Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 00-7997

54. TITULO VEHICULOS VISCOSOS DE FASE SIMPLE NO ACUOSAS ESTABLES Y FORMULACIONES QUE UTILIZAN TALES VEHICULOS NUEVO TITULO: FOLIO 86

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/00 (provisional)

71. SOLICITANTE ALZA CORPORATION

DOMICILIO Palo Alto, California, Estados Unidos de América

74. APODERADO EMILIO FERRERO
Código No. 1092

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 24

7 20 2000

(FORMA P 10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-7997

54. **TÍTULO** VEHICULOS VISCOSOS DE FASE SIMPLE NO ACUOSAS ESTABLES Y FORMULACIONES QUE UTILIZAN TALES VEHICULOS "NUEVO TITULO FOLIO 86"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 9/00 (illegible)

71. **SOLICITANTE** ALZA CORPORATION

DOMICILIO PALO ALTO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO.
CODIGO NO 1092.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 202037
2020107

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 7997

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00007997 00000000 Folios: 60
Fecha (AMD): 2000-02-03 17:19:19
Tramite : 002 PATENTES 1 REGISTRO/ 411 PRESENTACI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACION: 01

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **ALZA CORPORATION**

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: **Estados Unidos de América**

Departamento o Estado: **California, 94303-0802**

Dirección: **Palo Alto**
950 Page Mill Road,

Ciudad:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio: **Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o. Bogotá, Colombia**

Ciudad:

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es):

1. **Stephen A. BERRY, 2. Pamela J. FEREIRA, 3. Houdin DEHNAD, 4. Anna MUCHNIK**

Identificación:

Dirección:

1. **1050 Spring Grove Road, Hollister, CA 95023, Estados Unidos de América**
2. **304 Canoe Court, Redwood City, CA 94065, Estados Unidos de América**
3. **507 Vallejo Street, El Granada, CA 94018-1325, Estados Unidos de América**
4. **1542 Winding Way, Belmont, CA 94002, Estados Unidos de América**

Ciudad:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención:

VEHICULOS VISCOSOS DE FASE SIMPLE NO ACUOSAS ESTABLES Y FORMULACIONES QUE UTILIZAN TALES VEHICULOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] TIPO DE PRIORIDAD ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

(33) País: US. Fecha: 8 de Febrero de 1999 No. Solicitud: 60/119,170

Convención de París

Para Publicar a los [ ] 6 meses [ ] 12 meses [X] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo:3981-801-011-6
ID-75

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/50 (provisional)

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se relaciona con vehículos viscosos estables de fase única no acuosos y a formulaciones que utilizan tales vehículos. Las formulaciones comprenden por lo menos un agente beneficioso uniformemente suspendido en el vehículo. La formulación es capaz de ser almacenada a temperaturas que varían entre frío y la temperatura del cuerpo durante períodos de tiempo largos. las formulaciones son capaces de ser suministradas de manera uniforme a partir de los sistemas de suministro de droga a una salida de velocidad de corte de entre 1 a 1 x 10^{-7} S^{-1}.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva $608.000.00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios (8 págs)	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO CC. 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

VEHICULOS VISCOSOS DE FASE SIMPLE NO ACUOSAS ESTABLES Y FORMULACIONES QUE UTILIZAN TALES VEHICULOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con vehículos biocompatibles de fase simple no acuosas estables capaces de tener en suspención agentes benéficos y de suministrar uniformemente dichos agentes a bajos índices de flujos y más particularmente a formulaciones uniformemente mezcladas estables de agentes benéficos en vehículos viscosos biocompatibles de fase simple no acuosos estable.

REFERENCIAS

Las siguientes referencias están relacionadas mediante números ([]) en la porción relevante de la especificación.

1. Wang, et al., J. Parenteral Sci. Tech, 42:S4-S26(1988).
2. Desai, et al., J.Am.Chem.Soc., 116:9420-9422(1994).
3. Chang, et al., Pharm.Tech.,80-84(junio 1996).

4. Manning, et al., Pharm.Res.,6:903-918(1898).

5. Hageman, Drug Dev.ind.Pharm,14:2047-2070(1988).

6. Bell, et al.,Biopolymers,35:201-209(1995).

7. Zhang, et al. ,Pharm.Res.12:1447-1452(1995).

8. PCT published application 98/00158.

9. PCT published application 98/16250.

10. Knepp, et al. ,Pharm. Res.15(7)1090-1095(1998).

11. PCT published application 98/00157.

12. PCT published application 98/00152.

13. U.S. Patent 5,540,912

14. U.S. Patent 5,571,525

15. U.S. Patent 5,512,293

16. PCT published application 96/40049

17. Yu, et al. ,J.Pharm.Sci., 85:396-401(1996)

18. Mitchell. U.S. Patent No.5, 411,951(1995)

19. Brooks, et al. ,U.S.Patent No.5, 352,662(1994)

20. Geller, L., U.S. Patent No.3, 869549(1975)

21. Larsen, et al. ,PCT Publication No.W95/34285(1995)

22. Knepp, et al.,J.Pharm.Sci.Tech, 50:163-171(1996)

23. U.S. Patent 5,614,221

24. U.S. Patent 4,594,108

25. U.S. Patent 5,300,302

26. U.S. Patent 4,588,614

27. U.S. Patent 4,310,516

28. U.S. Patent 5,635,213

29. EP 0379,147

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los péptidos, polipéptidos, las proteínas y otras sustancias proteinaseas (por ejemplo virus, anticuerpos)se llamaran colectivamente aquí como proteínas, tienen gran utilidad como farmacéuticos en la prevención, tratamiento y diagnostico de enfermedades. Las proteínas son naturalmente activas en ambientes acuosos, así las formulaciones preferidas de las proteínas han estado en soluciones acuosas, sin embargo, las proteínas son solo marginalmente estables en soluciones acuosas. Así, los farmacéuticos de proteínas a menudo tienen cortas vidas medias bajo condiciones ambientales o requieren refrigeración. Además, muchas proteínas tienen solo una solubilidad limitada en soluciones acuosas. Aún cuando ellas son solubles en altas concentraciones, ellas son susceptibles a la agregación y precipitación. En razón de que las proteínas pueden fácilmente degradarsen, el método estándar para suministrar tales compuestos ha sido el de inyecciones diarias. Las proteínas pueden degradarsen por vías de

numerosos mecanismos que incluyen desamidaciones de asparagina y glutamina, oxidación de metionina y, en menor grado triptófano, tirosina, e histidina; la hidrólisis de enlaces peptídicos; el intercambio de disolfuro; y la racemización de residuos de aminoácido quiral [1-7]. El agua es un reactivo cercano a todos estos caminos de degradación. Además, el agua actúa como un plástificador, que facilita el desdoblamiento y la agregación irreversible de las proteínas. En razón a que el agua es un participe en casi todos los caminos de degradación de la proteína, la reducción de la solución de proteína acuosa a un polvo seco proporciona una metodología de formación alternativa para mejorar la estabilidad de los farmacéuticos de proteína.

Una aproximación a las proteínas estabilizadas es secarlas utilizando varias técnicas, que incluyen secado concongelamiento, secado por roceado, liofilización, y desecación. Las proteínas secadas son almacenadas como polvos secos hasta que se requiera su uso.

Un serio inconveniente del secado de las proteínas es que a menudo alguien requeriría el uso de las

proteínas en alguna suerte de forma fluible. La inyección Parenteral y el uso de dispositivos de suministro de droga para suministro sostenido de drogas son dos ejemplos de aplicaciones donde a alguien le gustaría el uso de proteínas en una forma fluible. Para inyecciones, las proteínas secas deben ser reconstituidas, agregando pasos adicionales que consumen tiempo y donde puede ocurrir contaminación, y exposición de la proteína a condiciones potencialmente desestabilizantes [7]. Para los dispositivos de suministro de droga las formulaciones de proteína deben ser estables durante periodos extendidos de tiempo a temperatura del cuerpo y mantener su fluidez durante la vida esperada del dispositivo.

Las formulaciones de solución de proteínas/peptidos en solventes apróticos polares no acuosos tales como el DMSO y el DMF han mostrado ser estables a temperaturas elevados durante largos periodos de tiempo[8]. Sin embargo, tales formulaciones basadas en solvente no serán utilizadores por todas las proteínas en razón a que muchas proteínas tienen baja solubilidad en estos solventes. Entre menor sea la solubilidad de la proteína de la formulación, más solvente tendrá que ser utilizado

para el suministro de una cantidad específica de proteína. Las soluciones de concentración baja pueden ser útiles para inyecciones pero pueden no ser útiles durante largos periodos de suministro a bajos índices de flujo. Las proteínas han sido formuladas para suministrarsen utilizando perfluorodecalina [9,10] metoxiflurano [9], altas concentraciones en agua [11], politilenglicol [12], PLGA [13,14], mezclas de etilenovinilacetato/polivinilpirridona [15], PEG 400/povidona [16]. Sin embargo estas formulaciones no fueron mostradas no mostraron retener una suspención uniforme de proteínas en un vehículo viscoso durante largos periodos de tiempo.

Muchos compuestos biológicamente activos se verán durante el tiempo en soluciones acuosas. Los portadores en los cuales las proteínas no se disuelven sino que se suspenden pueden a menudo ofrecer estabilidad química mejorada. Adicionalmente, puede ser benéfico suspender el agente benéfico en un portador cuando la gente exhibe baja solubilidad en el vehículo deseado. Sin embargo, las suspenciones pueden tener pobre estabilidad física debido al asentamiento y aglomeración del agente benéfico en

suspención. Los problemas con los portadores no acuosos tienden a ser exacerbados en la medida en que la concentración del compuesto activo se incrementa.

Las proteínas en polvo dispersadas o los peptidos en vehículos lípidos para producir formulaciones de liberación sostenida parenterales han sido investigadas [17-21]. Los vehículos utilizados fueron varios vegetales (sésamo, soya, maní, etc.) o aceites sintéticos(por ejemplo Migliol)gelificado con esteres de ácidos grasos de aluminio tales como stereatos de aluminio(mono -, di-o tri), o esteres de poliglicerol. Aunque teóricamente estos vehículos podrían precluir la desnaturalización de la solución y proteger la droga de degradación química acuosa, los vehículos en si mismos son inestables a temperaturas más altas. El almacenamiento de aceites vegetales líquidos a temperaturas del cuerpo da como resultado la formación de especies reactivas tales como ácidos grasos libres y peróxido(un proceso que se acelera mediante la presencia de traces de varios iones de metal tales como cobre o hierro que pueden lixiviares de algunos dispositivos implantables). Estos peróxidos no solo afectan adversamente la estabilidad de la proteína

[22] si no también son tóxicos cuando los suministran directamente a, por ejemplo, el sistema nervioso central de un humano o animal.

El suministro sostenido de drogas tiene muchas ventajas. El uso de dispositivos implantables asegura el cumplimiento del paciente, en razón de que el dispositivo de suministro es a prueba de violaciones. Con una inserción de un dispositivo, en lugar de inyecciones diarias, se reduce el sitio de irritación disminución de los riesgos ocupacionales para los practicantes con una efectividad de costo mejorada a través de la disminución de costos en equipos para inyecciones repetidas, reducción de los riesgos de desechos de desperdicios, y la eficacia mejorada a través de la liberación controlada en comparación con la inyección en deposito. El uso de dispositivos implantables para suministro sostenido de una amplia variedad de drogas u otros agentes benéficos es bien conocido en la técnica. Los dispositivos típicos son descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses No. 5,034,229; 5,057,318; 5,110,596; y 5,782,396. La descripción de cada una de estas patentes se incorpora aquí como referencia.

Para los implantes con suministro de droga, las duraciones de la dosificación de hasta un año no son inusuales. Los agentes benéficos que tienen bajos índices de suministro terapéutico son los primeros candidatos para uso en implantes. Cuando el dispositivo es implantado o almacenado, el asentamiento del agente benéfico de la formulación líquida puede ocurrir. Esta heterogeneidad puede afectar adversamente la concentración del agente benéfico suministrado. Una complicación de este problema es el tamaño del reservorio del agente benéfico implantado. Los reservorios implantados son generalmente del orden de 25-250 µl, pero pueden ser de hasta 25 ml.

Las formulaciones viscosas han sido preparadas utilizando dos componentes separados a ser mezclados con la droga en uso[23], los agentes de espesamiento agregados a las composiciones acuosas [24], los agentes gelificantes agregados a las soluciones de droga acuosa [25], el material de lámina textil porosa [26], los agentes de espesamiento con material oleaginoso[26], el portador acuoso viscoso para droga con solubilidad limitada[28], y

geles elásticos extruibles [29]. Sin embargo, estas formulaciones son mezcladas durante el uso, contienen componentes acuosos, usan matrices de lámina, o son tópicamente suministradas, oralmente, o intraduodenalmente.

