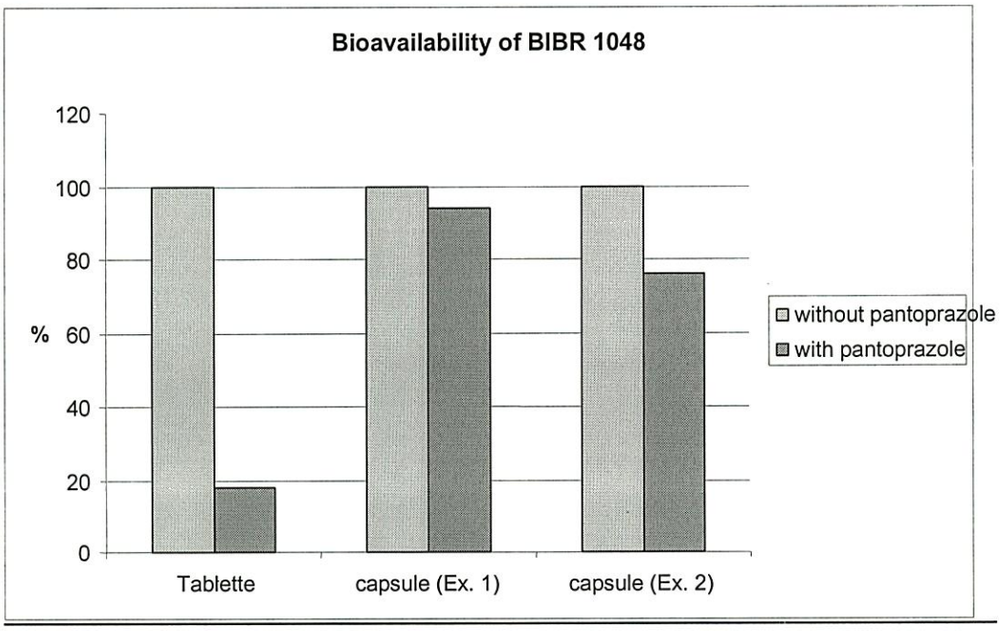


Figure 2:



WV Y2 L

42

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

An
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim
GERMANY

Eingang CD Patents
28. April 2003
SB | gesehen | erledigt

EINGEGANGEN
29. April 2003
Erled.
siehe Punkte 1 und 4 unten

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	29/04/2003
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1/1306
WEITERES VORGEHEN	siehe Punkte 1 und 4 unten
Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 03/02141
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	03/03/2003
Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. [X] Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

E6 - U wird nicht bearbeitet

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

ZA Patente
Frist: 29.09.03
Termin not.: 29.09.05
bitte T-S!

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. [ ] Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

29.4.03 SJ

3. [ ] **Hinsichtlich des Widerspruchs** gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

[ ] der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

[ ] noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90bis.1 bzw. 90bis.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Natalia Morancho Alcaine

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.
Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunumerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

i) der Anspruch unverändert ist;

ii) der Anspruch gestrichen worden ist;

iii) der Anspruch neu ist;

iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;

v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."

2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."

3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt."Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."

4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amts sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

VJ
45

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	**WEITERES VORGEHEN**	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
1/1306		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 03/ 02141	03/03/2003	07/03/2002
Anmelder		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

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 4 Blätter.

[X] 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** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

   b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

   [ ] in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

   [ ] zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

   [ ] Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III 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. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

   [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen

   [ ] weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

   [ ] weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

   [X] keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02141

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4439 A61P7/02 C07D235/14

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P C07D

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, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 37075 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. August 1998 (1998-08-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 39, Zeile 5 - Zeile 10; Beispiel 90 ---	1-6
A	BERKOWITZ SCOTT D: "Antithrombotic therapy after prosthetic cardiac valve implantation: Potential novel antithrombotic therapies." AMERICAN HEART JOURNAL, Bd. 142, Nr. 1, Juli 2001 (2001-07), Seiten 7-13, XP001146897 ISSN: 0002-8703 Tabelle IV --- -/--	1-15

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
11. April 2003	29/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Blott, C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02141

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 03 007984 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HAUEL NORBERT (DE); WIENEN WOLFGANG () 30. Januar 2003 (2003-01-30) Seite 6, Zeile 11 - Zeile 12 Seite 9, Zeile 6 - Zeile 20 ---	1-6
T	MUNGALL DENNIS: "BIBR-1048 Boehringer Ingelheim." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND JUN 2002, Bd. 3, Nr. 6, Juni 2002 (2002-06), Seiten 905-907, XP001147306 ISSN: 1472-4472 das ganze Dokument -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02141

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9837075 A	27-08-1998	DE 19706229 A1	20-08-1998
		DE 19751939 A1	22-07-1999
		AU 742593 B2	10-01-2002
		AU 6399198 A	09-09-1998
		BG 103655 A	29-02-2000
		BR 9807843 A	19-06-2001
		CN 1248251 T	22-03-2000
		EE 9900359 A	15-02-2000
		WO 9837075 A1	27-08-1998
		EP 0966454 A1	29-12-1999
		HR 980082 A1	31-10-1998
		HU 0001116 A2	28-05-2001
		JP 3343359 B2	11-11-2002
		JP 2001509815 T	24-07-2001
		NO 993945 A	15-10-1999
		NZ 337323 A	24-11-2000
		PL 335154 A1	10-04-2000
		SK 112199 A3	16-05-2000
		TR 9902017 T2	21-10-1999
		US 6087380 A	11-07-2000
		US 2003004181 A1	02-01-2003
		US 6469039 B1	22-10-2002
		ZA 9801275 A	17-08-1999
WO 03007984 A	30-01-2003	DE 10133786 A1	06-02-2003
		WO 03007984 A1	30-01-2003

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

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)* 1/1306

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Oral zu applizierende Darreichungsform für 3-[(2-{[4-(Hexyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenylamino] -methyl}-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester und dessen Salze

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.)*

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.: 07351-54-7592

Telefaxnr.: 07351-54-4377

Fernschreibnr.:

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

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.)*

Ulrich Brauns
Alleenstrasse 54
88400 Biberach
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 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.)*

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.: 07351-54-7592

Telefaxnr.: 07351-54-4377

Fernschreibnr.:

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. V BESTIMMUNG VON STAATEN *Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

☒ **AP** **ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

☒ **EA** **Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **EP** **Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, BG Bulgarien, CH &LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ **OA** **OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

Nationales Patent *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):*

☒ AE Vereinigte Arabische Emirate	☒ GM Gambia	☒ NZ Neuseeland .....
☒ AG Antigua und Barbuda	☒ HR Kroatien	☒ OM Oman
☒ AL Albanien	☒ HU Ungarn	☒ PH Philippinen .....
☒ AM Armenien	☒ ID Indonesien	☒ PL Polen .....
☒ AT Österreich	☒ IL Israel	☒ PT Portugal .....
☒ AU Australien	☒ IN Indien	☒ RO Rumänien
☒ AZ Aserbaidschan	☒ IS Island	☒ RU Russische Föderation .....
☒ BA Bosnien-Herzegovina	☒ JP Japan	.....
☒ BB Barbados	☒ KE Kenia	☒ SC Seychellen
☒ BG Bulgarien	☒ KG Kirgisistan	☒ SD Sudan
☒ BR Brasilien	☒ KP Demokratische Volksrepublik	☒ SE Schweden
☒ BY Belarus	Korea	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize	☒ KR Republik Korea	☒ SK Slowakei .....
☒ CA Kanada	☒ KZ Kasachstan	☒ SL Sierra Leone .....
☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein	☒ LC Saint Lucia	☒ TJ Tadschikistan .....
☒ CN China	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkmenistan .....
☒ CO Kolumbien	☒ LR Liberia	☒ TN Tunesien
☒ CR Costa Rica	☒ LS Lesotho	☒ TR Türkei .....
☒ CU Kuba	☒ LT Litauen	☒ TT Trinidad und Tobago .....
☒ CZ Tschechische Republik	☒ LU Luxemburg	.....
☒ DE Deutschland	☒ LV Lettland	☒ TZ Vereinigte Republik Tansania
☒ DK Dänemark	☒ MA Marokko	☒ UA Ukraine .....
☒ DM Dominica	☒ MD Republik Moldau	☒ UG Uganda .....
☒ DZ Algerien	.....	☒ US Vereinigte Staaten von Amerika ..
☒ EC Ecuador	☒ MG Madagaskar	.....
☒ EE Estland	☒ MK Die ehemalige jugoslawische	☒ UZ Usbekistan .....
☒ ES Spanien	Republik Mazedonien	☒ VC St. Vincent und die Grenadinen
☒ FI Finnland	☒ MN Mongolei	☒ VN Vietnam .....
☒ GB Vereinigtes Königreich	☒ MW Malawi	☒ YU Jugoslawien .....
☒ GD Grenada	☒ MX Mexiko	☒ ZA Südafrika .....
☒ GE Georgien	☒ MZ Mosambik	☒ ZM Sambia
☒ GH Ghana	☒ NO Norwegen	☒ ZW Simbabwe .....

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

☐ ..... ☐ ..... ☐ .....

☐ ..... ☐ ..... ☐ .....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

51

51

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:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 07.03.2002 (07. März 2002)	102 09 985.5	DE		
Zeile (2) 30.09.2002 (30.September 02)	102 45 624.0	DE		
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:* .....

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 / EP .....

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 Erklärungsblätter)	:	4
Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen)	:	17
Ansprüche	:	3
Zusammenfassung	:	1
Zeichnungen	:	1
Teilanzahl	:	26
Sequenzprotokolle	:	
diesbezügliche Tabellen	:	
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl	:	26

(b) ☐ **ausschließlich in computerlesbarer Form** (Abschnitt 801(a)(i))
- (i) ☐ Sequenzprotokolle
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ **auch in computerlesbarer Form** (Abschnitt 801(a)(ii))
- (i) ☐ Sequenzprotokolle
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden
- (i) ☐ Sequenzprotokolle: .....
- (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)*	Anzahl
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	1
2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht	1
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: 10209985.5 + 10245624.0	2
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	
9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form *(Art und Anzahl der Datenträger)*	
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* (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 13*ter*	
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	
10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen *(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 aufführen)*:	

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	**Sprache**, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

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.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

i.V. Rothermel — Dr. Rothermel

i.A. Nühring — Dr. Nühring

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde *(falls zwei oder mehr zuständig sind)*: ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Eingang CD Patents
23. April 2003
SB | gesehen | erledigt
Ed

PCT/EP03/0214

53

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

EINGEGANGEN
24. April 2003
Erled.

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.03)	
Applicant's or agent's file reference 1/1306	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP03/02141	International filing date (day/month/year) 03 March 2003 (03.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 March 2002 (07.03.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An **asterisk(*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 Marc 2002 (07.03.02)	102 09 985.5	DE	26 Marc 2003 (26.03.03)
30 Sept 2002 (30.09.02)	102 45 624.0	DE	26 Marc 2003 (26.03.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer
Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Eingang CD Patents
28. Juni 2004
SB | gesehen | erledigt
IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) 10 June 2004 (10.06.2004)	
Applicant's or agent's file reference 1/1306	
International application No. PCT/EP2003/002141	**International filing date** (day/month/year) 03 March 2003 (03.03.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address

EINGEGANGEN
29. Juni 2004
Erled. .....

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address

HAUEL, Norbert
Marderweg 12
88433 Schemmerhofen
Germany

State of Nationality: DE | State of Residence: DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person in Box 2 has been recorded as additional applicant for US and inventor for all designated contracting states.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer
Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patente
22. Sep. 2003
SB | gesehen | erledigt

EINGEGANGEN
23. Sep. 2003
Erled. .....

Date of mailing *(day/month/year)* 12 September 2003 (12.09.03)	
Applicant's or agent's file reference 1/1306	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP03/02141	03 March 2003 (03.03.03)	07 March 2002 (07.03.02)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 September 2003 (12.09.03) under No. 03/074056

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits** (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a **demand for international preliminary examination**, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

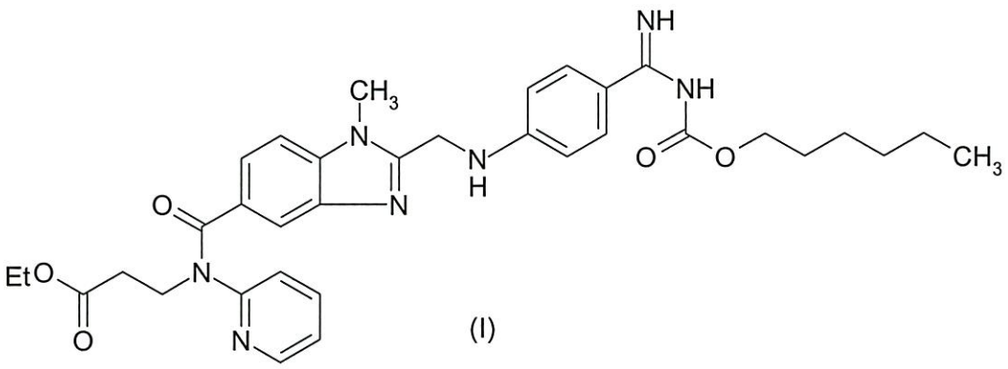
Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer
Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

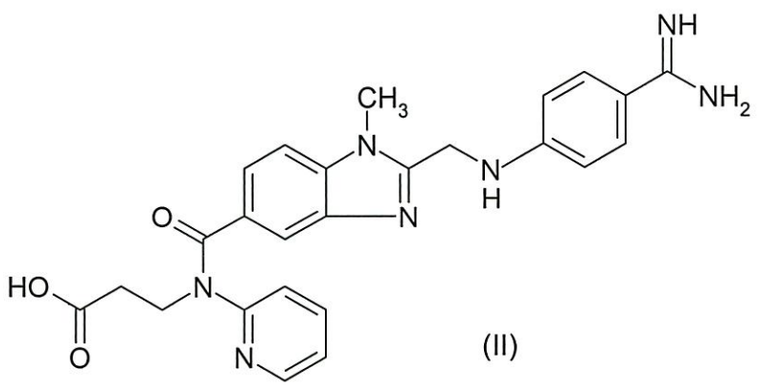
Forma de presentación para administración por vía oral, para éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*--bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales

La invención se refiere a una forma de presentación para administración por vía oral para la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino--metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y sus sales farmacológicamente tolerables. Esta sustancia activa, con la fórmula química



(I)

es ya conocida a partir del documento WO 98/37075, en la cual se describen compuestos con acción inhibidora de trombina y prolongadora del tiempo de trombina, bajo el nombre de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)-amida de ácido 1-metil-2-[*N*-[4-(*N*--n-hexiloxicarbonilamidino)fenil]-amino-metil]-bencimidazol-5-il-carboxílico. En el caso del compuesto de fórmula I se trata del doble profármaco del compuesto



(II)

es decir, el compuesto de fórmula I es transformado primeramente dentro del organismo en el compuesto propiamente activo, concretamente el compuesto de fórmula II. El ámbito de indicación principal del compuesto de fórmula química I es la profilaxis postoperatoria de trombosis de venas profundas.

Es misión de la invención poner a disposición para el compuesto de fórmula I (que es denominado en lo sucesivo "sustancia activa") una formulación mejorada para la administración por vía oral.

Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que el empleo de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, preferentemente > 1 g / 160 ml a 25°C, en formas de presentación para administración por vía oral, sólidas, conduce a una formulación claramente mejorada de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y de sus sales farmacológicamente tolerables

Son ácidos farmacéuticamente adecuados en el sentido de esta invención, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, incluyendo sus hidratos y sales ácidas. Son especialmente adecuados en el sentido de esta invención el ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

Una forma de ejecución preferida de la invención es una forma de presentación multiparticulada, en la cual las partículas individuales están constituidas como se muestra en la Figura 1.

La Figura 1 representa la estructura esquemática de la composición farmacéutica por medio de un corte a través de un gránulo adecuado para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. La zona central de este gránulo, aproximadamente esférica, contiene o se compone del ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. Después viene una capa, denominada capa aislante, que separa el núcleo de ácido de la capa que contiene sustancia activa. La capa aislante está rodeada a su vez de la capa de sustancia activa, que tiene asimismo forma de casquete esférico, y que por su parte puede estar rodeada por un revestimiento que incremente la resistencia del gránulo a la abrasión y su estabilidad durante el almacenamiento.

Una ventaja de la forma de presentación así constituida es la separación espacial del ácido orgánico y la sustancia activa gracias a la capa aislante. Una ventaja adicional de la estructura antes descrita del gránulo es el hecho de que el ácido orgánico sólo se disuelve tras la administración de la forma de presentación, y produce entonces un microclima en el cual puede disolverse la sustancia activa.

Como material del núcleo se utiliza un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml de 20°C, tal como, por ejemplo, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, incluyendo sus hidratos y sales ácidas, al cual se ha añadido eventualmente una pequeña porción, de 1 a 10% en peso, preferentemente 3 a 6% en peso, de un agente aglutinante apropiado. El empleo de un agente aglutinante es necesario, por ejemplo, cuando se prepara el iniciador ácido en un procedimiento de elaboración en bombo. Si se emplea un procedimiento de extrusión o de esferonización se precisan, en lugar de agentes aglutinantes, otras sustancias auxiliares tecnológicas, por ejemplo celulosa microcristalina. También es concebible utilizar como material de partida ácido puro (del 100%), si se puede disponer del mismo con una distribución de tamaño de partícula suficientemente estrecha. Como ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se emplean preferentemente el ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico o ácido cítrico; se prefiere especialmente el ácido tartárico. Como agente aglutinante se puede emplear goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros; se prefiere la goma arábiga. El material del núcleo esférico tiene preferentemente un diámetro medio de 0,4 – 1,5 mm. El contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se sitúa usualmente entre 30 y 100% en el material del núcleo, lo que corresponde a una proporción entre 20 y 90%, preferentemente entre 20 y 80%, en el gránulo terminado (es decir, en la composición farmacéutica).

Para incrementar la estabilidad del producto terminado durante el almacenamiento resulta ventajoso revestir el material del núcleo, antes de aplicar la sustancia activa, con una capa aislante basada en un polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable. Como dicho polímero soluble en agua entran en consideración, por ejemplo, goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas,

carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplea preferentemente la goma arábiga o una hidroxipropilmetilcelulosa. Eventualmente se puede efectuar el revestimiento con el polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, añadiendo plastificantes, agentes disgregantes y pigmentos adecuados, tales como, por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, polietilenglicoles (plastificantes), talco, ácido silícico (agentes disgregantes), dióxido de titanio o pigmentos de óxido de hierro (pigmentos).

La capa de sustancia activa contiene la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-{[4--(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (BIBR 1048) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como agentes aglutinantes y eventualmente agentes disgregantes. Una sal preferida de la sustancia activa es el mesilato (metanosulfonato) del compuesto de fórmula I. Como agentes aglutinantes se pueden utilizar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplean preferentemente hidroxipropilcelulosa o copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. La adición de agentes disgregantes tales como, por ejemplo, talco o ácido silícico sirve para evitar la adhesión de las partículas durante el proceso. El contenido de sustancia activa asciende a 5 hasta 60% de la composición farmacéutica, preferentemente 10 hasta 50%.

La capa más externa opcional, que sirve para disminuir la abrasión que se incrementa durante el llenado en cápsulas y/o para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento, se compone de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, farmacéuticamente usuales. Como formadores de película se pueden utilizar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, y sus ésteres, o combinaciones de estos polímeros. Como plastificantes entran en consideración, entre otros, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina o polietilenglicoles. Como pigmentos se pueden emplear dióxido de titanio o pigmentos de óxido de hierro. Preferentemente, el revestimiento externo se compone de hidroxipropilmetilcelulosa y/o metilcelulosa, eventualmente con adición de polietilenglicoles como plastificantes.

Los gránulos pueden ser preparados por el procedimiento que se describe a continuación:

El material del núcleo que contiene ácido puede estar constituido por cristales del ácido orgánico que se emplee en cada caso o bien, ventajosamente, por partículas aproximadamente esféricas, del tamaño deseado, con un elevado contenido de ácido orgánico, que pueden ser preparadas mediante procedimientos que son conocidos y están bien establecidos en la tecnología farmacéutica. Entran en consideración, en especial, la elaboración del material del núcleo en procedimientos en bombo, en discos peletizadores, o por medio de extrusión / esferonización. A continuación se puede dividir por tamizado el material así obtenido en fracciones con el diámetro deseado. El material de núcleo apropiado tiene un diámetro medio de 0,4 a 1,5 mm, preferentemente 0,6 a 0,8 mm.

Sobre este material de núcleo que contiene ácido se aplica en primer lugar la capa aislante. Esto puede realizarse mediante procedimientos usuales, por ejemplo mediante la aplicación de una dispersión acuosa del polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y/o pigmentos en lecho fluidizado, en bombos grageadores o en instalaciones usuales de revestimiento con película. En caso necesario se puede tamizar de nuevo a continuación.

Después de esto se aplica la sustancia activa a partir de una solución que contiene agentes aglutinantes y eventualmente agentes disgregantes. El agente dispersante líquido es eliminado por secado durante el proceso y/o después del mismo. Como agente aglutinante en la dispersión se pueden emplear, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros. Se emplean preferentemente hidroxipropilcelulosa o copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Son apropiados como agentes disgregantes, por ejemplo, talco o ácido silícico; preferentemente se utiliza talco. Como agentes dispersantes entran en consideración, por ejemplo, etanol, 2-propanol, acetona o mezclas de estos disolventes entre sí o con agua, preferentemente el 2-propanol. La aplicación de la sustancia activa sobre el material del núcleo puede efectuarse mediante procedimientos conocidos y establecidos en la tecnología farmacéutica, por ejemplo en bombos grageadores, en instalaciones usuales de

revestimiento con película o en lecho fluidizado. A continuación se puede llevar a cabo de nuevo un proceso de tamizado.

Para disminuir la abrasión que se incrementa durante el llenado en cápsulas, o para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento, se puede revestir el sistema con otra capa a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, farmacéuticamente usuales. Esto se puede realizar con ayuda de procedimientos usuales, tales como los que ya se han mencionado en la descripción de la aplicación de la capa aislante.

Al utilizar material del núcleo con un diámetro medio de 0,4 – 1,5 mm, se obtienen mediante el procedimiento que se acaba de describir gránulos que pueden ser llenados a continuación, por ejemplo, en cápsulas duras. Para ello se llenan en cápsulas duras un número de estas unidades correspondiente a una dosis, en máquinas corrientes de llenado de cápsulas. Entran en consideración como cápsulas duras adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o cápsulas duras a base de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); se prefieren cápsulas de HPMC. El contenido de sustancia activa de la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%, preferentemente 10 hasta 50%; el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable se sitúa usualmente entre 20 y 90%, preferentemente entre 20 y 80%.

Si no se indica otra cosa, los datos en porcentaje se refieren siempre a porcentajes en peso. Todos los datos acerca del contenido de sustancia activa se refieren, en tanto no se indique otra cosa, a la sustancia activa base de fórmula I (no a una determinada sal).

Ensayos clínicos

En los primeros ensayos con sujetos de experimentación, empleando comprimidos convencionales que contenían el compuesto de fórmula I, se comprobó que aparecían niveles plasmáticos muy variables, que llegaban en casos particulares hasta la malabsorción. La variabilidad de los perfiles de niveles plasmáticos es claramente inferior tras la administración del compuesto de fórmula I como solución administrada por vía oral; en este caso no se observó malabsorción.

Las investigaciones han demostrado que el compuesto de fórmula I es relativamente soluble en agua a valores bajos de pH, mientras que es prácticamente insoluble, de

62

62

acuerdo con la definición de la Farmacopea Europea, a valores de pH superiores a 5. Por tanto, en una línea de tratamiento de los ensayos clínicos se administró a los sujetos de experimentación pantoprazol, que sirve para provocar un pH gástrico elevado.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 fueron ensayadas, por ejemplo, en cuanto a su biodisponibilidad en comparación con un comprimido convencional.

Para ello se investigó clínicamente en cuanto a su biodisponibilidad, en un total de 15 sujetos de experimentación, la formulación preparada conforme al Ejemplo 1, con un contenido de base de sustancia activa de 50 mg por cápsula. En una línea de tratamiento los sujetos recibieron la composición por vía oral en ayunas, sin tratamiento previo. En otra línea de tratamiento, para elevar el pH gástrico se trató previamente durante tres días a los mismos sujetos, antes de la administración por vía oral de la composición, con 40 mg de pantoprazol por vía oral b.i.d (dos veces al día); el tratamiento con pantoprazol se continuó durante la administración de la formulación de acuerdo con la invención.

El grado de absorción fue establecido mediante la determinación cuantitativa de la eliminación del metabolito activo de fórmula II a través de la orina.

La biodisponibilidad relativa tras el pretratamiento con pantoprazol se situó por término medio en un 94% en comparación con la administración sin haber realizado el pretratamiento.

En condiciones de administración comparables, la biodisponibilidad relativa (basada en el área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo) de un comprimido con un contenido de 50 mg, desarrollado y preparado según el estado de la técnica, y que no contienen ningún ácido orgánico soluble en agua, se sitúa en 18% tras el correspondiente pretratamiento con pantoprazol. La siguiente lista ofrece la composición aproximada de los comprimidos utilizados:

63

	Componente	mg/comprimido
Núcleo	Mesilato del compuesto de fórmula I	57,7
	Lactosa monohidratada	58,0
	Celulosa microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato magnésico	2,6
Revestimiento de película	Polietilenglicol 6000	0,56
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,92
	Amarillo de óxido de hierro	0,08
	Total	174,0

Por tanto, mediante el empleo de la formulación de acuerdo con la invención la biodisponibilidad relativa mejoró en un factor cercano a 5.

Del mismo modo, la formulación preparada conforma al ejemplo 2, con un contenido de sustancia activa base de 50 mg por cápsula fue ensayada clínicamente en cuanto a su biodisponibilidad en un total de 15 sujetos de experimentación. En una línea de tratamiento, los sujetos recibieron la composición por vía oral en ayunas, sin tratamiento previo. En otra línea de tratamiento, para elevar el pH gástrico se trató previamente durante tres días a los mismos sujetos, antes de la administración por vía oral de la composición, con 40 mg de pantoprazol por vía oral, dos veces al día; el tratamiento con pantoprazol continuó durante la administración de la formulación de acuerdo con la invención.

El grado de absorción fue establecido mediante la determinación cuantitativa de la eliminación del metabolitoactivo de fórmula II a través de la orina.

La biodisponibilidad relativa tras el pretratamiento con pantoprazol se situó por término medio en un 76% en comparación con la administración sin haber realizado el pretratamiento.

6X
64

En condiciones de administración comparables, la biodisponibilidad relativa (basada en el área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo) de un comprimido con un contenido de 50 mg, desarrollado y preparado según el estado de la técnica, y que no contiene ningún ácido orgánico soluble en agua, se sitúa en 18% tras el correspondiente pretratamiento con pantoprazol. La siguiente lista ofrece la composición aproximada de los comprimidos utilizados:

	Componente	mg/comprimido
Núcleo	Mesilato del compuesto de fórmula I	57,7
	Lactosa monohidratada	58,0
	Celulosa microcristalina	48,3
	Crospovidona	3,4
	Estearato magnésico	2,6
Revestimiento de película	Polietilenglicol 6000	0,56
	Dióxido de titanio	0,80
	Talco	0,64
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1,92
	Amarillo de óxido de hierro	0,08
	Total	174,0

Por tanto, mediante el empleo de la formulación de acuerdo con la invención la biodisponibilidad relativa de la sustancia activa mejoró en un factor cercano a 4, comparada con las formulaciones usuales. En la Figura 2 está representada gráficamente la biodisponibilidad de las dos formulaciones de acuerdo con la invención en comparación con los comprimidos antes descritos, con o sin administración simultánea de pantoprazol.