La estabilidad de las formulaciones puede ser mejorada mediante el secado por congelamiento, la liofilización o el secado por roseado del ingrediente activo. El proceso del secado del ingrediente activo incluye ventajas adicionales tales como compuestos que son relativamente inestables en soluciones acuosas pueden ser procesados y llenados en contenedores de dosis, secados sin elevadas temperaturas, y luego almacenados en un estado seco en el cual existen pocos problemas de estabilidad.

Las formulaciones farmacéuticas, particularmente los productos parenterales, deben ser esterilizadas después de ser sellados en el contenedor final y en tan corto tiempo como sea posible después del que llenado y sellado se ha completado- (ver, por ejemplo, Remington, pharmaceutical Sciences, 15^{th} ed.(1975)). Ejemplos de

técnicas de esterilización incluyen la térmica, el calor en seco, aséptica, y radiación ionizada. Las combinaciones de estos procedimientos de esterilización también pueden ser utilizadas para producir un producto estéril.

Existe necesidad de ser capas de suministrar composiciones de proteína al cuerpo que sean estables a temperaturas del cuerpo durante periodos extendidos de tiempo para posibilitar el suministro a largo plazo de la proteína. Existe necesidad de ser capas de suministrar concentraciones de proteínas que sean eficaces. Existe necesidad de una formulación no acuosa novedosa capas de suspender homogéneamente proteínas y suministrar tales agentes a temperaturas del cuerpo y a índices de flujos bajos durante periodos extendidos de tiempo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona vehículos viscosos biocompatibles no acuosos de fase simple estables capaces de formar suspenciones uniformes con proteínas. Los componentes del vehículo viscoso comprenden al menos dos polímeros, tensoactivos, y solvente. Las proporciones de

los componentes variaran dependiendo del peso molecular de los componentes y de la viscosidad deseada del vehículo final. ~~Actualmente~~ los índices de componente preferido son: polímero, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 60%, solvente, aproximadamente 30% hasta aproximadamente 50%; y tensoactivo, aproximadamente 5% hasta aproximadamente 20%.

La presente invención también proporciona formulaciones estables en las cuales los agentes benéficos están uniformemente suspendidos en vehículos viscosos biocompatibles no acuosos de fase simple estables. En particular, los agentes benéficos son formulados en vehículos viscosos en concentraciones de al menos aproximadamente 0,1%, dependiendo de la potencia del agente benéfico. Estas formulaciones estables pueden ser almacenadas a una temperatura apropiada para el agente benéfico, variando desde frío, a temperatura del cuerpo, (aproximadamente 37°C) durante largos periodos de tiempo (un mes a un año o más). En una modalidad preferida la formulación comprende aproximadamente 0,1 a 50% (p/p) del agente benéfico, dependiendo de la potencia

del agente benéfico, la duración del tratamiento, y el índice de liberación del sistema de suministro de droga.

Estas formulaciones son especialmente útiles en dispositivos de suministro implantables para suministro de largo plazo(de 1 a 12 meses o más)de agente benéfico a temperatura del cuerpo, preferiblemente aproximadamente 37°C. Así como la presente invención también proporciona el suministro de dichas proteínas al cuerpo durante periodos extendidos de tiempo para posibilitar el suministro de largo plazo de proteínas a índices de flujo bajo de aproximadamente 0,3 a 100 µl/día preferiblemente aproximadamente 0,3 a 4µl/día para aproximadamente un periodo de suministro de 6 meses y preferiblemente de 5 a 8 µl/día para un periodo de suministro de aproximadamente 3 meses.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para preparar formulaciones biocompatibles no acuosas estables de un agente benéfico en un vehículo viscoso de fase simple. Las formulaciones preferidas comprenden aproximadamente 0,1 a 50%(p/p)de agente benéfico dependiendo de la potencia del agente benéfico la

duración del tratamiento, y el índice de liberación del sistema de liberación.

En aún otro aspecto la invención proporciona métodos para el tratamiento de un sujeto que sufre de una condición que puede ser aliviada mediante la administración de un agente benéfico, dichos métodos comprenden la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de formulación no acuosa estable que comprende al menos un agente benéfico uniformemente suspendido en un vehículo viscoso de fase simple.

Un aspecto adicional de la invención es que los vehículos viscosos de fase simple no acuosos que contienen agentes benéficos son química y físicamente estables sobre un amplio rango de temperatura durante largos periodos de tiempo. Los agentes benéficos en los vehículos viscosos son también química y físicamente estables durante sobre amplios rangos de temperatura durante largos periodos de tiempo. Así, estas formulaciones son ventajosas por que ellas pueden ser embarcadas y almacenadas a temperaturas por debajo, en, o por encima de temperaturas ambientes durante largos periodos de tiempo. Ellas también son adecuadas para el uso en dispositivos de suministro implantables en las cuales la formulación debe ser

estable a temperaturas del cuerpo durante periodos extendidos de tiempo.

Las formulaciones de la presente invención también permanecen estables cuando se suministran desde sistema de suministro de droga implantables. Los agentes benéficos han mostrado índices de liberación de orden cero cuando son suministrados desde sistemas de suministros de red implantables con índices de flujos muy bajos durante periodos extendidos de tiempo.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra la estabilidad de las formulaciones hGH de la presente invención como se determino a 37°C mediante HPLC de fase reversa.

La figura 2 muestra la estabilidad de formulaciones hGH de la presente invención como se determinó a 37°C mediante cromatografía de exclusión de tamaño.

La figura 3 muestra un índice de liberación promedio(μ/día)de 10%/p/p) con lisosima secada por roseado en formulaciones de la presente invención.

La figura 4 muestra el índice de liberación promedio(μ/día)de 10%/p/p)hGH secado por roseado en un vehículo de monolaurato de glicerol/lactato de laurilo/polivinilpirrolidona.

La figura 5 muestra un índice de liberación promedio de(μ/día)de10% lisosima en un vehículo de alcohol laurilico/polivinilpirolidona.

La figura 6 muestra un índice de liberación (μ/día)de 25% de lisosima en un vehículo de monolaurato de glicerol/lactato de laurilo/polivinilpirolidona.

La figura 7 muestra un índice de liberación promedio (μ/día)de 33% de lisosima en un vehículo de monolaurato de glicerol/lactato de laurilo/polivinilpirolidona.

La figura 8 muestra un índice de liberación promedio (μ/día)de 45% de lisosima en un vehículo de monolaurato de glicerol/lactato de laurilo/polivinilpirolidona.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención esta dirigida al descubrimiento inesperado de que agentes benéficos uniformemente suspendidos en vehículos viscoso biocompatibles de fases simple no acuosos dan como

resultados formulaciones estables que pueden ser suministradas a temperatura s del cuerpo durante periodos extendidos de tiempo a índices de flujo bajo. Las formulaciones previamente conocidas de los agentes benéficos que son acuosas amortiguadas o soluciones no acuosas que pueden o no pueden contener excipientes n proporcionan formulaciones que puedan ser uniformemente suministradas a temperaturas del cuerpo a índices de flujo bajo durante periodos extendidos de tiempo sin exhibir cantidades inaceptables de agregación o degradación de la formulación. Las formulaciones reivindicadas actualmente estabilizan lo9s agentes benéficos que pueden ser almacenadas a temperaturas apropiadas para el agente benéfico. Las temperaturas pueden variar desde frío(que no exceda 8°C)temperaturas del cuerpo (aproximadamente 37°C)durante largos periodos de tiempo. Estas formulaciones son especialmente útiles en dispositivos de suministro implantable para suministros de largo termino(por ejemplo 1 a 12 meses o más)de drogas a bajos índices de flujo y una temperatura del cuerpo, preferiblemente de aproximadamente 37°C.

Las formulaciones de agentes benéficos estándar consisten de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas diluidas. La estabilidad de las drogas es usualmente lograda mediante la variación de uno o más de los siguientes: pH, tipo de amortiguador, resistencia iónica, excipientes (EDTA, ácido ascorbico, etc.)para estas formulaciones, los caminos de degradación que requieren agua, hidrólisis, desamidación, racemización)pueden no ser completamente estabilizados. En la presente invención, los agentes benéficos formulados en vehículos viscosos de fase simple biocompatibles no acuosos contienen por ejemplo, polivinilpirolidona, vinil acetato, y/o copolimeros de bloque de polioxietilenopolioxipropileno que mostraron ser química y físicamente estables. La viscosidad de la formulación dependerá de numerosos criterios, que incluyen la potencia del agente benéfico y la concentración; y el proceso mediante el cual la formulación se prepara. La viscosidad de la formulación puede ser escogida de tal forma que la cantidad deseada de agente benéfico se suministra sobre un periodo deseado de tiempo.

La invención también consiste de vehículos viscosos biocompatibles de fase simple no acuosos capaces de poner en suspensión de manera uniforme agentes benéficos y formulaciones que contienen al menos un agente benéfico uniformemente suspendido en dicho vehículo viscoso. La invención también consiste de formulaciones que contienen al menos un agente benéfico uniformemente suspendido en un vehículo viscoso biocompatible de fase simple no acuoso, cuyas formulaciones son estables durante un periodo extendido de tiempo a temperaturas del cuerpo, y capaces de suministrar dichos agentes benéficos uniformemente a índices de flujo bajos. El descubrimiento consiste de haber descubierto que los vehículos viscosos no acuosos estables mejoran la estabilidad de los agentes benéficos en amplios rangos de condiciones de formulación que incluyen concentración, temperaturas elevadas y duración de formulación estable, haciendo así posible suministro de agentes benéficos en dispositivos implantables a largo plazo que de otra manera no sean factibles.

DEFINICIONES

Como se utiliza aquí, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El termino "estabilidad química" significa que forma un porcentaje aceptable de productos de degradación producidos mediante caminos químicos tales como la oxidación, la desamidación, o la hidrólisis. En particular, una formulación se considera químicamente estable si no más del 35% de productos descompuestos se forman después de 2 meses a 37°C.

El término"estabilidad física" significa que un porcentaje aceptable de los agregados(por ejemplo dimeros, trimeros y formas más grandes)se forman mediante el agente benéfico. Para la formulación (vehículo viscoso de agente benéfico)este término significa que la formulación retiene estabilidad, fluidez, y la capacidad de suministrar uniformemente al agente benéfico. En partícula, una formulación se considera físicamente estable si no más de aproximadamente 15% de agregados se forman después de 2 meses a 37°C.

El termino "formulación estable" significa que al menos aproximadamente 65% del agente benéfico química y físicamente estable permanece después de 2 meses a 37°C(o a condiciones equivalentes a una temperatura elevada).Las formulaciones particularmente preferidas son aquellas que retienen al menos aproximadamente 80% de agente benéfico química y físicamente estable bajo estas condiciones. Las formulaciones estables especialmente pr4feridas son aquellas que no exhiben degradación después de irradiación para esterilización(por ejemplo rayos gamma, Beta o electrones.

El termino "agente benéfico" significa peptidos, proteínas, nucleotidos, hormonas, virus, anticuerpo, etc., que comprenden polímeros de aminoácido o residuos de ácido nucleico. Estos agentes benéficos son generalmente degradables en agua y generalmente estables como polvo seco a temperaturas elevadas.

Las porciones producidas naturalmente derivadas en forma recombinante o sintéticamente producidas se incluyen en este termino. El termino también incluye lipoproteínas y formas modificadas post

transduccionalmente, por ejemplo, proteínas glicolisadas. Los análogos, derivados, agonistas, antagonistas y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estas se incluyen en este termino. El termino también incluye proteínas y/o sustancias de proteínas que tienen D-aminoacidos, o aminoácidos de ocurrencia natural o derivados modificados en la configuración de D- o L- y/o unidades peptomimeticas como parte de su estructura. El término proteína será utilizado en la presente invención. El término también significa que el agente benéfico está presente en estado sólido, por ejemplo, en polvo o cristalino.

El termino "excipiente" significa una sustancia más o menos inerte en una formulación que se agrega a un diluyente o vehículo o que le da forma o consistencia. Los excipientes se distinguen de los solventes tales como el ETOH, que son utilizados para disolver drogas en formulaciones. Los excipientes incluyen tensoactivos no ionicos tales como polisorbatos, que son utilizados para solubilizar drogas en formulaciones; preservativos tales como bencilalcoholes; o metil o propil para parabens que son utilizados para evitar o inhibir el crecimiento microbiano; agentes quelantres, agentes saborizantes, y

otras ayudas en formulaciones farmacéuticamente aceptables.

El término "vehículo viscoso" significa un vehículo con una viscosidad en el rango de aproximadamente 1000 a 10.000.000 de poises. El término incluye materiales newtonianos y no newtonianos. Los vehículos preferidos son los vehículos con una viscosidad de aproximadamente 10.000 a 250.000 poises. La formulación de esta invención puede expeler uniformemente agentes benéficos suspendidos en el vehículo viscoso proveniente de dispositivos de suministro de droga implantable. Las formulaciones exhiben un índice de corte en la salida de dichos dispositivos de 1 a 1 x 10^{-7} segundo reciproco, preferiblemente un índice de corte de salida de 1 x 10^{-2} a 1 x 10^{-5} segundo reciproco.