Los ensayos clínicos muestran una ventaja adicional de la forma de presentación de acuerdo con la invención que contiene el compuesto de fórmula I, que consiste en garantizar una biodisponibilidad suficiente de la sustancia activa, mejorada en comparación con una preparación farmacéutica convencional, así como ampliamente independiente del pH gástrico, disminuir variaciones de la biodisponibilidad, y evitar malabsorciones. Otra propiedad ventajosa de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es su idoneidad para todos los pacientes, es decir, también para

aquellas personas en las cuales el pH gástrico es elevado, sea por la normal variabilidad fisiológica, por una enfermedad, o a causa de una co-medicación con medicamentos que elevan el pH gástrico.

En el caso de la administración por vía oral, la dosis asciende convenientemente a 25 hasta 300 mg de sustancia activa base (por cápsula), preferentemente a 50 hasta 200 mg, y de manera especialmente preferida a 75 hasta 150 mg de sustancia activa base, en cada caso 1 a 2 veces al día.

La relación preferida de ácido a sustancia activa asciende a aproximadamente 0,9 : 1 hasta aproximadamente 4 : 1, y se prefiere especialmente una proporción de aproximadamente 1 : 1 y de aproximadamente 3 : 1. Se utiliza preferentemente al menos un equivalente de ácido por mol de compuesto de fórmula I. El límite superior de aproximadamente 4:1 (de ácido respecto a sustancia activa) viene determinado, por regla general, por el tamaño máximo aceptable de la forma de presentación para la dosis deseada (cantidad de gránulos por cápsula).

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención:

Ejemplo 1

	Composición porcentual				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de sustancia activa	Total		
Acido tartárico	61,3	-	-	61,3	176,7	353,4
Goma arábiga	3,1	2,8	-	5,9	17,0	34,0
Talco	-	5,6	3,2	8,8	25,4	50,7
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,0	4,0	11,5	23,1
Sustancia activa (mesilato del compuesto de fórmula I)	-	-	20,0	20,0	57,7*	115,3**
Suma				100,0	288,3	576,5

*) corresponde a 50 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

**) corresponde a 100 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

66
66

a) Elaboración del material del núcleo que contiene ácido

Composición:

Goma arábiga	1 parte en peso
Acido tartárico	20 partes en peso

En 4 partes en peso de agua purificada, a 50°C, se disuelve con agitación 1 parte en peso de goma arábiga. A continuación se disuelven en esta solución, con agitación, 5 partes en peso de ácido tartárico.

En una instalación de grageado adecuada, provista de dispositivo de impulsión y de extracción de aire, se disponen previamente 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño medio de partícula de 0,4 a 0,6 mm, y se pone a girar el bombo. Con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C se rocían los cristales de ácido tartárico, a intervalos, con la solución de ácido tartárico y goma arábiga, y se empolvan con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico pulverizado, de manera tal que se originan partículas aproximadamente esféricas.

A continuación se seca prolongadamente el material esférico del núcleo de ácido tartárico, en el bombo giratorio, con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C.

Se fracciona el material del núcleo a través de una máquina tamizadora oscilante, con tamices de una anchura nominal de malla de 0,6 y 0,8 mm. Se utiliza en el proceso ulterior la fracción útil, entre 0,6 y 0,8 mm.

b) Aislamiento del material del núcleo que contiene ácido

Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico	23 partes en peso
Goma arábiga	1 parte en peso
Talco	2 partes en peso

En una mezcla de 6,7 partes en peso de etanol de 96% y 13,5 partes en peso de agua purificada se disuelve, con agitación, 1 parte en peso de goma arábiga. A continuación se dispersan en la solución, con agitación, 2 partes en peso de talco.

67

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión de talco y goma arábiga, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 23 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, con una temperatura de entrada de aire de 35 – 40°C.

A continuación se somete a secado intenso el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, en una estufa de secado por aire circulante, a 40°C durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados se tamiza a continuación el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado y secado, en un tamiz de anchura nominal de malla 1,0 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1 mm).

c) Elaboración de la capa de sustancia activa

Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado	91 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa	5 partes en peso
Talco	4 partes en peso
Sustancia activa (mesilato de BIBR 1048)	25 partes en peso

En 168 partes en peso de 2-propanol se disuelve hidroxipropilcelulosa, con agitación, y a continuación se dispersan en esta solución, con agitación, la sustancia activa y talco.

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión que contiene sustancia activa, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 91 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, con a una temperatura de entrada de aire de 20 – 30°C.

A continuación se someten a secado intenso los gránulos que contienen sustancia activa, en una estufa de secado por aire circulante, a 35°C durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados se tamizan a continuación los granulados que contienen sustancia activa, con un tamiz de anchura nominal de malla 1,25 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1,25 mm).

d) Llenado en cápsulas

Por medio de una máquina llenadora de cápsulas se llena en cápsulas de gelatina dura o en cápsulas de HPMC, alargadas, del tamaño 1 o del tamaño 0, una cantidad de gránulos que contienen sustancia activa, que contiene en cada caso 50 o 100 mg, respectivamente, de sustancia activa base.

Ejemplo 2

	Composición porcentual				por cápsula [mg]	por cápsula [mg]
	Material del núcleo	Capa aislante	Capa de sustancia activa	Total		
Acido tartárico	38,5	-	-	38,5	55,5	166,5
Goma arábiga	1,9	1,7	-	3,6	5,2	15,6
Talco	-	3,5	6,4	9,9	14,3	42,8
Hidroxipropilcelulosa	-	-	4,0	8,0	11,5	34,6
Sustancia activa (mesilato del compuesto de fórmula I)	-	-	40,0	40,0	57,7*	173,0
Suma				100,0	144,2	576,5

*) corresponde a 50 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

**) corresponde a 150 mg del compuesto de fórmula I (sustancia activa base)

a) Elaboración del material del núcleo que contiene ácido

Composición:

Goma arábiga	1 parte en peso
Acido tartárico	20 partes en peso

En 4 partes en peso de agua purificada, a 50°C, se disuelve con agitación 1 parte en peso de goma arábiga. A continuación se disuelven en esta solución, con agitación, 5 partes en peso de ácido tartárico.

En una instalación de grageado adecuada, provista de dispositivo de impulsión y de extracción de aire, se disponen previamente 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño medio de partícula de 0,4 a 0,6 mm, y se pone a girar el bombo. Con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C se rocían los cristales de ácido tartárico, a intervalos, con la solución de ácido tartárico y goma arábiga, y se empolvan con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico pulverizado, de manera tal que se originan partículas aproximadamente esféricas.

A continuación se seca prolongadamente el material esférico del núcleo de ácido tartárico, en el bombo giratorio, con una temperatura de entrada de aire de 60 – 80°C.

Se fracciona el material del núcleo a través de una máquina tamizadora oscilante, con tamices de una anchura nominal de malla de 0,6 y 0,8 mm. Se utiliza en el proceso ulterior la fracción útil, entre 0,6 y 0,8 mm.

b) Aislamiento del material del núcleo que contiene ácido

Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico	23 partes en peso
Goma arábiga	1 parte en peso
Talco	2 partes en peso

En una mezcla de 6,7 partes en peso de etanol de 96% y 13,5 partes en peso de agua purificada se disuelve, con agitación, 1 parte en peso de goma arábiga. A continuación se dispersan en la solución 2 partes en peso de talco.

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión de talco y goma arábiga, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 23 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, con una temperatura de entrada de aire de 35 – 40°C.

A continuación se somete a secado intenso el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, en una estufa de secado por aire circulante, a 40°C durante 8 horas.

Para eliminar aglomerados se tamiza a continuación el material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado y secado, con un tamiz de anchura nominal de malla 1,0 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1 mm).

c) Elaboración de la capa de sustancia activa

Composición:

Material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado	57 partes en peso
Hidroxipropilcelulosa	10 partes en peso
Talco	8 partes en peso
Sustancia activa (mesilato de BIBR 1048)	50 partes en peso

En 335 partes en peso de 2-propanol se disuelve hidroxipropilcelulosa, con agitación, y a continuación se dispersan en esta solución, con agitación, la sustancia activa y talco.

En una instalación de elaboración en lecho fluidizado se rocían con la dispersión que contiene sustancia activa, mediante el procedimiento de rociado por la parte inferior del lecho, 91 partes en peso de material del núcleo que contiene ácido tartárico, aislado, con a una temperatura de entrada de aire de 20 – 30°C.

A continuación se somete a secado intenso los gránulos que contienen sustancia activa, en una estufa de secado por aire circulante, a 35°C durante 8 horas.

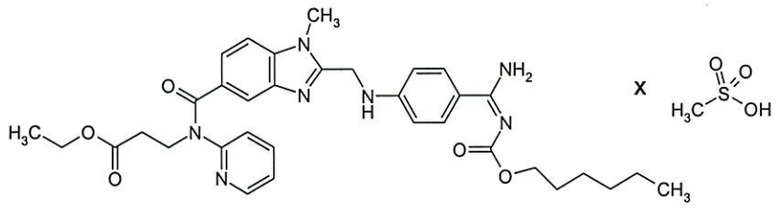
Para eliminar aglomerados se tamizan a continuación los granulados que contienen sustancia activa, en un tamiz de anchura nominal de malla 1,25 mm. Se continúa elaborando la fracción útil (tamaño de partícula < 1,25 mm).

d) Llenado en cápsulas

Por medio de una máquina llenadora de cápsulas se llena en cápsulas de gelatina dura o en cápsulas de HPMC, del tamaño 2 o del tamaño 0, una cantidad de gránulos que contienen sustancia activa, que contiene en cada caso 50 o 150 mg, respectivamente, de sustancia activa base.

Ejemplo 3

Preparación de metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonil-amino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il--amino]-propiónico



A una solución de 3139 mg (5,0 mmol) de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4--(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5--carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico base (preparado tal como se describe en el documento WO 98/37075) en 250 ml de acetato de etilo se añadió gota a gota una solución de 5,0 mmol de ácido metanosulfónico en 25 ml de acetato de etilo, con agitación y a temperatura ambiente. Al cabo de escasos minutos comenzó a separarse por cristalización el producto. Se continuó agitando durante una hora más a temperatura ambiente, y se agitó otra hora más enfriando con hielo, después se filtró con succión el precipitado, se lavó con unos 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de dietiléter, y se secó a 50°C en una estufa de secado por aire circulante.

Rendimiento: 94% del teórico

Punto de fusión: 178 - 179°C

$C_{34}H_{41}N_7O_5 \times CH_4SO_3$ (723,86)

Análisis elemental: calculado:	C 58,07%	H 6,27%	N 13,55%	S 4,43%
hallado:	58,11%	6,30%	13,50%	4,48%

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración por vía oral, que comprende al menos

a) éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}--1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

b) uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la cual el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, o uno de sus hidratos o sales ácidas.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido succínico.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico.

5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el contenido de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)--fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o de sus sales en la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%.

6. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable asciende a 20 hasta 90%.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 a 6, que comprende un material de núcleo aproximadamente esférico, que está compuesto por el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, o lo contiene, y una capa de sustancia activa que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, que circunda al material de núcleo.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el agente aglutinante pertenece al grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el material de núcleo tiene un tamaño medio de partícula de 0,4 a 1,5 mm.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el material de núcleo y la capa de sustancia activa están separados entre sí por una capa aislante compuesta por un polímero soluble en agua, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y pigmentos, adecuados.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la cual el polímero soluble en agua consiste en goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la cual el producto que contiene sustancia activa es envasado en cápsulas duras.

13. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12, en la cual se emplea como sustancia activa mesilato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4--(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5--carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

14. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica para administración por vía oral que contiene éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino--metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales fisiológicamente tolerables, que comprende los pasos de:

a) elaborar el material del núcleo a partir de uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, eventualmente con adición de agentes aglutinantes u otras sustancias auxiliares tecnológicas, en

procedimientos en bombo, en discos granuladores, o por medio de extrusión / esferonización.

b) aplicar una capa aislante compuesta por uno o varios polímeros solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y/o pigmentos sobre el material del núcleo,

c) aplicar la sustancia activa desde una dispersión que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, y secar simultánea y/o ulteriormente, para eliminar el agente dispersante,

d) eventualmente aplicar un revestimiento a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, y

e) llenar los gránulos así obtenidos, que contienen sustancia activa, en cápsulas duras.

15. Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino--metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

RESUMEN

La invención se refiere a una nueva forma de presentación para administración por vía oral, para la sustancia activa éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino--imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]--propiónico y sus sales farmacológicamente tolerables.