El termino "fase simple" significa un sistema sólido, semi sólido, o líquido homogéneo que es tanto física como químicamente uniforme completamente como se determino mediante calorimetría de exploración diferencial(DSC). La exploración de DSC debe mostrar un pico que indica una fase simple.

El termino "biocompatible" significa una propiedad o característica de un vehículo viscoso a desintegrarse o descomponerse, durante un periodo prolongado de tiempo, en respuesta al ambiente biológico en el paciente, mediante uno o más procesos de degradación física o química, por ejemplo mediante acción enzimática, oxidación o reducción, hidrólisis(proteólisis), desplazamiento, por ejemplo intercambio de iones, o de solución mediante solubilización, emulsión o formación de miceles, y cuyo material es entonces absorbido mediante el cuerpo y el tejido circundante, o disipado de otra manera por medio de este.

El término "polímero" incluye poliesteres tales como PLA (ácido poliláctico)[que tiene una viscosidad inherente en el rango de aproximadamente 0,5 a 2,0 i.v.] y PLGA(ácido polilacticopoliglicolico)[que tiene una viscosidad inherente en el rango de aproximadamente 0,5 a 2,0 i.v.] pirolidonas tales como polivinilpirolidona(que tiene un rango de peso de aproximadamente 2.000 a 1.000.000 esteres o éteres de alcoholes insaturados como vinil acetato, copolimeros de bloque de polioxietilenopolioxipropileno (que exhibe una viscosidad

alta a 37°C) tales como pluronic 105. El polímero corrientemente preferido es polivinilpirolidona.

El termino "solvente" incluye esteres de ácido carboxilico tales como lactato de laurilo, alcoholes polihídricos tales como glicerina, polímeros de alcoholes polihidricos tales como polietileno glicol (que tienen un peso molecular de aproximadamente 200 600), ácidos grasos tales como ácido oleico y ácido octanoico, aceites tales como aceite de castor, carbonato de propileno, lauril alcohol, o esteres de alcoholes polhidricos, tales como acetato de triacetina, el corrientemente preferido es lauril lactato.

El término " tensoactivo" incluye esteres de alcoholes polihidricos tales como monolaurato de glicerol, aceite de castor etoxilado, polisorbatos, esteres, o éteres de alcoholes saturados tales como lactato de miristilo (cerafil 50) y polioxietilenopolioxipropileno tales como el pluronico. Los corrientemente preferidos son el monolaurato y los polisorbatos de glicerol.

El término " antioxidante" significa una ayuda farmacéuticamente aceptable para la estabilización del agente benéfico contra la degradación tal como la oxidación. Los antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, tocoferol (vitamina E), ácido ascorbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y galato de propilo. Un antioxidante preferido depende de la solubilidad y de la eficiencia del antioxidante para proteger en contra de la degradación o el cambio químico del agente benéfico en el vehículo preferido. El corrientemente preferido es el palmitato de ascorbilo.

PREPARACIONES DE LAS FORMULACIONES

La presente invención está dirigida a vehículos viscosos biocompatibles de fase simple no acuosos estables capaces de poner en suspensión agentes benéficos y suministrar uniformemente dichos agentes benéficos a temperaturas del cuerpo y a índices de flujo bajos durante un periodo extendido de tiempo. La presente invención también está dirigida a formulaciones que contienen agentes benéficos uniformemente suspendidos en dichos vehículos viscosos biocompatibles de fase simple

con los cuales son estables durante periodos prolongados de tiempo a temperaturas del cuerpo.

Ejemplos de agentes benéficos que pueden ser formulados utilizando la presente invención incluyen aquellos peptidos o proteínas que tienen una actividad biológica o que pueden ser utilizados para tratar una enfermedad u otra condición patológica. Ellos incluyen, pero no están limitados a, hormona adrenocorticotropica, angiotensina I Y II, peptido atrial natriuretico, bombesina, bradiquinina, calcitonina, cerebelina, dinorfina N, endorfina alfa y beta, endotelina, encefalina, factor de crecimiento epidermal, fertirelina, peptido de liberación de gonadotropina folicular, galanina, glucagon, GLP-1, gonadorelina, gonadotropina, goserelina, peptido de liberación de hormona de crecimiento, histrelina, hormona de crecimiento humano, insulina, interferonas, leuprolido, LHRH, motilina, nafarelina, neurotensina, oxitocina, relaxina, somatostatina, substancia P, factor de necrosis de tumor, triptorelina, vasopresina, hormona de crecimiento, factor de crecimiento de nervio, factores coagulantes de la sangre, ribosimas, y oligonucleotidos antisentido. Los análogos, derivados, antagonistas, agonistas y sales

farmacéuticamente aceptables de los anteriores también pueden ser utilizados.

Los agentes benéficos útiles en las formulaciones y métodos de la presente invención pueden ser utilizados en la forma de una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, las sales útiles son conocidas por aquellos expertos en la técnica incluyen sales con ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases inorgánicas, o bases orgánicas.

Los agentes benéficos que no son fácilmente solubles en los solventes no acuosos son preferidos para uso en la presente invención. Un experto en la técnica puede fácilmente determinar que compuestos serán útiles sobre la base de solubilidad. La cantidad del agente benéfico puede variar dependiendo de la potencia del compuesto, la condición a ser tratada, la solubilidad del compuesto, la dosis esperada y la duración de la administración. (ver, por ejemplo, Gilman et al., The pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed.(1990)y Remington, Pharmacological Sciences, 18 th ed.(1990), las descripciones se incorporaron aquí como referencia).

Se ha encontrado inesperadamente que el uso de vehículos biocompatibles de fase simple no acuosas estables incrementan la estabilidad del agente benéfico. Por ejemplo, como se ve en las figuras 1 y 2, la hormona de crecimiento humano (hGH)se ha encontrado que es estable a 37°C durante 12 semanas en formulaciones de polivinilpirolidona/PEG; Plurónico; y monolaurato de glicerol /lactato de laurilo/polivinilpirolidona. La figura 1 muestra los resultados de estabilidad que utilizan HPLC fase reversa. La figura 2 muestra los resultados de estabilidad que utilizan cromatografía de exclusión de tamaño.

Generalmente, los vehículos viscosos biocompatibles de fase simple no acuosas estables pueden ser preparados mediante la combinación de ingredientes secos (contenido de humedad bajo)en cajas secas o bajo otras condiciones secas y mezclados a temperatura elevada, preferiblemente aproximadamente 40 a 70°C., para permitirles licuificarse. El vehículo liquido se le permite enfriarse hasta temperatura ambiente. La calorimetría de exploración diferencial se utiliza para verificar que el

vehículo sea de fase simple. El contenido de humedad final del vehículo viscoso fue menor 2%.

Generalmente, las formulaciones estables de la presente invención pueden ser preparadas al combinar el vehículo y el agente benéfico bajo condiciones secas y mezclarlas bajo vacío a temperatura elevada, preferiblemente aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C, para expresar el agente benéfico uniformemente a través del vehículo. A la formulación se le permite enfriarse a temperatura ambiente.

Se ha encontrado que el secado del agente benéfico antes de la formulación mejora la estabilidad de la formulación.

También se ha encontrado que la adición de antioxidantes, tales como tocoferol, ácido ascorbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, y propil galato reduce la formación de productos de degradación(por ejemplo intermedios químicos inestables)durante la esterilización.

METODOLOGIA

Nosotros hemos encontrado que las formulaciones de agentes benéficos no acuosas estables que utilizan vehículos viscosos pueden ser preparados mediante la combinación de los ingredientes para el vehículo viscoso bajo condiciones secas y mezclándolos a temperaturas elevadas para permitirles licuificarse y formar una fase simple. Una vez que se ha formado el vehículo viscoso de fase simple, al vehículo se le permite enfriarse a temperatura ambiente. El agente benéfico se agrega al mezclarse a temperatura elevada bajo vacío para expresarlo uniformemente en el vehículo viscoso.

Nosotros hemos probado estas formulaciones de agente benéfico, por ejemplo formulaciones de hGH, para su estabilidad someterlos a pruebas de envejecimiento aceleradas. Los resultados muestran que estas formulaciones permanecen estables durante periodos de tiempo extendido.

Nosotros hemos probado formulaciones de agentes benéfico, por ejemplo hormonas de crecimiento humano, y

lisozima, para su estabilidad mediante la suspensión de ellos en una variedad de vehículos viscosos de fase simple no acuosa preparado de acuerdo con la presente invención, sometiéndolos a envejecimiento acelerado a temperaturas elevadas. La estabilidad de las formulaciones fue medida. Los resultados de estos estudios demuestran que estas formulaciones fueron estables a condiciones que aproximaban o excedían el almacenamiento durante un año a 37°C.

Nosotros también hemos probado formulaciones de agentes benéficos preparados como se escribe aquí para su estabilidad después de una irradiación gama con 2,5 megarads. Los resultados muestran que estas formulaciones permanecieron química y físicamente estables después de tal irradiación.

METODOS

Los siguientes métodos fueron utilizados para desarrollar los estudios en los ejemplos que siguen.

1. Preparación de proteína en polvo

La hormona de crecimiento humano(obtenida por ejemplo, de BresaGen Limited, Adelaida, Australia).

El agente activo fue reconstituido en agua desiniza da. La solución que contiene el agente activo fue intercambiada de amortiguador utilizando Amación Diaflo® membrana de ultrafiltración (peso molecular de corte 10.000).

La solución de agente activo de afiltrado fue secada con roseado utilizando un secador de mini roseado Yamato. El polvo fue recogido en un baso de recolección a través de una trampa de ciclón. Todo el manejo del polvo secado por roseado tubo lugar en una caja seca evacuada con nitrógeno. El polvo generado fue analizado para tamaño y distribución de partículas, contenido de humedad, contenido de proteína y estabilidad mediante la exclusión del tamaño y cromatografía de fase reversa.

Es conocido que la conformación de algunas proteínas puede ser estabilizada mediante la adición de azúcar(tal como sucrosa o manitol)o poliol(tal como etilen glicol, glicerol, glucosa, y dextrano.)

2.Preparación de vehículos viscosos

Hemos encontrado que los vehículos viscosos de fase única biocompatibles pueden ser preparados por medio de combina los ingredientes y mezclarlos a temperaturas elevadas para permitirles licuificarse y formar una fase única. Un escáner diferencial de calorímetro de escaneo mostró un pico indicativo de una fase única. La mezcla fue completada bajo vacío para remover las burbujas de aire atrapado producidas a través de los polvos. El mezclador fue un mezclador dual de cuchilla en hélice (D.I.T)que corre a una velocidad alrededor de 40rpm. Velocidades mayores pueden ser usadas pero no son requeridas.

Si un vehículo viscoso de tres componentes es preparado la porción disolvente del vehículo fue agregada a un recipiente redondo calentado del mezclador primero, seguido por el tensoactivo. El polímero fue agregado de último, y los ingredientes fueron mezclados hasta que resulta una solución(de fase única). El vacío fue aplicado durante el mezclado para remover las burbujas de aire. La solución fue dispensada desde el recipiente redondo mientras estaba a temperatura elevada, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto. Al enfriar el

vehículo exhibió una viscosidad incrementada. Se hicieron geles de dos y único componente usando el mismo proceso.

3.Preparación de las formulaciones de agente beneficioso.

Para preparar la formulación, el vehículo viscoso de fase única fue calentado y luego mezclado bajo vacío con una cantidad pesada de agente beneficioso. El agente beneficioso y el vehículo viscoso de fase única fueron mezclados de la misma manera como fue preparado el vehículo, usando un mezclador dual de cuchilla de hélice(o un mezclador similar). La velocidad de mezclado fue entre 40 y 120 rpm durante aproximadamente 15 minutos hasta que una dispersión uniforme fue lograda. La mezcla resultante fue removida del mezclador, sellada en un contenedor seco, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

4.Preparación de recipientes

Los recipientes de los dispositivos de suministro de droga implantables (según se describió en la solicitud de patente estadounidense serie No. 08/595,761, incorporada aquí como referencia)fueron llenados con la formulación hGH apropiada. La formulación fue llenada dentro de los

recipientes de titanio con un tapón de polímero bloqueando cada extremo. El recipiente lleno fue entonces sellado en una bolsa de polifoil y se colocó en un horno de ensayo de estabilidad.

Debe notarse que las formulaciones en los recipientes de estos dispositivos están completamente aisladas del ambiente externo.

5.HPLCde fase inversa(RP-HPLC)

Todas las muestras de estabilidad del hGH fueron ensayadas en cuanto a contenido de proteína y estabilidad química por medio de cromatografía de fase inversa(RP-HPLC). Los análisis fueron llevados sobre un sistema Hewlett Packard HP-1090 con un auto muestriador refrigerado(4°C). Las condiciones cromatográficas usadas se dan enseguida.

TABLA 1

Condiciones cromatograficas del RP-HPLC	
Descripción	parámetro
Columna	J.T Baker-C18,4,6x250mm
Velocidad de flujo	1.0 mL/min
Detección	214 nm

Fase móvil	A:0,1% TFA en agua B:0,1% TFA en acetonitrilo
Gradiente	Tiempo %A %B
	0 65 35
	5 50 50
	45 35 65
	50 30 70
	55 65 35

Una solución estándar de referencia de hGH fue preparada y su contenido en proteína calculado a partir de la medida de absorbancia a 280 nm. Tres diluciones de esta solución, representando el 80%, 100%, y 120% de la concentración esperada de hGH en las muestras fueron corridas en duplicado al inicio y al final de cada corrida y usadas para calcular el contenido total de proteína de las muestras.

6.Cromatografía de exclusión de tamaño(SEC)

Todas las muestras de estabilidad de hGH fueron ensayadas en cuanto a contenido de proteína y productos de degradación de alto peso molecular por medio de cromatografía de exclusión de tamaño. Los análisis fueron llevados a cabo sobre un sistema Hewlett Packard HP-1090

con un automuestriador refrigerado(4°C). Las condiciones cromatográficas usadas se dan abajo.

TABLA 2

Condiciones cromatográficas del SEC	
Descripción	Parámetro
Columna	TSK-2000SWXL
Velocidad de flujo	0,5 ml/min
Detección	214 nm
Fase móvil	25 NM de fosfato de sodio, 100Mm de cloruro de sodio, Ph7, 0

Una solución estándar de referencia hGH fue preparada y su contenido en proteína calculado a partir de medidas de absorbancia 280 nm. Tres diluciones de esta solución, representando el 80%, 100% y 120% de la concentración esperada de hGH en las muestras fueron corridas en duplicado al inicio y al final de cada corrida y usadas para calcular el contenido total de proteína de las muestras. La cantidad de productos de degradación de alto peso molecular fue calculada por normalización de área.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar esta invención y no significan que están construidos de ninguna manera para limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLO1

Preparación de vehículos viscosos no acuosos de fase única.

Los vehículos viscosos no acuosos de fase única pueden ser preparados como sigue y se muestra en la tabla abajo.

A. Monolaurato de glicerol (Danisco Ingredients, New Century, Kansas)(25g)fue disuelto en lactato de lauril (ISP Van Dyk Inc; Belleville.NJ)(35g)a 65°C. Polivinilpirolidona C30(BASF, Mount Olive, NJ)(40g)fue agregado y la mezcla mezclada acerca de 40 rpm en un mezclador dual de cuchilla de hélice(D.I.T.)hasta que se logró una fase única. Las burbujas de aire atrapadas fueron removidas aplicando vacío a la cámara de mezclado. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

B. Monolaurato de glicerol (Danisco Ingredients, New Century, Kansas)(25g)fue disuelto en lactato de laurilo (ISP Van Dyk Inc; Belleville. NJ)(35g)a 65°C. Polivinilpirolidona C17(BASF, Mount Olive, NJ)(40g)fue agregado, y la mezcla fue mezclada a 40 rpm en un mezclador dual de cuchilla de hélice(D.I.t.)hasta que una fase única fue lograda. Las burbujas de aire atrapado fueron removidas por aplicación de vacío a la cámara de mezclado. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

C. Polivinilpirolidona C30(BASF, Mount Olive, NJ)(50g)fue disuelto en polietilen glicol 400(Unión Carbide)(50g) a aproximadamente 65°C hasta que una solución de fase única fue formada. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

D. Polivinilpirolidona C17(BASF, Mount Olive, NJ)(50g)fue disuelto en polietilen glicol 400(Unión Carbide)(50g)a aproximadamente 65°C hasta que una solución de fase única fue formada. El vehículo de

fase única fue dispensado desde el mezclador y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

E. Polivinilpirrolidona C17(BASF, Mount Olive, NJ)(50g)fue disuelto en aceite de castor (Spectrum, gardena, CA)(50g)a aproximadamente 65°C hasta que una solución de fase única fue formada. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

F. Polivinilpirrolidona C17(BASF, Mount Olive, NJ)(50g)fue disuelto en ácido octanoico (Spectrum, gardena, CA)(50g)a aproximadamente 65°C hasta que una solución de fase única fue formada. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

G. Polivinilpirrolidona C17(BASF, Mount Olive, NJ)(50g)fue disuelto en ácido oleico (Spectrum, gardena, CA)a aproximadamente 65°C hasta que una solución de fase única fue formada. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

H. Polivinilpirrolidona C17(BASF, Mount Olive, NJ)(35%)fue disuelto en glicerina (Baker, NJ)(65%) a aproximadamente 65°C hasta que una solución de

fase única fue formada. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

I. Cremofor EL(aceite de castor etoxilado (BASF, Mount Olive, NJ)(5%)fue disuelto en aceite de castor(Spectrum, gardena, CA)(70%)y polivinilpirrolidona C17(BASF, Mount Olive NJ)(25%) fue agregado y disuelto por medio de mezclar a aproximadamente 40 rpm para formar un vehículo de fase única. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador, y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

J. Pluronic 105 (BASF, Mount Olive, NJ)fue calentado a aproximadamente 65°C con mezclado hasta que se fundió. El vehículo de fase única fue dispensado desde el mezclador y se le permitió enfriarse a temperatura de cuarto.

TABLA 3

Proporciones de componentes				
Componente			Viscosidad	
Polímero	Tensoactivo	Disolvente	Proporción	Velocidad de corte (poise)
PVP	GML	LL	53:5:42	25,000

PVP	GML	LL	55:10:35	50,000
PVP	GML	LL	50:15:35	7,000
PVP	-	LA	60:40	-
PVP	Cerafil 50	LA	60:10:30:	-
PVP	-	ácido oleico	50:50	30,000
PVP	-	ácido octanoico	55:45	7,000
PVP	polisorbato 80	-	50:50	
PVP	-	PEG 400	50:50	
PVP	aceite de castor	-	50:50	
	pluronico 105	-	100	1,000,000
PVP	-	glicerina	50:50	5,000

En donde:

GML = Monolaurato de glicerol

LL = Lactato de lauril

PVP = Polivinilpirrolidona C30

LA = alcohol de laurilo

PEG = polietilen glicol 400.

EJEMPLO 2

preparación de hGH

A. Preparación por rociado secado

hGH liofilizado(BresaGen Limited, Adelaide, Australia)fue reconstituido en 150 ml de agua desionizada. Esta

solución de partida contenía 1050 mg de hGH. Intercambio de amortiguador fue llevado a cabo cruzando una membrana de ultrafiltración Amicon Diaflo®(peso molecular de corte 10,000). La celda de ultrafiltración fue conectada a un reservorio auxiliar que contenía 5 mM de amortiguador de fosfato(pH7). El volumen de fluido en la celda, lo mismo que la concentración de hGH como permanecieron constantes a medida que los excipientes fueron reemplazados por el amortiguador de fosfato.

La solución de proteína diafiltrada (concentración de proteína en la solución de aproximadamente 2%)fue roseada seca usando un roseador de minichorro Yamato. Los parámetros sobre el secador de rocío fueron los siguientes: presión de aspiración constantemente ajustada a 1,3 kg/cm^2, temperatura de entrada 120°C, velocidad de flujo de la solución 2,5(aproximadamente 3 ml/min). El polvo fue recolectado en una vasija de recolección a través de una trampa de ciclo. Todo el manejo del polvo de rocío secado tubo lugar en una caja seca evacuada con nitrógeno(% RH: 1-4%). El contenido de agua de los vehículos suspendidos se muestra en la tabla que sigue.

TABLA 4

Contenido de agua de los vehículos sostenidos		
Vehículo	Contenido de agua del vehículo en T O% p/p	Contenido de agua del vehículo a 12 semanas a 37°C% p/p
Pluronic 105	0,25	0,4
GML/LL/PVP	1,5	1,3
PVP/PEG	2,0	2,0

En donde:

GML = monolaurato de glicerol

LL = lactato de laurilo

PVP = polivinilpirrolidona C30

PEG = polietilen glicol 400

EJEMPLO 3

Preparación de la formulación Hgh

Una porción del vehículo viscoso de fase única fue pesado(9g) y calentado a 60°c. El Hgh((BresaGen Limited, Adelaide, Australia)(1g)fue agregado al vehículo y mezclado durante 15 minutos. El mezclado fue completado

bajo vacío para remover las burbujas de aire agregadas del polvo.

Aproximadamente 10 mg de polo de hGH de rociado seco fue pesado por fuera(contenido de hGH en el polvo fue recalculado basado sobre el agua determinada y el contenido de sal)y mezclado con 10μL del vehículo 55 - 65°C (3 muestras por cada vehículo). Cuidado especial fue tenido en cuenta mientras que se mezclaba el polvo en el vehículo suspendido para lograr la máxima dispersión uniforme de partículas en el vehículo. Todas las etapas fueron hechas en una caja seca.

La suspención resultante fue disuelta con 10 ml de amortiguador de velocidad de liberación y analizada por exclusión de tamaño y cromatografía de fase inversa. El polvo hGH de rocío seco fue usado como un control.

TABLA 5.

Estabilidad de las suspenciones de hGH a 37°C según se midieron por cromatografía de exclusión de tamaño.				
Tiempo semanas	polvo seco rosiado-80°C % LS	PVP/PEG400 en suspención % LS	suspención GML/LL/PVP % LS	Suspención pluronic 105 % LS
0	96±1	88±6	26±2	87±7
1	99±8	81±2	94±3	93±3
2	99±3	83±1	97±1	94±1
3	97±1	84±2	95±2	95±3
4	95±2	82±8	94±4	93±5
7	95±4	76±3	93±4	88±2
12	97±4	79±3	97±1	95±6

Cada punto de datos represente la media mas o menos la desviación estándar relativa de las tres muestras individuales tomadas a partir de 3 frascos separados.

TABLA 6

Estabilidad de las suspenciones de hGH a 37°C según se midió por cromatografía de fase inversa.				
Tiempo semanas	Polvo seco rociado-80°C % LS	Suspención PVP/PEG400 % LS	Suspención GML/LL/PVP % LS	Suspención Pluronic 105 % LS
0	104±1	99±3	99±2	89±7

1	104±8	78±2	98±3	96±6
2	104±4	73±3	95±1	96±1
3	104±2	78±4	97±3	97±4
4	100±2	74±10	93±4	96±4
7	108±5	72±4	96±2	94±2
9	102±3	66±3	29±3	93±2
12	101±2	66±1	89±2	92±5

Cada punto de datos representa la media ± la desviación estándar relativa de las tres muestras individuales tomadas a partir de tres frascos separados.

EJEMPLO 4

Preparación de recipientes

Perfiles de velocidad de liberación.

Los sistemas de recipiente de titanio de dispositivos de suministro de droga implantables (según se describe en la solicitud de patente estadounidense serie No. 08/595,761, e incorporada aquí como referencia) fueron cada uno ensamblados con un motor osmótico, pistón y una membrana de control de velocidad. Los recipientes fueron llenados con la cantidad apropiada de la formulación de vehículo viscoso y tapados con un tapón de flujo. Los

sistemas fueron colocados en un baño de agua a 37°C, y se les permitió liberar la formulación durante un periodo de tiempo extendido. El material liberado fue muestriado dos veces por semana. Los ensayos para el material liberado fueron completados usando el HPLC de fase inversa. Las concentraciones resultantes del agente beneficioso para cada sistema fueron convertidas a cantidades liberadas por día. El agente beneficioso se encontró que tenía una vibración de orden cero desde el dispositivo de suministro de droga implantable. Como se muestra en las figuras 3 a 8.

EJEMPLO 5

Estabilidad del hGH en formulaciones de vehículo viscoso no acuoso.

Las formulaciones de 10% p/p de hGH en vehículo fueron preparadas según se describió anteriormente y colocadas en frascos. Las formulaciones fueron sometidas a un envejecimiento acelerado por medio de almacenarlas a temperaturas elevadas y tiempos mostrados en la tabla que sigue en un horno de temperatura controlada.

TABLA 7

Vehículo	Tiempo (h)	Temperatura	% de LS por SEC	%LS POR RP-HPLC
Pluronic 105	0	50°C	98±3	101±3
Pluronic 105	1	50°C	98±3	101±4
Pluronic 105	2	50°C	100±1	102±3
Pluronic 105	4	50°C	101±3	105±3
GML/LL/PVP	0	65°C	99±3	101±3
GML/LL/PVP	1	65°C	93±6	97±6
GML/LL/PVP	2	65°C	9153	95±5
GML/LL/PVP	4	65°C	95±3	98±3

Cada punto de datos represente la media ± la desviación estándar relativa de las tres muestras individuales tomadas a partir de tres frascos separados.

Los resultados, presentados en la siguiente tabla, demuestra que estas formulaciones fueron capaces de mantener la estabilidad del hGH en cada caso. En cada caso por lo menos el 70% del hGH fue retenido.