COLO 13736-841-040-3
PRP/WPC13736/ID-000307

Figura 1:

Representación esquemática de la composición farmacéutica:

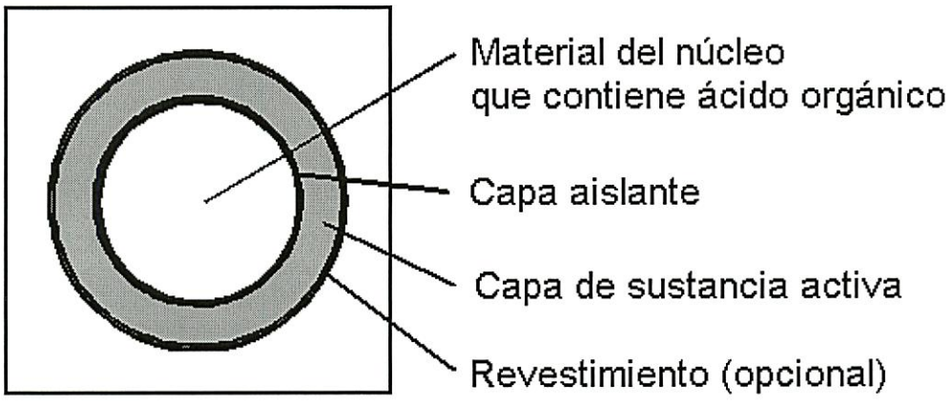
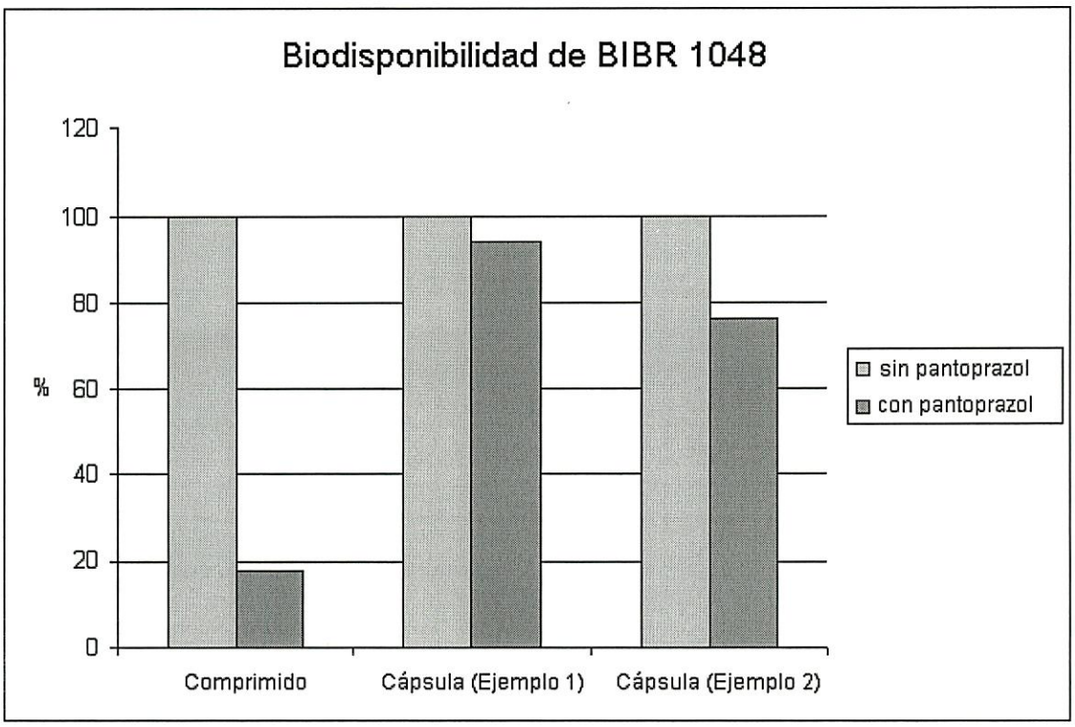


Figura 2:



77

77

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04099830 00000000 Folios: 77
Fecha (AMD): 2004-10-06 17:39:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 76,094
FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758684	27/09/2004	39,426,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 13736-841-040-3

78 78

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04099830 00000000 Folios: 77
Fecha (AMD): 2004-10-06 17:39:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN / MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de Identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

79 79

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &CO.KG

Oficio N° 10059

ASUNTO:

Radicación N°	**04-99830**
Solicitud internacional	**PCT/EP03/02141**
Fecha inicio fase nacional	**2004-10-07**
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, porque la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
29 OCT. 2004
202063

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

80 80

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04099830 00000002 Folios: 4
Fecha (AMD): 2004-12-02 17:01:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Trámite: 011
Evento: 379
Actuación: 444

Referencia : Expediente No. **04.099.830**

Asunto : Solicitud de patente para **"FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL, PARA ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONIL AMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCIL IMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SUS SALES"**

Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

Fecha de Solicitud : 6 de Octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 10059, notificado por fijación en lista de fecha 29 de Diciembre de 2004.

2. Mediante el Oficio No. 10059 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar los siguientes requisitos:

2.1. **Aclaración sobre si la solicitud corresponde al Capítulo I o II del PCT.**
Aclaro a ese Despacho que la presente solicitud de fase nacional, corresponde al **Capítulo I** del PCT, contrario a lo señalado en la solicitud presentada el 6 de Octubre de 2004. Teniendo en cuenta que la solicitud de fase nacional corresponde al **Capítulo I** del PCT no se presenta el Informe del Examen Preliminar Internacional.

3. En consecuencia, presento en el expediente de la referencia el correspondiente Formulario de Correcciones y Modificaciones, el cual solicito sea tenido en cuenta.

81

81

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de fase nacional, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Bogotá, 2 - DIC. 2004
Señora Jefe

EMILIO FERRERO
T.P.A No. 31.929

COLO 13736-841-040-3
PRP/PRP/ID-000377/WPC13736

82
82

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03

1 **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 **SOLICITANTE**

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

Dirección: D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

Lugar de Constitución: Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70

E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 **Número de expediente:** 04.099.830

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

La solicitud corresponde al **capítulo I** y no al Capítulo II del PCT.

6 **Comprobante de pago No.** 04 – 87.058 **Fecha:** 8 de Noviembre de 2004

7 **Anexos**

☒ Comprobante de pago de la tasa por $ 87.000

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 **NOMBRE:** EMILIO FERRERO **FIRMA:** _____

C.C. 438.019 de Usaquén **T.P.A.** 31.929

PRP

83
83

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04099830 00000002 Folios: 4
Fecha (AMD): 2004-12-02 17:01:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 87,058
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758694	08/11/2004	55,446,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		87,000.00
		TOTAL :	$	87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 00002-000-038-8

84

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 84

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO.
Apoderado(a)

REFERENCIA:

Radicación N°	04-99830
Solicitud internacional	PCT/EP03/02141
Fecha limite de inicio en fase nacional	07/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Oficio N°	1377
Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en el asunto, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y comercio, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo dispone el artículo 40 de la referida Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

25 NOV 2005

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202028

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

CAVELIER
ABOGADOS

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

83
85

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comerci
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-099830- -00003-0000
Fec: 2006-08-25 17:24:25 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación: 538

Referencia : Expediente No. 04099830
Asunto : Solicitud de patente para **FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VIA ORAL PARA ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO [(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMNO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL -1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-ILAMINO]-PROPIÓNICO Y SUS SALE.**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Publicada en : La Gaceta No. 561 Del 28 de febrero de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de $ 388.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 35582 de 28 de diciembre de 2005.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 25 AGO. 2006
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 13736-841-040-3
JDF/ASG/ID-000689/WPC13736
Cns M-2006-00009324

86
86
86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-099830- -00003-0000
Fec: 2006-08-25 17:24:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 51,906
FECHA : JULIO 10 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54929896	10/07/2006	42,127,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
[redacted]	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000.00
		TOTAL : $	388,000.00

[redacted]: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 13736 - 841-040-3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

87

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-099830

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **561** DE

FECHA **28** DE **FEBRERO DE 2006** EL TERMINO HABIL EÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **30** DE **MAYO** DEL **2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI __ _ __ _ _____ NO__ _ **X** _ _____

88

~~88~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04 99830
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	391
	Folios	003

Patente de Invención	[X]	Patente de Modelo de Utilidad		[ ]	
Vía Nacional	[ ]				
Vía PCT (fase nacional)	[X]	Cap.I	[ ]	Cap. II	[X]

No. Sol. Internacional PCT/EP03/02141
Fecha de Presentación Internal. 03/03/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 56 - 71

1.2. Reivindicaciones: Folios 72 – 74

1.3. Prioridad: Presentada en Alemania el 07.03.02, bajo el número 10209985.5 y la 10245624.0 de 30.09.02

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma de presentación para administración por vía oral para éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales".

Según las reivindicaciones 1-15 se refiere a una composición farmacéutica para administración por vía oral que comprende éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales, y uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones orales que contengan el compuesto éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud que son mejoradas frente al arte previo.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/4439

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

- El término "ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1g/250 ml a 20°C" es muy amplio y puede comprender ácidos que no se encuentran revelados dentro de la descripción.

- La reivindicación 1 no limita ninguna materia técnica específica, porque se trata de composiciones para la administración oral que comprenden éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico , y un ácido, esto quiere decir que pueden comprender composiciones en forma de polvos, tabletas, gránulos, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., y eso no se encuentra revelado en la descripción; lo que se revela en la descripción son núcleos con un ácido que contienen un recubrimiento del principio activo y capas de recubrimiento opcional que se encuentran dentro de una cápsula de gelatina dura, y dichos núcleos presentan un efecto mejorado, por lo tanto el efecto técnico depende de la composición farmacéutica en particular, y, por ende, dicho efecto técnico no se puede trasladar a un sinnúmero de posibles formas farmacéuticas como las mencionadas anteriormente, ya que cada una de ellas se comporta de manera diferente. Se le recuerda al solicitante que una composición farmacéutica se debe describir por sus componentes específicos y la cantidad de los mismos, para que se pueda diferenciar de manera clara de lo que existe en el estado de la técnica.

- Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

90 90

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 ENE. 2008

CONCEPTO TECNICO No. 0008	**EXAMINADOR TECNICO** Código No.202024

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00005-0000
Fecha: 2008-04-04 16:38:56 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 467 SOLPRORROGASOL Folios: 2

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 467

Referencia	:	Expediente No. 04.099.830
Asunto	:	Solicitud de Patente para **FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL, PARA ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y SUS SALES**
Solicitante	:	**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Clase	:	A61K 031/4439, A61P 007/002, C07D 235/014
Fecha de Solicitud	:	6 de octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio No. **391** notificado por fijación en lista del 11 de enero de 2008.

2. Presento junto con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de $75.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 44372 del 26 de diciembre de 2007.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

19-MAYO-2008
COLO-13736-841-040-3
ASG\NNJ\ID-122960\WPC13736
No. M-2008-122960\ASG

Industria y Comercio

92 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00005-0000

Fecha: 2008-04-04 16:38:56 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 467 SOLPRORROGASOL Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,017
FECHA : MARZO 31 DE 2008

[redacted]

[redacted]

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677869	31/03/2008	48,155,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
[redacted]			
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
		TOTAL : $	75,000.00

[redacted]ON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 13736 - 841 - 040 - 3

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

93

93

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00006-0000
Fecha: 2008-05-16 16:49:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.099.830
Asunto : Solicitud de Patente para **FORMA DE PREPARACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL PARA ESTER ETILICO DE ACIDO 3[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-AMINO-IMINO-METIL-FENILAMINO]-METIL}1-METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]PROPIONICO Y SUS SALES).**

Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Clase : A61K 031/4439, A61P 007/002, C07D 235/014
Fecha de Solicitud : 6 de Octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **391** notificado por fijación en lista del 11 de Enero de 2008. Con memorial radicado el 4 de Abril de 2008 solicité prórroga de término para atender el Oficio No. **391**.

94
94

2. Mediante el Oficio No. **391** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. <u>Claridad del capítulo reivindicatorio:</u>

3.1 Su Despacho señala que el término "*ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1g/250ml a 20°C*" es muy amplio.

3.2 Con el fin de atender la anterior observación y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, donde se especifica en la reivindicación 1 los ácidos orgánicos que se pueden utilizar, delimitando de esta forma el término de acuerdo a lo que se expone en el capitulo descriptivo.

3.3 Con respecto a la objeción de la reivindicación 1, por la falta de especificidad de la materia técnica reivindicada. Mi representada ha redactado nuevamente la misma indicando los elementos que comprende la composición y especialmente, además de definir los ácidos orgánicos, se ha definido en la nueva reivindicación 1 la sustancia activa a la que se hace referencia a lo largo del capítulo reivindicatorio.

De esta manera, la materia reivindicada se determina claramente y con ella el alcance de la protección solicitada y del examen de fondo que debe efectuarse sobre la misma.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

CAVELIER
ABOGADOS

95

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-040-3
LMA\LMA\ID-126027\WPC13736
No. M-2008-126027\LMA

96

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173. 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 04.099.830

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con el fin de superar las observaciones del examen de fondo.

6 Comprobante de pago No. 08-35,695 **Fecha:** 6 de mayo de 2008

7 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por $103.000.oo por concepto de modificaciones.
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA:** Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén **T.P.A.** 31.929

LMA

97
97

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración por vía oral, que comprende
a) un material de núcleo substancialmente esférico, que está compuesto, o contiene un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, seleccionado entre ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, o uno de sus hidratos o sales ácidas, y
b) una capa de sustancia activa que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, en donde la sustancia activa es éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido succínico.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico.

4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual el contenido de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o de sus sales en la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%.

5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable asciende a 20 hasta 90%.

6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el agente aglutinante pertenece al grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el material de núcleo tiene un tamaño medio de partícula de 0,4 a 1,5 mm.

8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la cual el material de núcleo y la capa de sustancia activa están separados entre sí por una capa aislante compuesta por un polímero soluble en agua, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y pigmentos, adecuados.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la cual el polímero soluble en

agua consiste en goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

10. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el producto que contiene sustancia activa es envasado en cápsulas duras.

11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, en la cual se emplea como sustancia activa mesilato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

12. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica para administración por vía oral que contiene éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales fisiológicamente tolerables, que comprende los pasos de:

a) elaborar el material del núcleo a partir de uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, eventualmente con adición de agentes aglutinantes u otras sustancias auxiliares tecnológicas, en procedimientos en bombo, en discos granuladores, o por medio de extrusión / esferonización.

b) aplicar una capa aislante compuesta por uno o varios polímeros solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y/o pigmentos sobre el material del núcleo,

c) aplicar la sustancia activa desde una dispersión que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, y secar simultánea y/o ulteriormente, para eliminar el agente dispersante,

d) eventualmente aplicar un revestimiento a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, y

e) llenar los gránulos así obtenidos, que contienen sustancia activa, en cápsulas duras.

13. Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

99

~~99~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00006-0000

Fecha: 2008-05-16 16:49:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,695
FECHA : MAYO 6 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Colo 13736-841-040-3

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

100

CAVELIER ABOGADOS – COLO 13736 841 [illegible]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00007-0000
Fecha: 2009-06-16 16:49:37 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 13

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-10

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE	Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@cavelier.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929

4 **Número de expediente:** 04.099.830 **Clase:** A61K 031/4439

Título del Invento: FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL, PARA ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SUS SALES

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Informo a ese Despacho sobre la adición de un inventor de la patente que se tramita en el presente expediente, así:
Nombre: **Peter SIEGER**
Domicilio: Klingenaecker 7,
88441 Mittelbiberach,
Alemania

Por lo tanto, solicito a ese Despacho tener en cuenta la mencionada adición al momento del otorgamiento del privilegio de patente y la correspondiente expedición del Título.