TABLA 8

Recuperación del hjGH de las suspenciones no acuosas		
Vehículo	%LS por RP-HPLC	%LS por exclusión de tamaño HPLC
PVP/PEG 400	99±3	88±6
GML/LLPVP	99±2	92±2
Pluronic L05	89±7	87±7

Cada punto de datos representa la media ± desviación estándar relativa de tres muestras individuales tomadas a partir de tres frascos separados.

%LS o % de esfuerzo demarcado = (el contenido de proteína medida + contenido de proteína teórica)x 100%.

La modificación de los modos anteriormente descritos de llevar a cabo las varias modalidades de la presente invención serán evidentes para aquellos versados en la materia siguiendo las enseñanzas de la presente invención como se establece aquí. Los ejemplos descritos anteriormente no son limitativos sino son solamente ejemplares de esta invención, el alcance de la cual se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un vehículo viscoso biocompatible estable de fase única y no acuoso capaz de suspender agentes beneficiosos y de dispensar homogéneamente dicho agente beneficioso durante un período de tiempo extendido a temperatura del cuerpo y a velocidades de flujo bajas.

2. El vehículo de la reivindicación 1 que comprende dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste de disolventes, tensoactivos y polímeros, en donde los dos componentes no son del mismo tipo.

3. El vehículo de la reivindicación 1 que comprende al menos dos componentes seleccionados a partir del grupo que consiste de disolventes, tensoactivos y polímeros, en donde los dos componentes no son del mismo tipo.

4. El vehículo de la reivindicación 1 que comprende tres componentes seleccionados a partir del grupo de disolventes, tensoactivos, y polímeros, en donde los componentes no son del mismo tipo.

5. El vehículo de las reivindicaciones 2 o 4 en donde dicho disolvente se selecciona a partir del grupo de ésteres de ácido carboxílico, alcoholes polihídricos, polímeros de alcoholes

polihídricos, ácidos grasos, aceites, carbonato de propileno, lauril alcohol, y ésteres de alcoholes polihídricos.

6. El vehículo de las reivindicaciones 2 o 4 en donde dicho tensoactivo se selecciona a partir del grupo de ésteres de alcoholes polihídricos aceite de castos etoxilado, polisorbatos, ésteres o éteres de alcoholes saturados, y copolímeros de bloque de polioxietilenpolioxipropileno.

7. El vehículo de las reivindicaciones 2 o 4 en donde dicho polímero se selecciona a partir del grupo de poliésteres, pirrolidonas, ésteres o éteres de alcoholes no saturados, y copolímeros de bloque de polioxietilenpolioxipropileno.

8. El vehículo de la reivindicación 2 en donde las proporciones de los componentes están en el rango entre 40:60 a 60:40.

9. El vehículo de la reivindicación 4 en donde las proporciones de los componentes están en el rango de entre 30% a 50% de disolvente, 5% a 20% de tensoactivo y 5% a 60% de polímero.

10. El vehículo de la reivindicación 4 en donde el polímero es polivinilpirrolidona, el tensoactivo es gml y el disolvente es lactato de laurilo.

11. El vehículo de la reivindicación 4 en donde el polímero es polivinilpirrolidona, el surfactante es polisacárido y el disolvente es lactato de laurilo.

12. El vehículo de la reivindicación 1 que comprende un antioxidante.

13. El vehículo de la reivindicación 12 en donde dicho antioxidante se selecciona a partir del grupo que consiste en tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol, butilatado, hidroxitolueno butilatado y gelato de propilo.

14. Una formulación de proteína viscosa no acuosa estable que comprende

a) por lo menos un agente beneficioso, y

b) un vehículo viscoso biocompatible no acuoso de fase única, cuya formulación es capaz de dispensarse uniformemente durante un período de tiempo extendido y a una velocidad de flujo baja.

15. Una formulación no acuosa que comprende por lo menos un agente beneficioso uniformemente suspendido en un vehículo viscoso biocompatible no acuoso de fase única, cuya formulación

puede ser suministrada a partir de un sistema de suministro de droga implantable tal que la velocidad de corte de salida de la formulación está entre 1 y 1 x 10^{-7} S^{-1}.

16. La formulación de la reivindicación 14 en donde dicha formulación es estable a temperatura del cuerpo durante períodos de tiempo extendidos.

17. La formulación de la reivindicación 14 que comprende por lo menos 0,1% (p/p) de agente beneficioso.

18. La formulación de la reivindicación 14 que comprende por lo menos cerca de 10% (p/p) de agente beneficioso.

19. La formulación de la reivindicación 14 en donde dicho agente beneficioso se selecciona del grupo que consiste en un péptido, proteína, nucleótido, hormona, virus o anticuerpo.

20. La formulación de la reivindicación 19 en donde dicho agente beneficioso es una proteína.

21. La formulación de la reivindicación 14 la cual es estable a 65°C durante por lo menos 2 meses.

22. La formulación de la reivindicación 14 la cual es estable a 37°C durante por lo menos 3 meses.

23. La formulación de la reivindicación 14 la cual es estable a 37°C durante por lo menos 1 año.

24. La formulación de la reivindicación 14 la cual está adaptada para ser usada en un dispositivo de suministro de droga implantable.

25. La formulación de la reivindicación 14 en donde dicho vehículo es seleccionado a partir del grupo que consiste de disolvente, tensoactivo y polímero.

26. La formulación de la reivindicación 14 en donde dicho vehículo comprende un antioxidante.

27. La formulación de la reivindicación 14 la cual comprende un agente beneficioso que ha sido secado a un contenido de humedad muy bajo antes de ser incorporado en dicha formulación.

28. La formulación de la reivindicación 14 la cual es estable después de esterilización.

29. Un método para preparar el vehículo estable viscoso de fase única de la reivindicación 1 que comprende los pasos de: (1) mezclar los ingredientes a temperatura elevada bajo condiciones secas para permitirles licuarse y (2) permitir que el líquido de la etapa (1) se enfríe a temperatura de ambiente.

30. Un método para preparar una formulación estable según la reivindicación 14 que comprende combinar el vehículo viscoso de fase única y el agente beneficioso bajo condiciones secas y mezclarlos bajo vacío a temperatura elevada para dispersar uniformemente el agente beneficioso en el vehículo, y permitir que la formulación se enfríe a temperatura ambiente.

31. El método de la reivindicación 30 en donde por lo menos 0,1% (p/p) de agente beneficioso está suspendido en dicho vehículo.

32. El método de la reivindicación 30 en donde por lo menos cerca de 10% (p/p) de agente beneficioso está suspendido en dicho vehículo.

33. Un método para tratar un sujeto que sufre de una condición que puede ser aliviada por la administración de un agente beneficioso, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación de la reivindicación 14.

34. El método de la reivindicación 33 en donde dicha administración es una administración parenteral.

35. El método de la reivindicación 33 en donde dicha administración es una administración continua a largo término.

36. El método de la reivindicación 33 en donde dicha administración se lleva a cabo por el uso de un sistema de suministro de droga implantable.

37. El método de la reivindicación 33 en donde dicha administración diaria continua durante un período seleccionado a partir del grupo que consiste de 3 meses, 6 meses y 12 meses.

38. El método de la reivindicación 37 en donde dicha administración diaria es llevada a cabo usando un sistema de suministro de droga implantable.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con vehículos viscosos estables de fase única no acuosos y a formulaciones que utilizan tales vehículos. Las formulaciones comprenden por lo menos un agente beneficioso uniformemente suspendido en el vehículo. La formulación es capaz de ser almacenada a temperaturas que varían entre frío y la temperatura del cuerpo durante períodos de tiempo largos. las formulaciones son capaces de ser suministradas de manera uniforme a partir de los sistemas de suministro de droga a una salida de velocidad de corte de entre 1 a 1 x 10^{-7} S^{-1}.

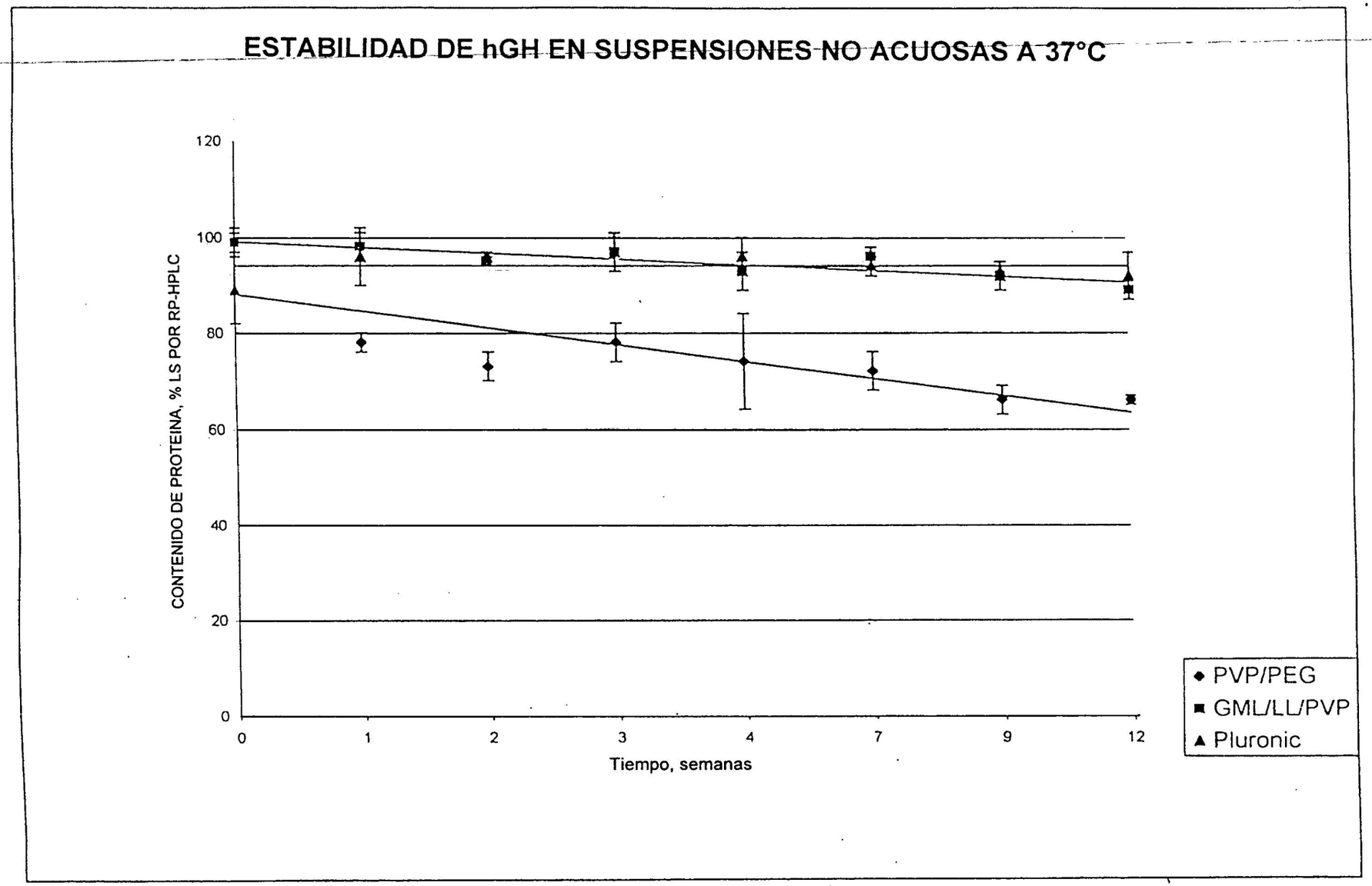

ESTABILIDAD DE hGH EN SUSPENSIONES NO ACUOSAS A 37°C
CONTENIDO DE PROTEINA, % LS POR RP-HPLC
120
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
7
9
12
Tiempo, semanas
PVP/PEG
GML/LL/PVP
Pluronic