6 **Comprobante de pago No.** 09-39,908 **Fecha:** 1° de junio de 2009

7 **Anexos:**

- [x] Comprobante de pago de la tasa por concepto de modificación de solicitud en trámite.
- [x] Documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor Peter Sieger.
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA:**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG/ID.151942

2126

Certified Copy

Case P01-1306 CO 701

702

DECLARATION OF INVENTORSHIP WITH ASSIGNMENT

I, the undersigned

Ulrich BRAUNS, Alleenstrasse 54, 88400 Biberach, Germany, a citizen of Germany
Norbert HAUEL, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, Germany, a citizen of Germany

hereby declare under oath that Peter SIEGER, Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany, a citizen of Germany is also co-inventor of this invention and that we are the sole and true inventors of the invention described in

EP10209985.5 filed on March 07, 2002 and
EP10245624.0 filed on September 30, 2002,

as well as in the resulting international patent application

PCT/EP2003/02141 filed on March 03, 2003, entitled

"FORM OF PRESENTATION FOR 3- (2-{ 4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO -METHYL}-1-METHYL-1iH /i -BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO PROPIONIC ACID ETHYL ESTER TO BE ADMINISTERED ORALLY "

and all subsequent related patent applications according to the attached listing

and we, Ulrich BRAUNS, Norbert HAUEL and Peter SIEGER, for and in consideration of the sum of ten (10) Euros, assign in full property without reservation or limitation whatsoever our entire right, title and interest in and to any and all improvements which are disclosed in the patent applications and patents as mentioned above in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
residing at **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

who may apply for and obtain in its own name the grant of the corresponding patent of invention worldwide.

Granted and signed by:

U. Braun — 02/10/2009
Ulrich BRAUNS — Date

N. Haüel — 02/02/2009
Norbert HAUEL — Date

P. Sieger — 02/02/2009
Peter SIEGER — Date

for the Assignee:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

ppa. ppa.

Dr. Heinz HAMMANN
(Authorized Signatory)

Dr. Michael KOMPTER
(Authorized Signatory)

3

Urkundenrolle I UR 69 / 2009
Notariat 1 Biberach a.d. Riß*Tel. 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 74 / 2009

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Ulrich Brauns,
   geboren am 09.01.1958,
   wohnhaft in 88400 Biberach, Alleenstrasse 54,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

2. Herrn Dr. Norbert Hauel,
   geboren am 08.06.1950,
   wohnhaft in 88433 Schemmerhofen, Marderweg 12,

   - persönlich bekannt -

3. Herrn Dr. Peter Sieger,
   geboren am 09.09.1963,
   wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Klingenäcker 7,

   - persönlich bekannt -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Biberach a.d. Riß, den 10.02.2009

Notar

(Groß)

§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§152 II Ziff.1 KostO	Portoauslagen		2,90 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	95,90 €	18,22 €
Summe:			**114,12 €**

Rechnungs-Nr. 103495

\\NOTWBBC01SU001\NOAHGroup\Work\NOAHWord\REF00001\DOKNOTAR\UZ_URKUN\U007409A.U01

«Dokument_t

2126

107

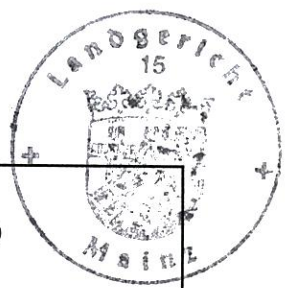
703

Conformity of the above copy with the original is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 05th day of March 2009 /Ge

Notary





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.03.2009

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 363/2009

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift
In Vertretung:
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, 16.03.09
(Beyer)
Justizbeschäftigte

Certified Copy

Case P01-1306

704

DECLARATION OF INVENTORSHIP WITH ASSIGNMENT

I, the undersigned

Ulrich BRAUNS, Alleenstrasse 54, 88400 Biberach, Germany, a citizen of Germany
Norbert HAUEL, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, Germany, a citizen of Germany

hereby declare under oath that Peter SIEGER, Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany, a citizen of Germany is also co-inventor of this invention and that we are the sole and true inventors of the invention described in

EP10209985.5 filed on March 07, 2002 and
EP10245624.0 filed on September 30, 2002,

as well as in the resulting international patent application

PCT/EP2003/02141 filed on March 03, 2003, entitled

"FORM OF PRESENTATION FOR 3- (2-{ 4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO -METHYL}-1-METHYL-1iH /i -BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO PROPIONIC ACID ETHYL ESTER TO BE ADMINISTERED ORALLY "

and all subsequent related patent applications according to the attached listing

and we, Ulrich BRAUNS, Norbert HAUEL and Peter SIEGER, for and in consideration of the sum of ten (10) Euros, assign in full property without reservation or limitation whatsoever our entire right, title and interest in and to any and all improvements which are disclosed in the patent applications and patents as mentioned above in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
residing at **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

who may apply for and obtain in its own name the grant of the corresponding patent of invention worldwide.

Granted and signed by:

Landgericht 15 Mainz

Ulrich BRAUNS — Date

Norbert HAUEL — Date

Peter SIEGER — Date

for the Assignee:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

ppa. Dr. Heinz HAMMANN
(Authorized Signatory)

ppa. Dr. Michael KOMPTER
(Authorized Signatory)

Landgericht 15 Mainz

UR.Nr. 153/2009

Certificate of Corporation

I hereby certify that **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

The Company is in good standing and in full force and effect.
It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR A 2206 as of 18th day of February 2003. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR A 22206 since 28th day of November 2005.

Furthermore, I certify that

- Mr. Dr. Heinz H a m m a n n, born 25th day of November 1949, residing at 55411 Bingen am Rhein, Dr.-Gebauer-Straße 16,
- Mr. Dr. Michael K o m p t e r, born 11th day of May 1955, residing at 64560 Riedstadt, Haydnstraße 14, Goddelau,

were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**.

Ingelheim am Rhein, the 30th day of January 2009 /Ge

Notary

Horst Heintskill
Notar in Ingelheim am Rhein

Conformity of the above copy with the original is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 05th day of March 2009 /Ge

Notary

Horst Heintskill
Notar in Ingelheim am Rhein

705

105

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.03.2009

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 365/2009

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift
In Vertretung:
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, 16.03.09

Justizbeschäftigte

106

La presente traducción oficial **No. 0042/09** *fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.*

A continuación se traducen: a) el Protocolo Notarial No. I UR 69 / 2009 con su correspondiente apostilla en alemán, que acompaña a una DECLARATION OF INVENTORSHIP WITH ASSIGNMENT; b) la apostilla en alemán que acompaña al Protocolo Notarial No. 153/2009 en inglés en una CERTIFICATION OF CORPORATION.

Protocolo notarial I UR 69 / 2009 — I UZ 74 / 2009

Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Ulrich Brauns,
   nacido el 09.01.1958,
   residente en 88400 Biberach, Alleenstrasse 54,

   - identificado mediante documento de identidad personal -

2. el señor Dr. Norbert Hauel,
   nacido el 08.06.1950,
   residente en 88433 Schemmerhofen, Marderweg 12,

   - a quien conozco personalmente -

3. el señor Dr. Peter Sieger,
   fecha de nacimiento 09.09.1963,
   residente en 88441 Mittelbiberach, Klingenäcker 7,

   - a quien conozco personalmente -

puestas en mi presencia.

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Biberach a.d. Riß, 10.02.2009

Notario

(Groß)

SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO[1]	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§ 152 II, numeral 1 KostO	Portes desembolsados		2,90 €
	IVA 19,00% sobre	95,90 €	18,22 €
Total:			**114,12 €**

Factura No. 103495

[1] Reglamento de gastos notariales

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

707

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia **6.** el 16 de marzo de 2009

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 363/2009

9. Sello/timbre

10. Firma
En representación:

(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

Factura de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO[1] del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO[2]
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 16.03.09

(Beyer)

Funcionaria de justicia

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90b218

LA FIRMA ANTERIOR ES EN EL DOCUMENTO DESCRITO ASÍ FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

ABR 28 A 10:53

OFICINA DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

[1] JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.
[2] KostO = Reglamento de gastos notariales

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

708

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill
3. en su calidad de Notario
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia **6.** el 16 de marzo de 2009
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 365/2009
9. Sello/timbre

10. Firma
En representación:
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

Landgericht 15 Mainz

Factura de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO[1] del. 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO[2]
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 16.03.09

(Beyer)
Funcionaria de justicia

NO SE AUMITE RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
EXIME DE RESPONSABILIDAD EL DOCUMENTO DESEMPEÑA ACTUACIONES INDICADAS
90b219

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ABR 28 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Bogotá, D.C., 22 de abril de 2009

[1] JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.
[2] KostO = Reglamento de gastos notariales

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

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 04.27/09a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

Copia Certificada

Caso P01-1306

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE INVENCIÓN CON CESIÓN

Nosotros, los suscritos,

Ulrich BRAUNS, Alleenstrasse 54, 88400 Biberach, Alemania, ciudadano de Alemania; Norbert HAUEL, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, Alemania, ciudadano de Alemania

por el presente declaramos bajo que juramento que Peter SIEGER, Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania, una ciudadano de Alemania, también es co-inventor de esta invención y que nosotros somos los únicos y verdaderos inventores de la invención descrita en las solicitudes

EP10209985.5 presentada el 7 de marzo de 2002 y

EP10245624.0 presentada el 30 de septiembre de 2002

así como en la resultante solicitud internacional de patente

PCT/EP2003/02141 presentada el 3 de marzo de 2002, titulada

"FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL DE ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-(2-{4-(HEXILOCARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO-METIL}-1-METIL-1iH/i-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO PROPIÓNICO Y SUS SALES

y todas las solicitudes de patente posteriores de conformidad con el listado anexo y nosotros, Ulrich BRAUNS, Norbert HAUEL y Peter SIEGER, por y en contraprestación de la suma de diez (10) Euros, cedemos en completa propiedad sin reserva o limitación alguna todo nuestro derecho, título e interés en y todos los perfeccionamientos

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

109
110

que se divulgan en las solicitudes de patente y patentes mencionadas anteriormente a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el otorgamiento de la correspondiente patente de invención a nivel mundial.

Otorgado y firmado por:

Firma Ilegible — *02/10/2009*
Ulrich BRAUNS — Fecha

Firma Ilegible — *02/02/2009*
Norbert HAUEL — Fecha

Firma Ilegible — *02/02/2009*
Peter SIEGER — Fecha

Por el Cesionario
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

(En otro ejemplar idéntico al anterior)

Firma Ilegible — *Firma Ilegible*
Dr. Hainz HAMMANN (Signatario Autorizado) — Dr. Michael KOMPTER (Signatario Autorizado)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ABR 28
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Legalización en alemán de la firma de los anteriores inventores expedida por Notario Público.

Por el presente se certifica la autenticidad de la presente copia con el documento original.

Ingelheim am Rhein, el 5 de marzo de 2009/Ge

Firma Ilegible

Notario

Sello de **Apostille** expedido por la República Federal de Alemania y certificado el 16.03.2009 con el número **363/2009** bajo la firma del Dr. Harald Binz.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
DOCUMENTO DESEMPEÑA AS FUNCIONES INDICADAS

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

777

UR. Nr. 153/2009

Certificado de Sociedad

Por el presente certifico que **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** es una sociedad debidamente constituida y existente de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

La sociedad cumple con su objeto social y se encuentra en plena vigencia y efecto.

Fue inscrita en el Registro Mercantil del Tribunal de Distrito de Bingen con el número HR A 2206 a partir del 18 de febrero de 2003. Este registro fue transferido por ley al Registro Mercantil del Tribunal de Distrito de Mainz, en donde ha esta inscrita con el número HR A 22206 desde el 28 de noviembre de 2005.

Adicionalmente certifico que

- El señor Dr. Heinz H a m m a n n, nacido el 25 de noviembre de 1949, domiciliado en 55411 Bingen am Rheim, Dr.-Gebauer-Straße 16,
- El señor Dr. Michael K o m p t e r, nacido el 11 de mayo de 1955, domiciliado en 64560 Riedstadt, HaydnstraBe 14, Goddelau,

estaban autorizados para firmar el anterior documento y aún están debidamente autorizados para firmar a nombre de **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** como apoderados.

Ingelheim am Rheim, el 30 de enero de 2009 /Ge

Firma Ilegible

Notario

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

772

Por el presente se certifica la autenticidad de la presente copia con el documento original.

Ingelheim am Rhein,el 5 de marzo de 2009/Ge

Firma Ilegible

Notario

Sello de **Apostille** expedido por la República Federal de Alemania y certificado el 16.03.2009 con el número **365/2009** bajo la firma del Dr. Harald Binz.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.
DVZ\DVZ\ID-148292\WPCL002H\COLO 13736-510-040-3

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 000 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

2001 ABR 28 A 10:54

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

90b221

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1713

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00007-0000

Fecha: 2009-06-16 16:49:37 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 39,908
FECHA : JUNIO 1 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111857745	01/06/2009	45,405,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		111,000.00
		TOTAL :	$	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO:13736-891-040-3

~~20~~ 174

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO

N° Radicación	04-99830	Fecha de presentación	05.10.04
N° Prioridad	DE 10209985	Fecha de Prioridad	07.03.02

Palabras clave

Granulos
Fabricación
Acido

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA

A61K31/4439			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES

WO 03074056			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS

epoline			
Espacenet			
USPTO			

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS

Oficina	Fecha	Reiv. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS

Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
WO 9877075		
US 4438091		
JP 59134033		

LITERATURA NO PATENTES

Documento	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones: Claridad.

Fecha del examen: 04.01.08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 99830
Clasificación Internacional (IPC): A 61K 31/4439
Concepto Técnico No. 2597

Patente de Invención	[x]	Patente de Modelo de Utilidad	[ ]		
Vía Nacional	[ ]				
Vía PCT (fase nacional)	[x]	Cap.I	[ ]	Cap. II	[x]

No. Sol. Internacional PCT/EP03/02141
Fecha de Presentación Internal. 03/03/2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 56 – 71

1.2. Reivindicaciones: Folios 97 – 98

1.3. Rta Solicitante: Folios 93 - 95

1.4. Prioridad: Presentada en Alemania el 07.03.02, bajo el número 10209985.5 y la 10245624.0 de 30.09.02

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma de presentación para administración por vía oral para éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales".

Según las reivindicaciones 1-13 se refiere a una composición farmacéutica para administración por vía oral que comprende éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales, y uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones orales que contengan el compuesto éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales.

116

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud que son mejoradas frente al arte previo.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/4439

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción *(artículo 28 D. 486)*

- La descripción divulga la invención de manera clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto, la descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

- Las reivindicaciones 1-13 son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción y sí cumplen con el requisito de claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención *(artículo 25 D 486)*

- La presente solicitud de patente sólo comprende una invención y, por lo tanto, sí cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención *(artículo 15 D 486)*

- El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad *(artículo 20 D486)*

- El contenido de las reivindicaciones 1 a 13 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto *(artículos 14 y 21 D 486)*

- El contenido de las reivindicaciones 1-13, no comprende usos, ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 07.03.02, no se encontraron documentos del estado de la técnica relacionados con el objeto de la presente solicitud.

117

9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

9.1. Novedad *(artículo 16 D486)*

- Las reivindicaciones 1-13 se refieren a una composición farmacéutica para administración por vía oral que comprende éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales, y uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables .

  Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron composiciones iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

9.2. Nivel inventivo *(artículo18 D486)*

- Las reivindicaciones 1-13 se refieren a una composición farmacéutica para administración por vía oral que comprende éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y sus sales, y uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables.

  El estado de la técnica revela composiciones que comprenden éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico, pero no las composiciones de la presente solicitud en donde se presenta una mejora en la biodisponibilidad gracias a la presencia del ácido en el núcleo de los gránulos, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en esta clase de composiciones

9.3. Aplicación industrial *(artículo19 D 486)*

- Las reivindicaciones 1-13 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 - 13 (folios 97-98).

CONCEPTO TECNICO No. 2597	**EXAMINADOR TECNICO** Código No.202024

NOTA: Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se cambia el título a "Forma de presentación para administración por vía oral que comprende éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1metil-1H-bencilimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y un núcleo que comprende un ácido orgánico".

/103

AVISO DE NOTIFICACION

CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

116
778

Radicación :	**4-99830- -9-0 Fecha: 2009-09-28 08:13:15**
Trámite :	**11 PATENTEIYII**
Evento :	**379 FASENACIONALII**
Actuación :	**432 COMUNICACTOADM**
Destinatario :	**EMILIO FERRERO Folios 1**

Señor (a) (es)
EMILIO FERRERO
CARRERA 4 NO. 72 - 35
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION :	48216
Fecha :	25/09/2009
Expediente :	4-99830
Trámite :	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento :	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación :	432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 48216

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 434

Rad. PCT/ 04-99830

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud de patente de invención titulada "FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL, PARA ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y SUS SALES", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP 03/02141 de fecha 03 de marzo del 2003, fue radicada en esta Superintendencia el 06 de octubre del 2004 bajo el número 04099830, para que se dé comienzo a la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 561 del 28 de febrero del 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 88 a 90 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el número 04-099830-00006-0000 del 16 de mayo del 2008, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 97 y 98 con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El nuevo capítulo reivindicatorio se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes *"...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

48216

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 48216

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 434

Rad. PCT/ 04-99830

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 13 contenidas en los folios 97 y 98, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio de patente solicitado.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL QUE COMPRENDE ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y UN NUCLEO QUE COMPRENDE UN ACIDO ORGANICO".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

" FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL QUE COMPRENDE ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y UN NUCLEO QUE COMPRENDE UN ACIDO ORGANICO "

Clasificación IPC: A 61 K 31/4439.

Reivindicación(es): 1 a 13 **Folio(s):** 97 y 98

Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

Domicilio(s): Ingelheim Am Rhein, Alemania.

49
927

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 43216

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 434

Rad. PCT/ 04-99830

Inventor(es): Ulrich Brauns, Norbert Hauel y Peter Sieger.

Prioridad Nº: 102 09 985.5 **Fecha:** 07 de marzo del 2002 **País:** DE.
105 45 624.0 30 de septiembre del 2002 DE.

Solicitud Internacional Nº: PCT/EP 03/02141 **Fecha:** 03 de marzo del 2003.

Vigente desde: 03 de marzo del 2003 **Hasta:** 03 de marzo del 2023

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

APORTE RECIBIDO POR VALOR DE
$ T/04 POR CONCEPTO
DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS
25 SET 2008

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),

GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 Nº 72 – 35.
Bogotá D.C.

722

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co., Kg.
Ingelheim am Rhein, Alemania

A la Creación denominada:

"Forma de presentación para administración por vial oral, que comprende ester etilico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1h-bencilimi dazol-5-carbonil) -piridin-2-il-amino]-propionico y un núcleo que comprende un ácido organico"

Inventor(es):

Ulrich Brauns
Norbert Hauel
Peter Sieger

Certificado No:434

Solicitud Internacional No: PCT/EP03/02141
Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/4439

13 Reivindicaciones
Vigente Desde: 03/03/2003
Hasta: 03/03/2023

Prioridad No: DE 102 09 985.5 07/03/2002
DE 105 45 624.0 30/09/2002

Que la solicitud de Patente de Invención No 4 99830 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 48216 de 25/09/2009, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

127
123

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00010-0001
Fecha: 2010-03-16 15 11:59 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **PCT/04.099.830**

Pago de anualidad correspondiente a la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL, QUE COMPRENDE ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y UN NUCLEO QUE COMPRENDE UN ACIDO ORGANICO"

Titular: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.**

Solicitud Internacional No.	**PCT/EP 03/02141**	de:	**Marzo 03 de 2003**
Certificado de Patente No.		de:	**Marzo 03 de 2003**
Concedida por Resolución No.	**48216**	de:	**Septiembre 25 de 2009**

PAGO DE ANUALIDAD – 8° AÑO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito presentar a usted el comprobante No. **10–** 20.374 de **Marzo 15 de 2010,** el cual cubre los derechos correspondientes a la tasa anual para mantenimiento de la vigencia de la Patente PCT Entrada en Fase Nacional, arriba citada.

Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
CC. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono (PBX): 7560770

Bogotá, D.C. 16 MAR. 2010
MCA/gcb/P1922

122

124

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00010-0001

Fecha 2010-03-16 15:11:59 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTELYII Lve 323 ANUALIDADES
Act 411 PRESENTACION Folios 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 20,374
FECHA : MARZO 15 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325296602	15/03/2010	22,683,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTEN	292,000.00

****

TOTAL : $ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

123
125

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RAD: 04-099830--0011 0001 Fecha: 2010-07-16 10:44:53
DEP: 20 DIR.NUEVASCREACIONES
TRA: 11 PATENTEIYII EVE: 323 ANUALIDADES
ACT: 440 RESPUESTA Folios: 2

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Calle 94 A No 7A- 09
BOGOTA D.C.

Asunto:

Radicación:	4 99830
Trámite:	11
Evento:	323
Actuación:	440
Folios:	2

Apreciado(a) doctor(a):

En atención al contenido de las comunicaciones relacionadas con el expediente citado en el asunto, adjunto le remito la certificación con la información de los pagos de la(s) tasa(s) de mantenimiento del certificado de Pct-patente de Invención Capitulos I Y II número 434.

Es de anotar que la aplicación de los pagos se hace de acuerdo a la fecha de presentación y al período solicitado en tal escrito. En el caso de presentar en la casilla período/estado: PENDIENTE APLICACIÓN O DESGLOSE; se solicita informe a esta oficina sí desea que sea aplicado para el siguiente período, de ser así, deberá manifestarlo por escrito como complemento de información a la anualidad. Lo anterior debe hacerse de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486/00 y la resolución de tarifas vigente.

En el evento de no aceptar la aplicación indicada en el párrafo anterior, si lo estima conveniente podrá solicitar por escrito el desglose del(los) mencionado(s) pago(s).

Atentamente,

MARIA ~~CONSUELO~~ CASIJ REY
Secretraria General Ad Hoc

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RAD.:4 99830

Secretraria General Ad Hoc

CERTIFICA

Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las resoluciones de las tasas aplicables; se allegaron los siguientes recibos oficiales de caja, correspondientes a las tasas de mantenimiento del certificado de Pct-patente de Invención Capitulos I Y II número 434:

Recibo	Fecha Radicado	Presentado Por	Período o Estado (AAAA/MM/DD)
10-20374	2010/03/16	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	2010/03/03 al 2011/03/03

Se expide en Bogotá D.C., a los 16 días del mes de Julio de 2010

MARIA CONSUELO CASIJ REY

mbuitrag

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

F ... para el adhesivo de radicación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00014-0004
Fecha 2012-12-06 12:05:08 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTES Y II Eve 2 TRANSFEREN
Act 411 PRESENTACION Folios 16

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CAMBIO DE TITULAR

Exp: 04 099 830

1. Identificación del Trámite

- [x] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Registro de Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [x] Persona Jurídica

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Nombre o denominación / Nombre Social

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro [ ] Número _____

Dirección del Representante	Ciudad	
Binger Strasse 173, Alemania	Ingelheim am Rhein	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del representante o apoderado:

DE PAEZ LUZ CLEMENCIA | C.C. 35.456.344 | 23.555

Apellidos y Nombre | Documento de identificación | Tarjeta profesional

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

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

128

4. Datos de la Inscripción

Titulo de la Nueva Creación:

FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL QUE COMPRENDE ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y UN NUCLEO QUE COMPRENDE UN ACIDO ORGANICO

Número de Certificado: **434**

Vigencia: **Vigente desde 03 de marzo de 2003 Hasta 03 de marzo de 2023**

5. Datos del Trámite

Cambio de Titular

De: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

Domicilio: **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rheim, Alemania**

A: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Domicilio: **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rheim, Alemania**

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa por $260.100.
- [x] Poder de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
- [x] Documento que respalde la Inscripción, según sea el caso.
- [ ] Documento que acredite el legítimo interés, si fuera el caso

7. **Firma (s)**	
Nombre del Firmante **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

JGG\SDC\ID-231893\WPCL9255

Deed of Assignment

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (BI Pharma)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, 55218 Ingelheim am Rhein, Germany

Owner of the Patent **434 in Columbia**

For which the Priorities Patent Applications were filed in Germany

DE/ 07.03.2002 / DE10209985.5
DE/ 30.09.2002 / DE10245624.0

do hereby assign, and transfer all the rights and title to (BII)

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

BII receives with the aforementioned Assignment for the country Columbia and the Priority right for said country:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim, 29th August 2012 ppa. Dr. Heinz-Gerd KLÄS ppa. Dr. Michael KOMPTER

The transfer is herewith accepted

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim, 29th August 2012 ppa. Dr. Elke SIMON ppa. Dr. Markus WEYMANN

4
730

UR.Nr. 2013/2012
It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**,
  born 11th day of May 1955,
  with business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

- Mrs. Dr. Elke **S i m o n**,
  born 09th day of June 1961,
  with business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

- Dr. Markus **W e y m a n n**,
  born 27th day of December 1966,
  with business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,
were duly given in my presence.

I hereby certify that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, Germany.
It has been entered into the Commercial Register of the District Court of Mainz under HR B 21063.

Furthermore, I certify that Dr. Elke Simon and Dr. Markus Weymann were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign at the ~~27th and~~ 29th day of August 2012 on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 29th day of August 2012 /Ge

Horst Heintskill
Notar in Ingelheim am Rhein

Notary public

5

131

UR.Nr. 2092/2012
It is herewith certified that above signature of:

Dr. Heinz-Gerd **K l ä s**,
born 09th day of February 1952,
with business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,

personally known,

was duly given in my presence.

I hereby certify that **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It has been entered into the Commercial Register of the District Court of Mainz under HR A 22206.

Furthermore, I certify that Dr. Heinz-Gerd Kläs and Dr. Michael Kompter were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign
- Dr. Michael Kompter at the 29th day of August 2012 and
- Dr. Heinz-Gerd Kläs at the 11th day of September 2012

on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**.

Ingelheim am Rhein, the 11th day of September 2012 /Ge

Notary junior judge Mascha Diefenbach
as officially appointed representative of
the notary Horst Heintskill with his office in Ingelheim am Rhein

Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessorin Mascha Diefenbach
3. in ihrer Eigenschaft als amtlich bestellte Vertreterin des Notars Horst Heintskill mit dem Amtssitz in Ingelheim am Rhein
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 17.09.2012
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1606/2012
9. Siegel/Stempel

Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

10. Unterschrift
In Vertretung:

Benno Henrich
Vizepräsident

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €

Mainz, 17.09.12

Fenske-Rörig
Justizsekretärin

6
732

Caso: P01-1306-CO

Escritura de Cesión

Por una buena y valorable contraprestación, cuyo recibo y suficiencia por el presente se reconocen, el suscrito (BI Pharma)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, 55218 Ingelheim am Rhein, Alemania

Titular de la Patente 434 en Colombia

Para la cual las Solicitudes de Patente de Prioridad fueron presentadas en Alemania

DE/ 07.03.2002 / DE10209985.5
DE/ 30.09.2002 / DE10245624.0

Por el presente cedemos, y transferimos todos los derechos y títulos para (BII)

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

BII recibe con la antes mencionada Cesión para el país de Colombia el derecho de Prioridad para dicho país:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim, Agosto 29 de 2012

(Firmado)
ppa. Dr. Heinz-Gerd KLÄS

(Firmado)
ppa. Dr. Michael KOMPTER

La transferencia se acepta por el presente

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim, Agosto 29 de 2012

(Firmado)
ppa. Dr. Elke SIMON

(Firmado)
ppa. Dr. Markus WEYMANN

UR. Nr. 2013/2012
Por el presente se certifica que las anteriores firmas de:

- Dr. Michael **Kompter**
  Nacido del día 11 de Mayo de 1955;
  Con dirección comercial en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173,

- Sra. Sr. Elke **Simon**,
  Nacida el día 9 de Junio de 1961,
  Con dirección comercial en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173,

- Dr. Markus **Weymann**,
  Nacida el día 27 de Diciembre de 1966,
  Con dirección comercial en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173,

A quienes conozco personalmente,
Fueron debidamente suscritas en mi presencia.