Figura 1

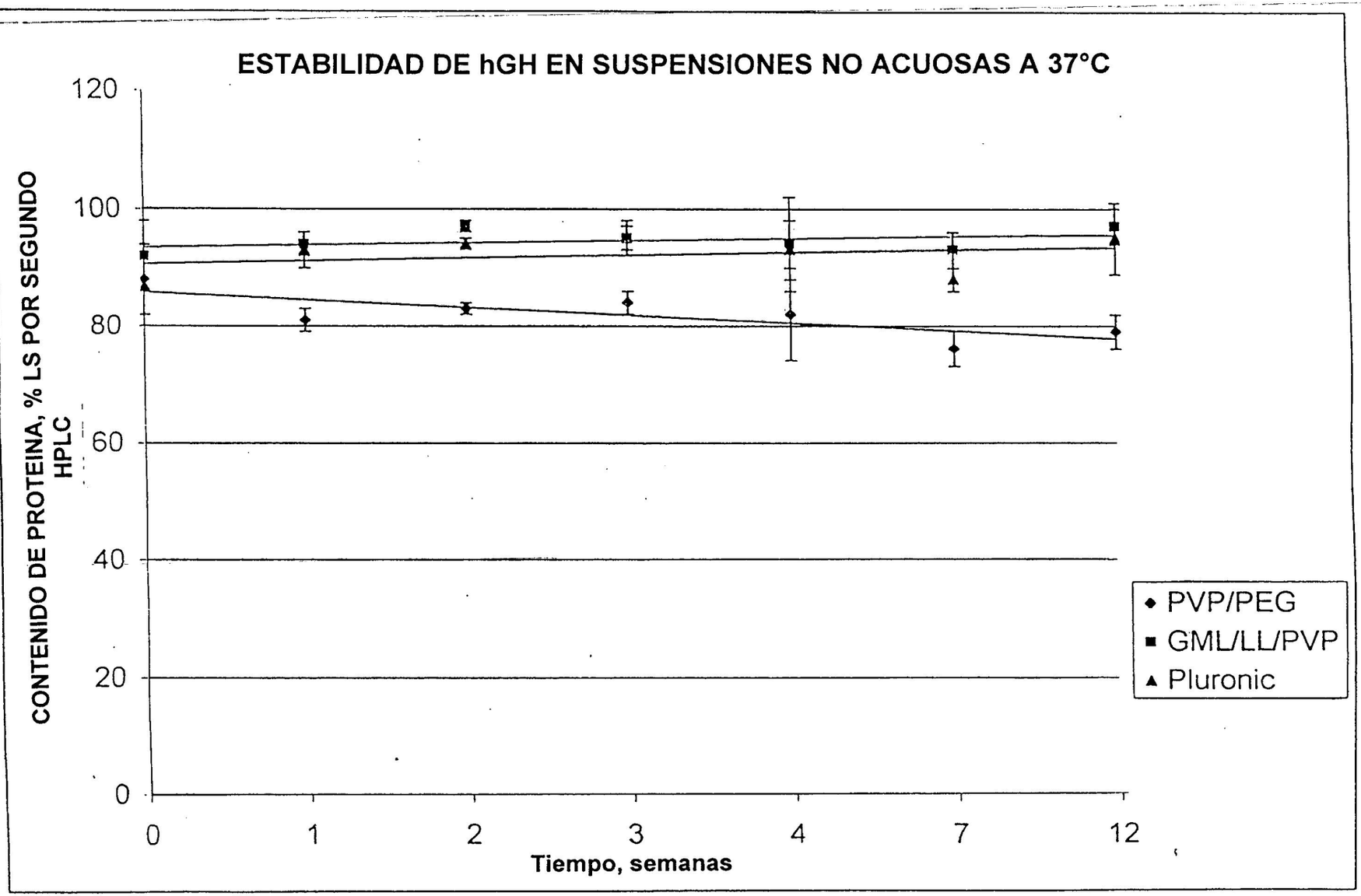

ESTABILIDAD DE hGH EN SUSPENSIONES NO ACUOSAS A 37°C
CONTENIDO DE PROTEINA, % LS POR SEGUNDO HPLC
120
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
7
12
Tiempo, semanas
PVP/PEG
GML/LL/PVP
Pluronic

Figura 2

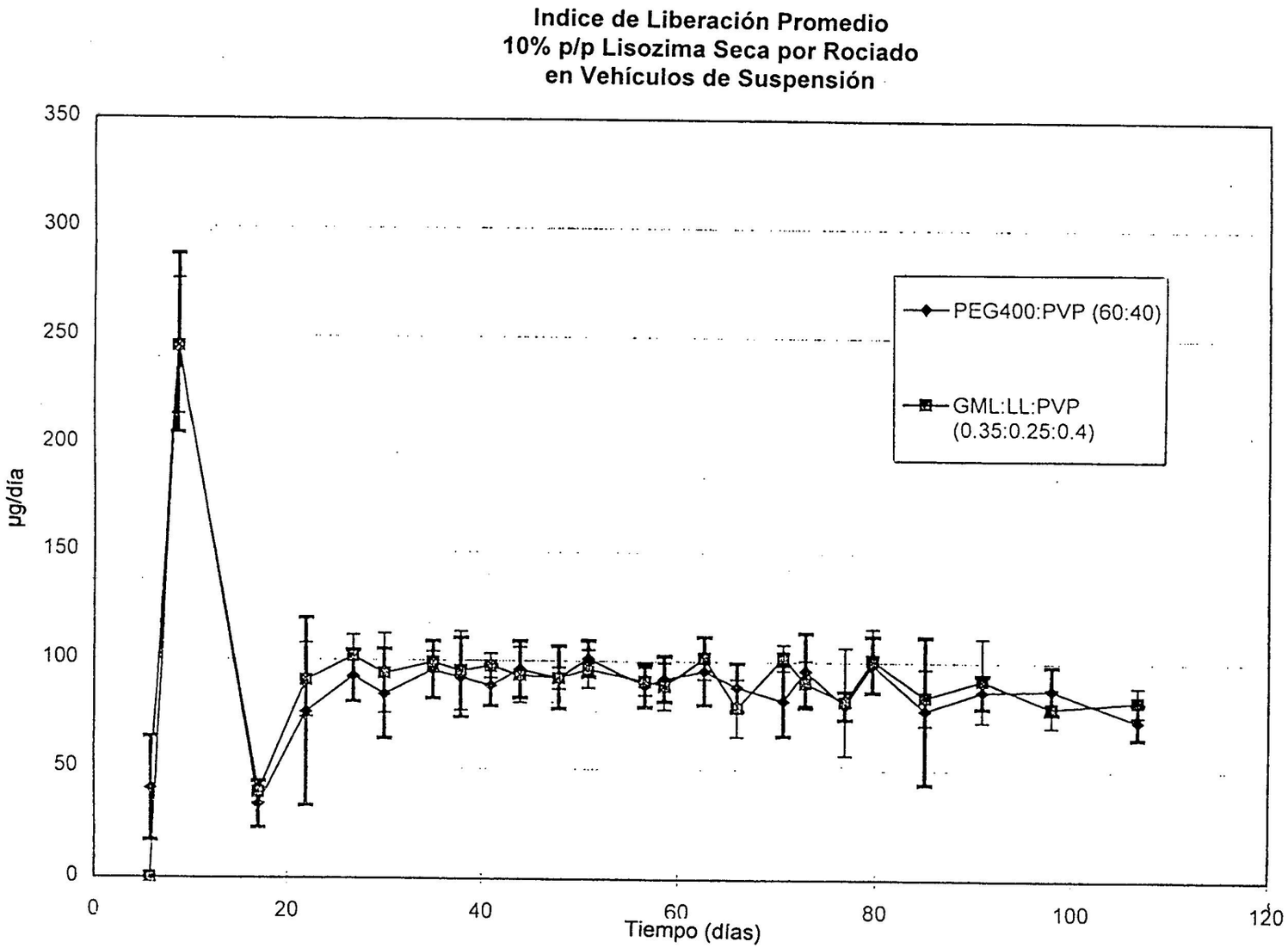

Indice de Liberación Promedio
10% p/p Lisozima Seca por Rociado
en Vehículos de Suspensión
µg/día
Tiempo (días)
PEG400:PVP (60:40)
GML:LL:PVP
(0.35:0.25:0.4)
0
50
100
150
200
250
300
350
0
20
40
60
80
100
120

Figura 3

Sistemas in Vitro, Estudio Preliminar de Ratas
Indice de Liberación Promedio (µg/día)