Por el presente certifico que **Boehringer Ingelheim International GmbH** es una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de la República de Alemania teniendo su lugar principal de negocios en Binger Strasse 173, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Ha sido inscrita en el Registro Comercial de la Corte de Distrito de Mainz bajo HR B 21063.

Adicionalmente, certifico que el Dr. Elke Simon y el Dr. Markus Weymann estaban autorizados para firmar el documento anterior y aún se encuentran autorizados para firmar el día 29 de Agosto de 2012 a nombre de, como *procurist*s de **Boehringer Ingelheim International GmbH.**

Ingelheim am Rhein, el día 29 de Agosto de 2012/GE

(Firmado)
Notario Público
Sello a tinta del Notario Público

UR. Nr. 2092/2012
Por el presente se certifica que la anterior firma de:

- Dr. Heinz-Gerd **Kläs**
  Nacido del día 09 de Febrero de 1952;
  Con dirección comercial en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Strasse 173,

A quien conozco personalmente,
Fue debidamente suscrita en mi presencia.

Por el presente certifico que **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** es una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de la República de Alemania teniendo su lugar principal de negocios en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.
Ha sido inscrita en el Registro Comercial de la Corte de Distrito de Mainz bajo HR A 22206.

Adicionalmente, certifico que el Dr. Heinz-Gerd Kläs y el Dr. Michael Kompter estaban autorizados para firmar el documento anterior y aún se encuentran autorizados para firmar
-Dr. Michael Kompter el día 29 de 2012 y
-Dr. Heinz-Gerd Kläs el día 11 de Septiembre de 2012
a nombre de, como *procurist*s de **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**

Ingelheim am Rhein, el día 11 de Septiembre de 2012/GE

(Firmado)
Notario Juez Junio Mascha Diefenbach
Nombrado oficialmente como representante del notario Horst Heintskill con su oficina en Ingelheim am Rhein
Sello

Apostilla en Alemán No. 1606/2012 del 07.09.2012

APOSTILLA
((Convención de La Haya de octubre 5 de 1961)

1.	País:	República Federal de Alemania

Este documento público

2.	está firmado por la	asesora de notario Mascha Diefenbach
3.	en su calidad de	representante encargada oficial del notario Horst Heintskill con residencia oficial en Ingelheim del Rin
4.	Está provista de sello/estampilla de	Horst Heintskill, notario en Ingelheim del Rin

Certificado

5.	en Maguncia	**6.**	el 17 de septiembre de 2012
7.	por la presidente del Tribunal Regional		
8.	bajo el número 1606/2012		
9.	Sello/estampilla: Presidente del Tribunal Regional		
10.	Firma en representación [ilegible]		Benno Henrich Vicepresidente

[sello] Presidente del tribunal Regional de Maguncia

Cuenta de gastos
Tasa para la concesión de la legalización
Valor: 50.000,00 euros
Reglamento de costos de administración de justicia de 26.7.1957
En conexión con § 45 del reglamento de costos
Tasa: 33,00 euros
Maguncia, 17.09.2012
[firma ilegible]
Fenske Rorig
Secretaria de justicia

134 8
735

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

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

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

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

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

Munich, 18 de Diciembre de 1995

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * MUNICH *

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DOCUMENTO DE IDENTIDAD

LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE -4 A 11: 44

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C

1-104133 fl

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * MADRID *

234 - 4
135

CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, D.E. - COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

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

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

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

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. ppa.

Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard Huber

Signature Firma

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

135 A 10

136

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

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

136 II
137

UR.Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

Landgericht Mainz

- 910 E 1 -

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

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861

1995

Amtsinspektor

737 12
138

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

---

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

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

139 13
738

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible
El notario suplente
del notario de Ingelheim
Prof. Dr. Weirich

(Hilo y oblea roja en relieve:)
El notario suplente - Ingelheim

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

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

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

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1[illegible] de 1[illegible] de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

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

_____

_____

C. C. _____

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11: 33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA

DOCUMENTO

LAS FUNCIONES

141 15
740

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Poder conferido el : 12/12/1995

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

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

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

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

Luz Clemencia Sotelo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

142-16
747

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 134031

Bogotá D.C., Diciembre 04 de 2012 - 12:40:52

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	122927	27/11/2012		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	123037	27/11/2012		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	123064	27/11/2012		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133580	03/12/2012		210.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1850 SOL. TRANFERENCIA / LICENCIA USO MULTI-MARCA / LEMA	260.100.00	260.100.00
				$260.100.00

SON: **DOSCIENTOS SESENTA MIL CIEN PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00014-0004
Fecha 2012-12-05 08 Dep 3220 DIR NUEVAS CR
Tip 1 PATENTEIVII Fol 2 TRANSFEREN
Act 411 PRESENTACION Folios 16

Cod: 09255-844-003-9

727
143 ~~142~~

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00015-0005

Fecha: 2013-03-20 14:56:39 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

PAGO TASA DE MANTENIMIENTO DE PATENTES DE INVENCION Y PCT 2013

① No. Expediente **04 099830**
Trámite P.I. ___ PCT **X**
Evento 323
Actuación 411
Folios **2**

② Persona que realiza el pago **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

Dirección: **Calle 94 A No. 7A-09, Bogotá, D.C.**

Teléfono: **756 07 70** E-mail info@castellanosyco.co

③ Certificado No. **434** Vigente desde **Marzo 3, 2003** hasta **Marzo 3, 2023**

Res. 48216/2009	Año 17 a 20				Año 13 a 16				Año 9 a 12				Año 5 a 8				Año 1 a 4			
Año presentación de la solicitud	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
										X										

Sin recargo	$ 990.000,00 ☐	$ 745.000,00 ☐	$ 480.000,00 X	$ 320.000,00 ☐	$ 206.000,00 ☐
Con recargo	$ 1.320.000,00 ☐	$ 985.000,00 ☐	$ 640.000,00 ☐	$ 425.000,00 ☐	$ 306.000,00 ☐

Período a cancelar **Marzo 3 de 2013 - Marzo 3 de 2014**

Comprobante de pago No. **13- 0027640** de fecha **Marzo 19 de 2013**

Para pagos de trámites PCT se tiene en cuenta el año de presentación de la solicitud internacional

20 MAR. 2013
Día Mes Año

Firma

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** - T.P.A. **70.819**

P/02-F12 vr3 (2012-01-31)

428

155743

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0027640

Bogotá D.C., Marzo 19 de 2013 - 16:07:23

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	542739153	19/03/2013	11.587.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1612 TASA ANUAL A#OS 9 a 12 CUATRENIO PARA MANTENIMINETO DE	480.000.00	480.000.00
				$480.000.00

==========

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00015-0005
Fecha: 2013-03-20 14:56:39 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEYI Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

2

56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
LISTADO INFORMATIVO DE ANOTACIONES EN EL REGISTRO

TRANSFERENCIAS

Expediente Nro:	04 099830	Fecha Solicitud	2012-12-06 12:05:08
Título PATENTE:	FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VIAL ORAL, QUE COMPRENDE ESTER ETILICO DE ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO] -METIL}-1-METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL) -PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y UN NÚCLEO QUE COMPRENDE UN ÁCIDO ORGANICO	Tipo:	QUIMICA FARMACEUTICA
Certificado:	434		
Clasificación :	A61K 31/4439		
Vigencia:	03/03/2023		
De:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO., KG.		
Domicilio:	INGELHEIM AM RHEIN ALEMANIA		
Direccion:	SIN DEDINIR		
A:	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		
Domicilio:	INGELHEIM AM RHEIN ALEMANIA		
Dirección:	BINGER STRASSE 173, 55216		
Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
Fecha Anotación	2012-12-26 00:00:00		

raisbeck & castro

157

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Secretaría General

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00019-0007

Fecha: 2015-04-20 15:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 330 COMUNICACIÔN Folios: 2

Asunto: Solicitud copia del memorial radicado el 16 de mayo de 2008 dentro de la solicitud de patente No. 04-99830

J. IAN RAISBECK, mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, respetuosamente me dirijo ante su Despacho a fin de solicitar la expedición a mi costa de copia de las reivindicaciones concedidas mediante Resolución No. 48216 de 25 de septiembre de 2009 que obran a folios números 97 y 98, dentro del expediente citado en la referencia.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C.S. de la J.

Nota anexo recibo $400.-
Copia Simple

Calle 90 No. 19 – 41, Oficina 602. Bogotá, D.C., Colombia
Tel.: + 57 1 6011100 · Fax.: + 57 1 6011700 · www.roclaw.co

2
158

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0042941

Bogotá D.C., Abril 20 de 2015 - 14:35:28

RECIBIDO DE : RAISBECK OSMAN NI 900.400.567

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	705902503	20/04/2015	400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	200.00	400.00
				$400.00

==========

SON: **CUATROCIENTOS PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00019-0007
Fecha: 2015-04-20 15:23:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 330 COMUNICACIÔN Folios: 2

2

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTA 8, COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00005-0000
Fecha: 2008-04-04 16:38:56 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 467 SOLPRORROGASOL Folios: 2

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 467

Referencia	:	Expediente No. 04.099.830
Asunto	:	Solicitud de Patente para **FORMA DE PRESENTACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL, PARA ESTER ETILICO DE ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO Y SUS SALES**
Solicitante	:	**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Clase	:	A61K 031/4439, A61P 007/002, C07D 235/014
Fecha de Solicitud	:	6 de octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio No. **391** notificado por fijación en lista del 11 de enero de 2008.

2. Presento junto con este memorial, el recibo expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de $75.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 44372 del 26 de diciembre de 2007.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

19-MAYO-2008
COLO-13736-841-040-3
ASG\NNJ\ID-122960\WPC13736
No. M-2008-122960\ASG

Industria y Comercio

92 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00005-0000

Fecha: 2008-04-04 16:38:56 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 467 SOLPRORROGASOL Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,017
FECHA : MARZO 31 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677869	31/03/2008	48.155.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
		TOTAL : $	75,000.00

[redacted]ON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 13736 - 841 - 040 - 3

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

93

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00006-0000
Fecha: 2008-05-16 16:49:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia	:	Expediente No. 04.099.830
Asunto	:	Solicitud de Patente para **FORMA DE PREPARACION PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL PARA ESTER ETILICO DE ACIDO 3[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-AMINO-IMINO-METIL-FENILAMINO]-METIL}1-METIL-1H-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]PROPIONICO Y SUS SALES).**
Solicitante	:	**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**
Clase	:	A61K 031/4439, A61P 007/002, C07D 235/014
Fecha de Solicitud	:	6 de Octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **391** notificado por fijación en lista del 11 de Enero de 2008. Con memorial radicado el 4 de Abril de 2008 solicité prórroga de término para atender el Oficio No. **391**.

94
94

2. Mediante el Oficio No. **391** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. <u>Claridad del capítulo reivindicatorio:</u>

3.1 Su Despacho señala que el término "*ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1g/250ml a 20°C*" es muy amplio.

3.2 Con el fin de atender la anterior observación y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, donde se especifica en la reivindicación 1 los ácidos orgánicos que se pueden utilizar, delimitando de esta forma el término de acuerdo a lo que se expone en el capitulo descriptivo.

3.3 Con respecto a la objeción de la reivindicación 1, por la falta de especificidad de la materia técnica reivindicada. Mi representada ha redactado nuevamente la misma indicando los elementos que comprende la composición y especialmente, además de definir los ácidos orgánicos, se ha definido en la nueva reivindicación 1 la sustancia activa a la que se hace referencia a lo largo del capítulo reivindicatorio.

De esta manera, la materia reivindicada se determina claramente y con ella el alcance de la protección solicitada y del examen de fondo que debe efectuarse sobre la misma.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

CAVELIER
ABOGADOS

95

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-040-3
LMA\LMA\ID-126027\WPC13736
No. M-2008-126027\LMA

96

96

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173. 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 Número de expediente: 04.099.830

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con el fin de superar las observaciones del examen de fondo.

6 Comprobante de pago No. 08-35,695 **Fecha:** 6 de mayo de 2008

7 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por $103.000.oo por concepto de modificaciones.
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8 NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA:** Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén **T.P.A.** 31.929

LMA

97
97

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para administración por vía oral, que comprende
a) un material de núcleo substancialmente esférico, que está compuesto, o contiene un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, seleccionado entre ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y ácido aspártico, o uno de sus hidratos o sales ácidas, y
b) una capa de sustancia activa que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, en donde la sustancia activa es éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico, ácido fumárico, ácido cítrico o ácido succínico.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido tartárico.

4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual el contenido de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o de sus sales en la composición farmacéutica asciende a 5 hasta 60%.

5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el contenido de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable asciende a 20 hasta 90%.

6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el agente aglutinante pertenece al grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el material de núcleo tiene un tamaño medio de partícula de 0,4 a 1,5 mm.

8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la cual el material de núcleo y la capa de sustancia activa están separados entre sí por una capa aislante compuesta por un polímero soluble en agua, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y pigmentos, adecuados.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la cual el polímero soluble en

98

98

agua consiste en goma arábiga o un polímero parcial o totalmente sintético del grupo de las hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o combinaciones de estos polímeros.

10. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el producto que contiene sustancia activa es envasado en cápsulas duras.

11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, en la cual se emplea como sustancia activa mesilato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

12. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica para administración por vía oral que contiene éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico o una de sus sales fisiológicamente tolerables, que comprende los pasos de:

a) elaborar el material del núcleo a partir de uno o varios ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua > 1 g / 250 ml a 20°C, eventualmente con adición de agentes aglutinantes u otras sustancias auxiliares tecnológicas, en procedimientos en bombo, en discos granuladores, o por medio de extrusión / esferonización.

b) aplicar una capa aislante compuesta por uno o varios polímeros solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, eventualmente con adición de plastificantes, agentes disgregantes y/o pigmentos sobre el material del núcleo,

c) aplicar la sustancia activa desde una dispersión que contiene agente aglutinante y eventualmente agente disgregante, y secar simultánea y/o ulteriormente, para eliminar el agente dispersante,

d) eventualmente aplicar un revestimiento a base de formadores de película, plastificantes y eventualmente pigmentos, y

e) llenar los gránulos así obtenidos, que contienen sustancia activa, en cápsulas duras.