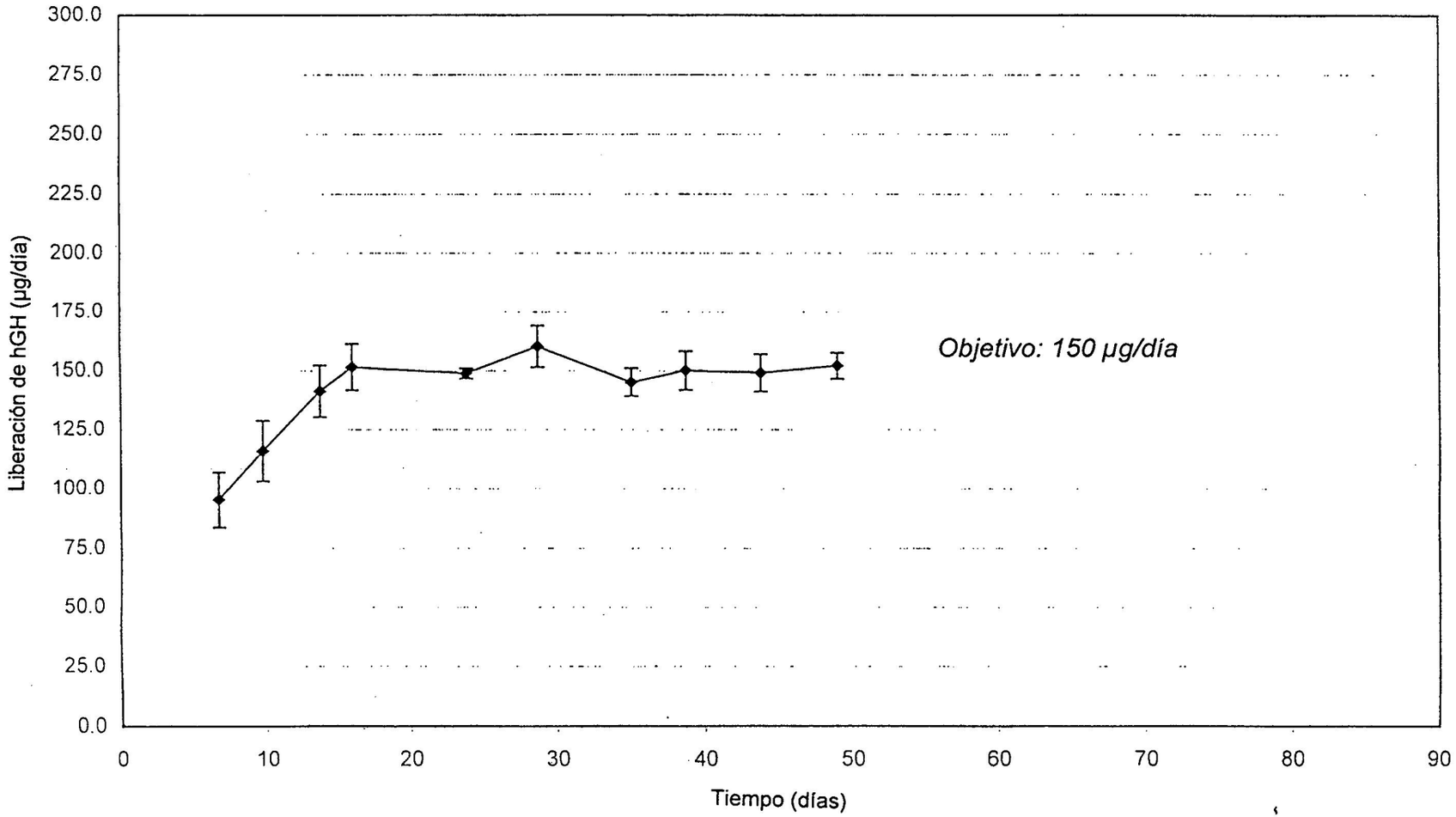


Figura 4

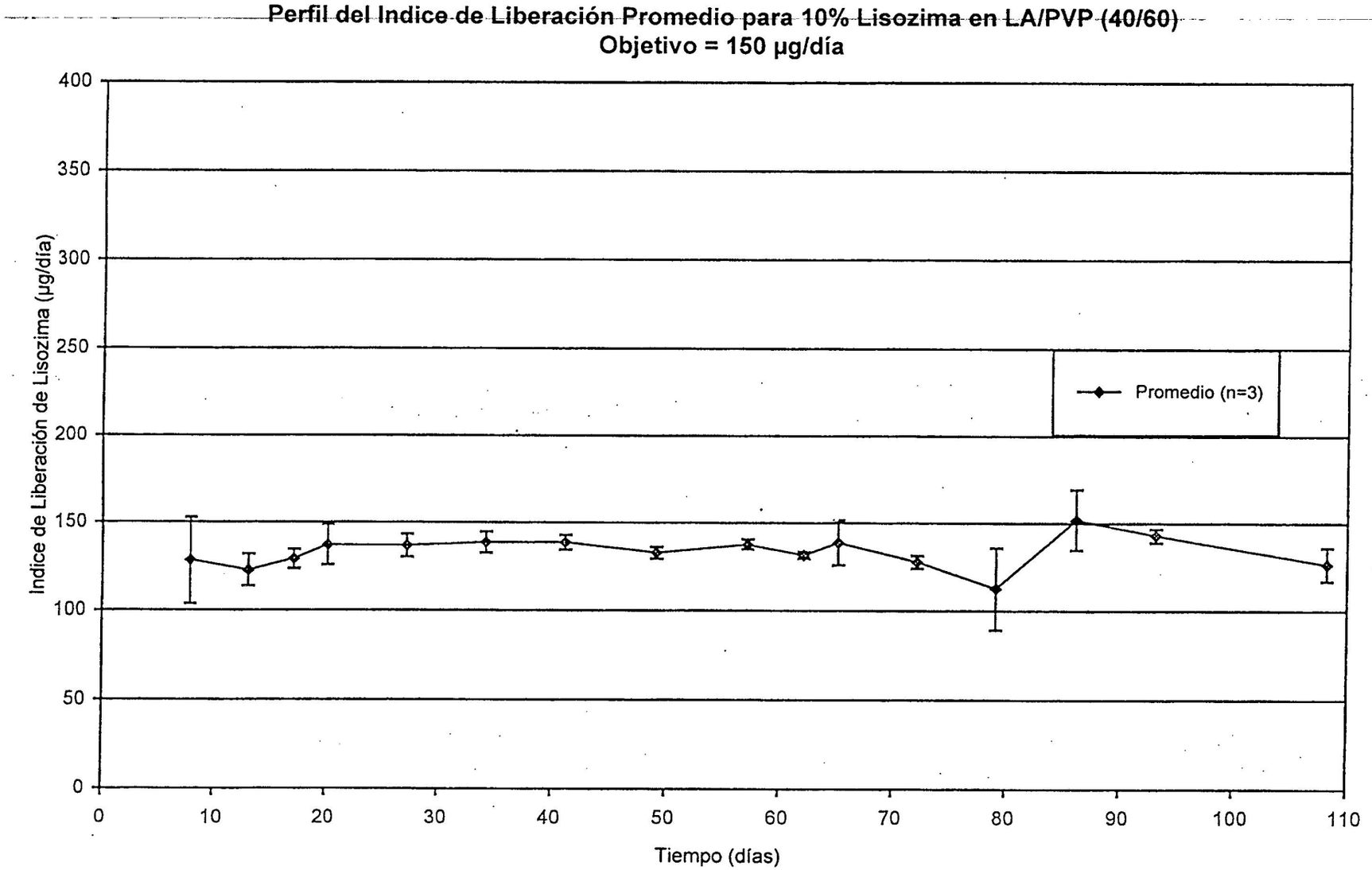

Perfil del Indice de Liberación Promedio para 10% Lisozima en LA/PVP (40/60)
Objetivo = 150 µg/día
Indice de Liberación de Lisozima (µg/día)
Tiempo (días)
Promedio (n=3)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110

Figura 5

Partículas Cargadas 25% en Vehículo GML:LL:PVP
Indice de Liberación (µg/día), n=5

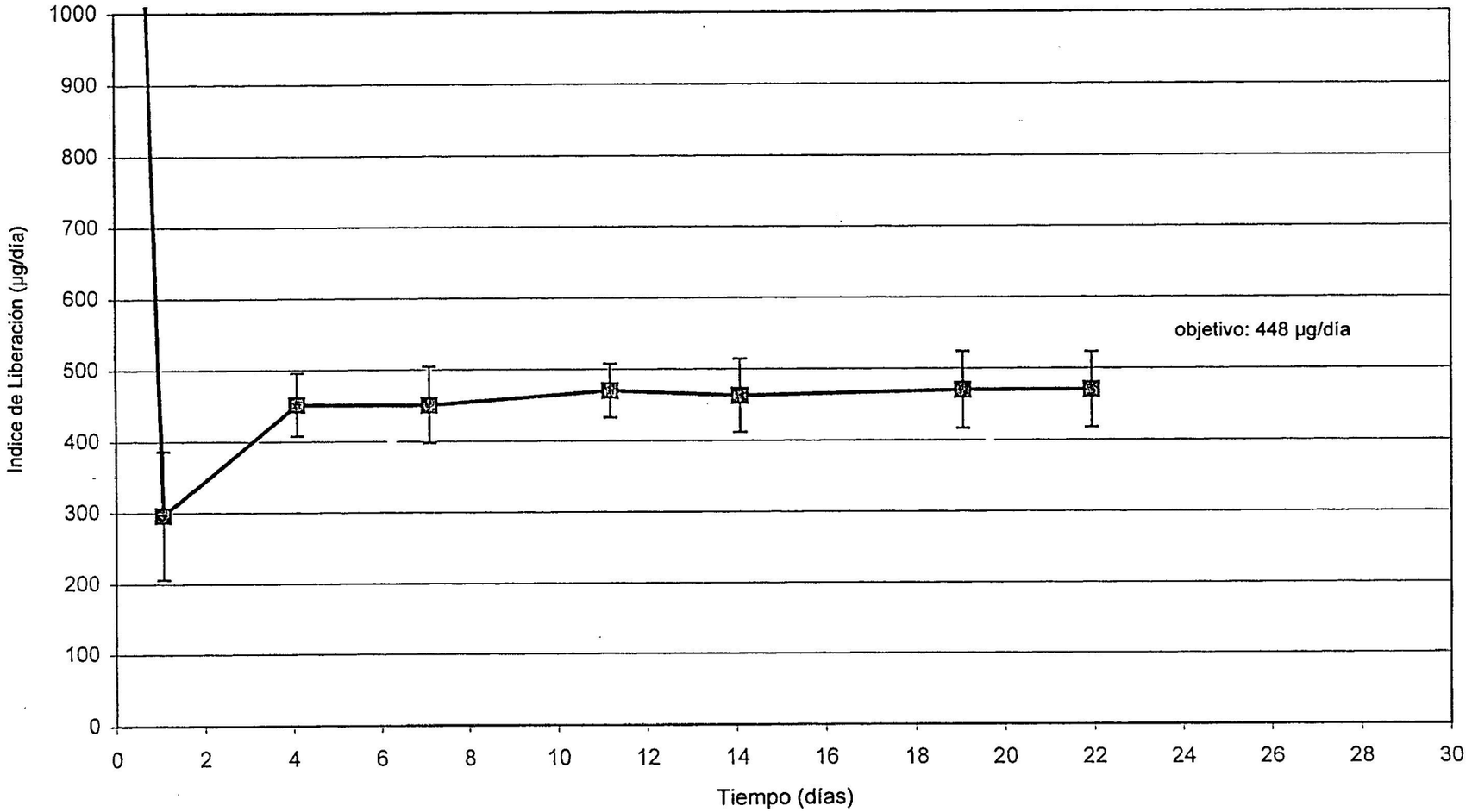


Figura 6

Partículas Cargadas 33% en Vehículo GML:LL:PVP
Indice de Liberación (µg/día), n=4

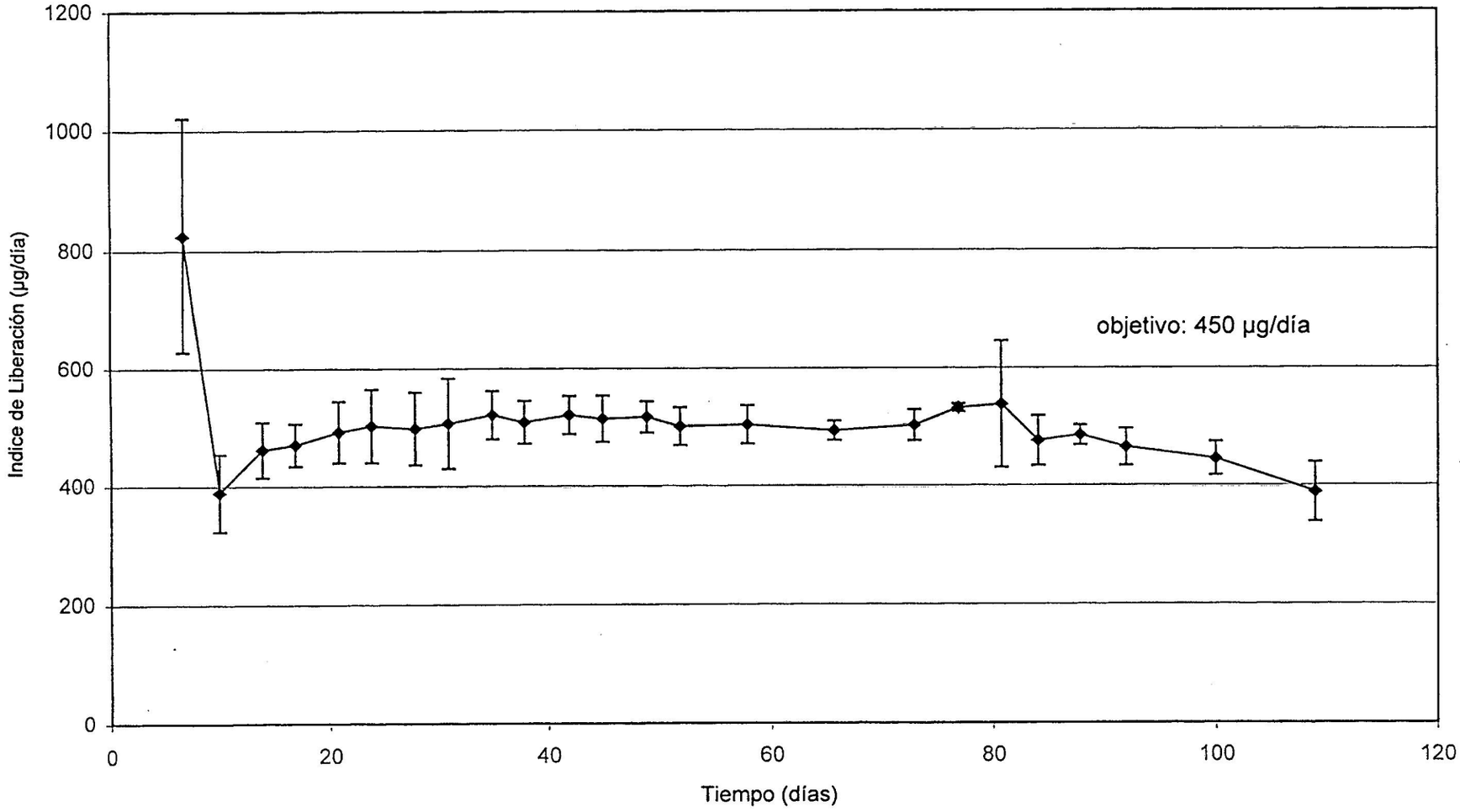


Figura 7

Partículas Cargadas 45% en Vehículo GML:LL:PVP
Indice de Liberación (µg/día), n=4

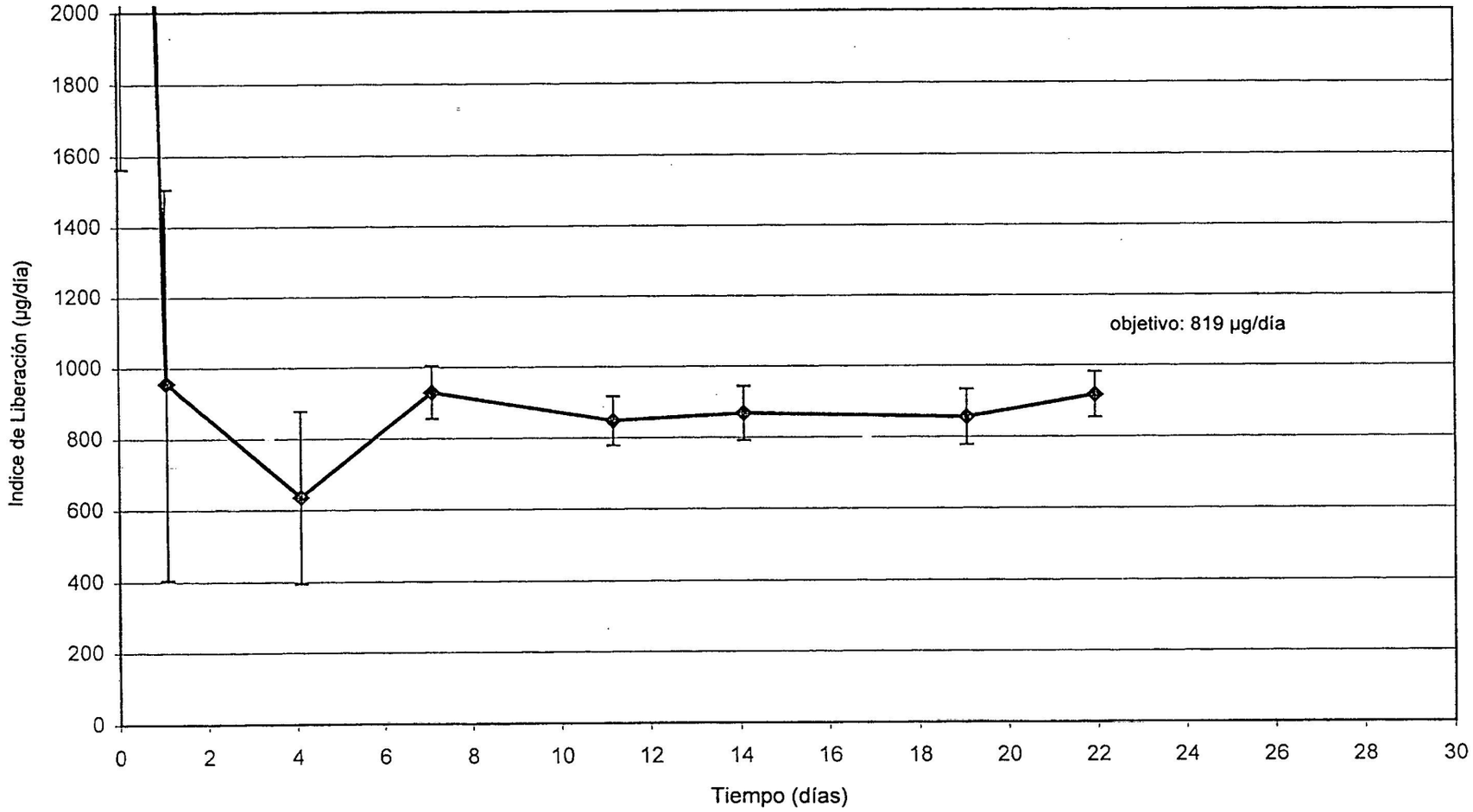


Figura 8

7441

4671 69

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

For patents, utility designs, trademarks, service marks, commercia names, insignia.