13. Metanosulfonato de éster etílico de ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

99

99

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00006-0000

Fecha: 2008-05-16 16:49:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,695
FECHA : MAYO 6 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL : $	103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Colo 13736-841-040-3

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

100

CAVELIER ABOGADOS – COLO 13736 841 840 2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-099830- -00007-0000
Fecha: 2009-06-16 16:49:37 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 13

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES 2000-10

1 **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2 **SOLICITANTE**

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania

Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Teléfono: 546 09 70
E-mail: clientes@cavelier.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
E-mail: cavelier@cavelier.com
Fax: 217 92 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4 **Número de expediente:** 04.099.830 **Clase:** A61K 031/4439

Título del Invento: FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL, PARA ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1*H*-BENCILIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO Y SUS SALES

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Informo a ese Despacho sobre la adición de un inventor de la patente que se tramita en el presente expediente, así:
Nombre: **Peter SIEGER**
Domicilio: Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

Por lo tanto, solicito a ese Despacho tener en cuenta la mencionada adición al momento del otorgamiento del privilegio de patente y la correspondiente expedición del Título.

6 **Comprobante de pago No.** 09-39,908 **Fecha:** 1° de junio de 2009

7 **Anexos:**

- [x] Comprobante de pago de la tasa por concepto de modificación de solicitud en trámite.
- [x] Documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor Peter Sieger.
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO **FIRMA:**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG/ID.151942

2126

Certified Copy

Case P01-1306 CO 101

702

DECLARATION OF INVENTORSHIP WITH ASSIGNMENT

I, the undersigned

Ulrich BRAUNS, Alleenstrasse 54, 88400 Biberach, Germany, a citizen of Germany
Norbert HAUEL, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, Germany, a citizen of Germany

hereby declare under oath that Peter SIEGER, Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany, a citizen of Germany is also co-inventor of this invention and that we are the sole and true inventors of the invention described in

EP10209985.5 filed on March 07, 2002 and
EP10245624.0 filed on September 30, 2002,

as well as in the resulting international patent application

PCT/EP2003/02141 filed on March 03, 2003, entitled

"FORM OF PRESENTATION FOR 3- (2-{ 4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO -METHYL}-1-METHYL-1iH /i -BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO PROPIONIC ACID ETHYL ESTER TO BE ADMINISTERED ORALLY "

and all subsequent related patent applications according to the attached listing

and we, Ulrich BRAUNS, Norbert HAUEL and Peter SIEGER, for and in consideration of the sum of ten (10) Euros, assign in full property without reservation or limitation whatsoever our entire right, title and interest in and to any and all improvements which are disclosed in the patent applications and patents as mentioned above in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
residing at **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

who may apply for and obtain in its own name the grant of the corresponding patent of invention worldwide.

Granted and signed by:

U. Braun — 02/10/2009
Ulrich BRAUNS — Date

N. Haüel — 02/02/2009
Norbert HAUEL — Date

P. Sieger — 02/02/2009
Peter SIEGER — Date

for the Assignee:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

ppa. ppa.

Dr. Heinz HAMMANN
(Authorized Signatory)

Dr. Michael KOMPTER
(Authorized Signatory)

3

Urkundenrolle I UR 69 / 2009
Notariat 1 Biberach a.d. Riß*Tel. 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 74 / 2009

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

1. Herrn Dr. Ulrich Brauns,
   geboren am 09.01.1958,
   wohnhaft in 88400 Biberach, Alleenstrasse 54,

   - ausgewiesen durch Personalausweis -

2. Herrn Dr. Norbert Hauel,
   geboren am 08.06.1950,
   wohnhaft in 88433 Schemmerhofen, Marderweg 12,

   - persönlich bekannt -

3. Herrn Dr. Peter Sieger,
   geboren am 09.09.1963,
   wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Klingenäcker 7,

   - persönlich bekannt -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 10.02.2009

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Notar

(Groß)

§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§152 II Ziff.1 KostO	Portoauslagen		2,90 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	95,90 €	18,22 €
Summe:			**114,12 €**

Rechnungs-Nr. 103495

2126

103

703

Conformity of the above copy with the original is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 05th day of March 2009 /Ge

Notary





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.03.2009

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 363/2009

9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift
In Vertretung:
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, 16.03.09
(Beyer)
Justizbeschäftigte

Certified Copy

Case P01-1306

704

DECLARATION OF INVENTORSHIP WITH ASSIGNMENT

I, the undersigned

Ulrich BRAUNS, Alleenstrasse 54, 88400 Biberach, Germany, a citizen of Germany
Norbert HAUEL, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, Germany, a citizen of Germany

hereby declare under oath that Peter SIEGER, Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany, a citizen of Germany is also co-inventor of this invention and that we are the sole and true inventors of the invention described in

EP10209985.5 filed on March 07, 2002 and
EP10245624.0 filed on September 30, 2002,

as well as in the resulting international patent application

PCT/EP2003/02141 filed on March 03, 2003, entitled

"FORM OF PRESENTATION FOR 3- (2-{ 4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO -METHYL}-1-METHYL-1iH /i -BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO PROPIONIC ACID ETHYL ESTER TO BE ADMINISTERED ORALLY "

and all subsequent related patent applications according to the attached listing

and we, Ulrich BRAUNS, Norbert HAUEL and Peter SIEGER, for and in consideration of the sum of ten (10) Euros, assign in full property without reservation or limitation whatsoever our entire right, title and interest in and to any and all improvements which are disclosed in the patent applications and patents as mentioned above in favour of

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG
residing at **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany**

who may apply for and obtain in its own name the grant of the corresponding patent of invention worldwide.

Granted and signed by:

Ulrich BRAUNS _____ Date _____

Norbert HAUEL _____ Date _____

Peter SIEGER _____ Date _____

for the Assignee:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

ppa. _____
Dr. Heinz HAMMANN
(Authorized Signatory)

ppa. _____
Dr. Michael KOMPTER
(Authorized Signatory)

UR.Nr. 153/2009

Certificate of Corporation

I hereby certify that **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

The Company is in good standing and in full force and effect.
It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR A 2206 as of 18th day of February 2003. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR A 22206 since 28th day of November 2005.

Furthermore, I certify that

- Mr. Dr. Heinz H a m m a n n, born 25th day of November 1949, residing at 55411 Bingen am Rhein, Dr.-Gebauer-Straße 16,
- Mr. Dr. Michael K o m p t e r, born 11th day of May 1955, residing at 64560 Riedstadt, Haydnstraße 14, Goddelau,

were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**.

Ingelheim am Rhein, the 30th day of January 2009 /Ge

Notary

Horst Heintzkill
Notar in Ingelheim am Rhein

Conformity of the above copy with the original is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 05th day of March 2009 /Ge

Notary

Horst Heintzkill
Notar in Ingelheim am Rhein

705

105

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.03.2009

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 365/2009

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift
In Vertretung:
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, 16.03.09

Justizbeschäftigte

106

La presente traducción oficial ***No. 0042/09*** *fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.*

A continuación se traducen: a) el Protocolo Notarial No. I UR 69 / 2009 con su correspondiente apostilla en alemán, que acompaña a una DECLARATION OF INVENTORSHIP WITH ASSIGNMENT; b) la apostilla en alemán que acompaña al Protocolo Notarial No. 153/2009 en inglés en una CERTIFICATION OF CORPORATION.

Protocolo notarial I UR 69 / 2009 — I UZ 74 / 2009

Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

Certificación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

1. el señor Dr. Ulrich Brauns,
   nacido el 09.01.1958,
   residente en 88400 Biberach, Alleenstrasse 54,

   - identificado mediante documento de identidad personal -

2. el señor Dr. Norbert Hauel,
   nacido el 08.06.1950,
   residente en 88433 Schemmerhofen, Marderweg 12,

   - a quien conozco personalmente -

3. el señor Dr. Peter Sieger,
   fecha de nacimiento 09.09.1963,
   residente en 88441 Mittelbiberach, Klingenäcker 7,

   - a quien conozco personalmente -

puestas en mi presencia.

NOTARIAT BIBERACH AN DER RISS

Biberach a.d. Riß, 10.02.2009

Notario

(Groß)

SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO[1]	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§ 152 II, numeral 1 KostO	Portes desembolsados		2,90 €
	IVA 19,00% sobre	95,90 €	18,22 €
Total:			**114,12 €**

Factura No. 103495

[1] Reglamento de gastos notariales

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

707

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill
3. en su calidad de Notario
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia **6.** el 16 de marzo de 2009
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 363/2009
9. Sello/timbre

Landgericht 15 Mainz

10. Firma
En representación:
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

Factura de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO[1] del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO[2]
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 16.03.09

(Beyer)

Funcionaria de justicia

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90b218

COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE REPOSA EN EL DOCUMENTO DESCRITO ARRIBA AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

ABR 28 A 10:53

OFICINA DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

[1] JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.
[2] KostO = Reglamento de gastos notariales

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

708

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill
3. en su calidad de Notario
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia **6.** el 16 de marzo de 2009
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 365/2009
9. Sello/timbre

10. Firma
En representación:
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

Landgericht 15 Mainz

Factura de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO[1] del. 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO[2]
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 16.03.09

(Beyer)
Funcionaria de justicia

NO SE ABUSA RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
90b219
CUMPLE CON LO ORDENADO EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA ACTUACIONES INDICADAS

SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ABR 28 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Bogotá, D.C., 22 de abril de 2009

[1] JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.
[2] KostO = Reglamento de gastos notariales

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

709

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 04.27/09a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

Copia Certificada

Caso P01-1306

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE INVENCIÓN CON CESIÓN

Nosotros, los suscritos,

Ulrich BRAUNS, Alleenstrasse 54, 88400 Biberach, Alemania, ciudadano de Alemania; Norbert HAUEL, Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen, Alemania, ciudadano de Alemania

por el presente declaramos bajo que juramento que Peter SIEGER, Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania, una ciudadano de Alemania, también es co-inventor de esta invención y que nosotros somos los únicos y verdaderos inventores de la invención descrita en las solicitudes

EP10209985.5 presentada el 7 de marzo de 2002 y

EP10245624.0 presentada el 30 de septiembre de 2002

así como en la resultante solicitud internacional de patente

PCT/EP2003/02141 presentada el 3 de marzo de 2002, titulada

"FORMA DE PRESENTACIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL DE ÉSTER ETÍLICO DE ÁCIDO 3-(2-{4-(HEXILOCARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO-METIL}-1-METIL-1iH/i-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO PROPIÓNICO Y SUS SALES

y todas las solicitudes de patente posteriores de conformidad con el listado anexo y nosotros, Ulrich BRAUNS, Norbert HAUEL y Peter SIEGER, por y en contraprestación de la suma de diez (10) Euros, cedemos en completa propiedad sin reserva o limitación alguna todo nuestro derecho, título e interés en y todos los perfeccionamientos

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

109
170

que se divulgan en las solicitudes de patente y patentes mencionadas anteriormente a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el otorgamiento de la correspondiente patente de invención a nivel mundial.

Otorgado y firmado por:

Firma Ilegible — *02/10/2009*
Ulrich BRAUNS — Fecha

Firma Ilegible — *02/02/2009*
Norbert HAUEL — Fecha

Firma Ilegible — *02/02/2009*
Peter SIEGER — Fecha

Por el Cesionario
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

(En otro ejemplar idéntico al anterior)

Firma Ilegible — *Firma Ilegible*
Dr. Hainz HAMMANN (Signatario Autorizado) — Dr. Michael KROMPER (Signatario Autorizado)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ABR 28
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Legalización en alemán de la firma de los anteriores inventores expedida por Notario Público.

Por el presente se certifica la autenticidad de la presente copia con el documento original.

Ingelheim am Rhein,el 5 de marzo de 2009/Ge

Firma Ilegible

Notario

Sello de **Apostille** expedido por la República Federal de Alemania y certificado el 16.03.2009 con el número **363/2009** bajo la firma del Dr. Harald Binz.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
DOCUMENTO NO EXENTO DE PAGO EN EL EXTERIOR
AS FUNCIONES INHERENTES

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

777

UR. Nr. 153/2009

Certificado de Sociedad

Por el presente certifico que **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** es una sociedad debidamente constituida y existente de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

La sociedad cumple con su objeto social y se encuentra en plena vigencia y efecto.

Fue inscrita en el Registro Mercantil del Tribunal de Distrito de Bingen con el número HR A 2206 a partir del 18 de febrero de 2003. Este registro fue transferido por ley al Registro Mercantil del Tribunal de Distrito de Mainz, en donde ha esta inscrita con el número HR A 22206 desde el 28 de noviembre de 2005.

Adicionalmente certifico que

- El señor Dr. Heinz H a m m a n n, nacido el 25 de noviembre de 1949, domiciliado en 55411 Bingen am Rheim, Dr.-Gebauer-Straβe 16,
- El señor Dr. Michael K o m p t e r, nacido el 11 de mayo de 1955, domiciliado en 64560 Riedstadt, HaydnstraBe 14, Goddelau,

estaban autorizados para firmar el anterior documento y aún están debidamente autorizados para firmar a nombre de **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** como apoderados.

Ingelheim am Rheim, el 30 de enero de 2009 /Ge

Firma Ilegible

Notario

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

772

Por el presente se certifica la autenticidad de la presente copia con el documento original.

Ingelheim am Rhein,el 5 de marzo de 2009/Ge

Firma Ilegible

Notario

Sello de **Apostille** expedido por la República Federal de Alemania y certificado el 16.03.2009 con el número **365/2009** bajo la firma del Dr. Harald Binz.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.
DVZ\DVZ\ID-148292\WPCL002H\COLO 13736-510-040-3

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 000 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2001 ABR 28 A 10:54
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

906221

LA FIRMA ANTERIOR CORRESPONDE AL FUNCIONARIO DE ESTE DESPACHO QUE DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1 713

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-099830- -00007-0000

Fecha: 2009-06-16 16:49:37 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 39,908
FECHA : JUNIO 1 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111857745	01/06/2009	45,405,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		111,000.00
		TOTAL :	$	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cobro: 13736-891-040-3