Para patentes, modelos y dibujos industriales, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado(s)
EDWARD L. MANDELL of ALZA CORPORATION
of / domiciliado(s) en 950 Page Mill Road,
Palo Alto, California U.S.A.

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; y EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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 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 suplente, 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, y bajo las mismas reglas, 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, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicios; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituír este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos hechos por 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; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; and EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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 o 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 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, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks; the deposit of commercial names and insignia; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits institued by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
14th day of February, 1991
in / en Palo Alto, California U.S.A.
By: E Mandell
EDWARD L. MANDELL, Vice President, Legal
Assistant Secretary of the Corporation
Firma Signature

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOSTATICA CORRESPONDE AL DOCUMENTO QUE TUVE A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 14 días del mes de Febrero de 19 91

ante mí, Notario Público de .....

compareció(eron) personalmente .....

.....

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 14th day of February 19 91

before me, a Notary Public of .....

.....

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

..... Notario Público — Notary Public .....

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 14 de Febrero re 19 91

compareció(eron) ante mí
Edward L. Mandell
.....

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/Compañía denominada .....
ALZA CORPORATION
.....

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documento: *
Certificado de Constitución, como modificado, authenticado por el Secretario del Estado de Delaware el 7 de mayo, 1987.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que ALZA CORPORATION
es una Sociedad/Compañía legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de l.....
Estado de Delaware
.....

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
950 Page Mill Road, Palo Alto, California

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el Sr. Edward L. Mandell, Vice-
Presidente, Secretario Adjunto y Legal de
la sociedad
está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Palo Alto
Estado California
Hoy 1 de Marzo de 19 91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 14th day of February 19 91

appeared before me EDWARD L. MANDELL

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company named ALZA Corporation

I Certify:

1. That I hace seen the following documents *:

The Certificate of Incorporation of ALZA Corporation, as amended, certified by the Secretary of State of Delaware on May 7, 1987

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That ALZA Corporation
is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of Delaware

2.2. That the ~~domicile~~ principal place of business of said Corporation/Compay is.
950 Page Mill Road, Palo Alto, California

2.3. That the ~~purpose~~ of purposes for which the preset Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes sea forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. EDWARD L. MANDELL, Vice President, Legal & Assistant Secretary of the corporation
is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Palo Alto
State California
This 1st day of ~~February~~ March 1991

Judith H Gibbs
..... Notario Público — Notary Public

* Documents must be identified with date and origin.

~~Los documentos deben~~ identificarse con fecha y origen.

OFFICIAL SEAL
JUDITH H. GIBBS
NOTARY PUBLIC - CALIF.
PRINCIPAL OFFICE IN
SANTA CLARA COUNTY
My Comm Exp. July 20, 1992

950 Page Mill Road, Palo Alto CA 94304

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
870 Market Street
Suite 588

San Francisco, California MARZO 6/1991. **No.** 486 U$ 6

El suscrito Consul General de Colombia CERTIFICA que el Señor GRACE K YAMAKAWA. **quien autoriza el presente documento, ejercia legalmente, en la fecha alli expresada, las funciones de** ACTUARIO DE LA CORTE DEL CONDADO DE SONTA CLARA - CA - **y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.**

Miguel S. Maza
Consul De Colombia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

STATE OF CALIFORNIA }
COUNTY OF SANTA CLARA } ss.

GRACE K. YAMAKAWA
County Clerk

I, _____ Clerk of said County, and of the Superior Court in and for said County, the same being a Court of Record, having by law a seal, hereby certify that JUDITH H. GIBBS whose name is subscribed to the certificate of proof, acknowledgment or affidavit of the annexed instrument, and thereon written, was at the time of taking such proof, acknowledgment or affidavit a Notary Public within and for said County, residing in said County, duly appointed commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to administer oaths, and to take the acknowledgments and proofs of deeds or conveyances of lands, tenements and hereditaments, in said State, and other instruments to be recorded therein and to certify the same; that full faith and credit are and ought to be given to his official acts; and I further certify that I have compared the signature to the original certificate with that deposited in this office by such person and verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature, and said certificate is required to be under seal. but the person signing such certificate is not required by law to file in this office an impression of his official seal.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said court at San Jose in said County and State on

the _____ day of MAR 0 4 1991, 19____

County Clerk, GRACE K. YAMAKAWA

by: _____ A. H. VU
(Deputy)

SUPERIOR COURT
FIAT JUSTICIA
SANTA CLARA CO. CALIF.

5983 REV 5/85

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE FOTOCOPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TENIDO A LA VISTA

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL NO. 4671 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de AS LTDA. Esta es una traducción efectuada el 8 de abril de 1991 por Maria Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de Dbre de 1981 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES DE UN DOCUMENTO DE REPRESENTACION Y PODER CON TRADUCCION AL ESPAÑOL, OTORGADO POR EDWARD L. MADELL DE ALZA CORPORATION A GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, ERNESTO CAVELIER Y EMILIO FERRERO

RECONOCIMIENTO NOTARIAL FIRMADO

Por: JUDITH H. GIBBS - - NOTARIO PUBLICO CALIFORNIA
Condado de Santa Clara - Mi comisión expira el 20 DE JULIO/92 - (SELLO NOTARIAL)

LEGALIZACIONES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE SANTA CLARA - JURAMENTADO Y SUSCRITO NO. 053508

Yo, GRACE K. YAMAKAWA, Secretario de Condado de dicho Condado, y de la Corte Superior en y para dicho Condado, siendo la misma un Corte de Registro, con sello, por la presente CERTIFICO QUE JUDITH H. GIBBS, cuyo nombre se ha suscrito al certificado de prueba, reconocimiento o declaración del documento adjunto, y alli escrito, era en el momento de tomar dicha prueba, reconocimiento o declaración un

María Mercedes Uricoechea

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

21 ENE 2020

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Notario Publico dentro y para dicho Condado, residente alli, debidamente nombrado, comisionado y juramentado y autorizado por las leyes de dicho Estado para administrar juramentos y tomar el reconocimiento y pruebas de escrituras o traspasos de tierras, heredaciones y hereditamientos en dicho Estado, y otros instrumentos a ser registrado alli y para certificar los mismo; y que plena fe y credito deben dársele a sus actos oficiales; y certifico además que he comparado la firma al certificado original con la firma registrada en esta Oficina por dicha persona y verdaderamente creo que la firma adjunta al certificado es su firma auténtica y que dicho certificado debe llevar sello pero la ley no exige que el mismo quede registrado en esta Oficina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he firmado y colocado el sello de dicha corte en San Jose en dciho Condado y Estado, hoy 4 de marzo de 1991.

(FIRMA Y SELLO) GRACE K. YAMAKAWA -

POR: DELEGADO

EN ESPAÑOL: la legalización de la firma y cargo anterior por parte del Consulado General de Colombia en San Francisco, California, de fecha 6 de marzo de 1991, bajo el No. 486; y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de fecha 1 de abril de 1991 bajo el No. 065368.

María Mercedes [illegible]
[illegible]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, DAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 ENE 2000

JUAN MANUEL ROMERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL NO. 4671 PAGINA 3

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN AS LTDA PARA SU CONFRONTACION (Cra 11 No. 86-60 Of. 303)

TEL: 218 1730

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319.274 Bogotá

Traductora/Intérprete Oficial

Res. 10607 del 31 de Dbre/81, Minjusticia

084889

NO

SECCION NOTARIAL DE ARCHIVO

HACE CONSTAR:

Que el señor:

María Mercedes Uricoechea

Cuya firma aparece al pie de la presente diligencia de reconocimiento de manifiesta en fecha las mismas en

13 ABR 1991

BOGOTA

AS LTDA

10

María Mercedes Uricoechea

C.C. No. 41.319.274 Bogotá

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

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

Autentícase por corresponder a
la firma registrada de MARIA
MERCEDES URICOECHEA T.

ABR. 23 1991

CARRERA 14 No. 79-25



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

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LEA LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL RESPALDO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO.
RECUERDE QUE TODOS LOS RENGLONES DEBEN ESTAR DILIGENCIADOS CON ALGUN VALOR; EN CASO CONTRARIO, ESCRIBA CERO (0) 75

RECIBIDO CON PAGO

8810527144452 CAJ. 2 ABR. 16 1991 CF. 002

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE HACIENDA
impuestos nacionales

DECLARACION Y PAGO DEL IMPUESTO DE TIMBRE NACIONAL

BANCO DE BOGOTA
CAJA PRINCIPAL BOGOTA
010620001980 - 0

010620001980 - 0

DATOS GENERALES

① Administración de Impuestos de: BOGOTA — Código 03 — ② Teléfono 2110100

③ Documento de identificación (marque X)
C.C. ó T.I. [ ] NIT. [X] No. 860041367 D.V. 3

④ Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres).
CAVELIER ABOGADOS

⑤
C.C. ó T.I. [X] NIT. [ ] No. 19'301.629 D.V.

⑥ Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres).
FORERO ROCHA JAIME

⑦ Dirección (de la persona o entidad identificada en la casilla 4): Cra 4a No 72-35 — Municipio: BOGOTA — Departamento: CUNDINAMARCA — ⑧ Número documentos timbrados: 1

CONCEPTO

⑨ Relacione el(los) tipo(s) de documento(s), indicando número, fecha, valor y naturaleza de la transacción

TIMBRE TRADUCCION OFICIAL No 4671 DE ABRIL 8 DE 1991, PAGO DE LOS DERECHOS DE TRADUCCION DE LAS LEGALIZACIONES DE UN PODER.

COLO: 3981-51-001-3 X-X-X-X-X-X—X-X-X—X-X—X—X-X—X-X-X—X-X-X-X-X—X-X-X-

FIRMA

Responsable del pago

Nombre

C.C. No. 19301676 DE

PAGO EN BANCOS

FORMA DE PAGO EN VALORES

1	VALOR DEL IMPUESTO A PAGAR	VP 1.200
2	Sanciones	VS -0-
3	Intereses de mora	IM -0-
4	TOTAL A PAGAR (renglones 1 + 2 + 3)	TP 1.200

Efectivo [X] $ 1.200 — Cheque [ ] $ -0- — No. — Código Banco -0-

DEM-31-V-88

CONTRIBUYENTE

FECA MH 1690/88

COPIA NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

21 ENE 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

TELEFAX (571) 2358850
TELEX 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

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

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

Poderdante: ALZA CORPORATION

Poder conferido el: 14-02-91

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

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

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 138.019 de Usaquén

DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2e-780-2

Los folios 77 y 78 son tarjetas de 2020128 de Feb. 23/2000.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 01 OCT. 1993

Ante M, PABLO MENDEZ BARRIOS.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron) Eduardo Carrillo

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 7-877-924

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

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(e) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá. D. E., 01 OCT 1993

ANTE M. OLGA DUQUE DE OSPINA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron) personalmente, Eduardo Carrillo

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 4.38.019

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

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
PABLO MENDEZ BARRIOS
Notario Sexto Encargado

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 ENE 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Olga Duque de Ospina
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

79
77

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21)	No.SOLICITUD:		(51) INT.CL.:	A 61K 47/00
(22)	FECHA DE PRESENTACIÓN:		(71) SOLICITANTE:	**ALZA CORPORATION**
(30)	PRIORIDAD:	SI		
(31)	No.DE SOLICITUD:	60/119,170	(72) INVENTOR(ES):	**1. Stephen A. BERRY**
(32)	FECHA DE PRESENTACIÓN:	08- II-1999		**2. Pamela J. FEREIRA**
				3. Houdin DEHNAD
				4. Anna MUCHNIK
(33)	PAÍS:	US.	(74) APODERADO:	**EMILIO FERRERO**

(54) TÍTULO: **VEHICULOS VISCOSOS DE FASE SIMPLE NO ACUOSAS ESTABLES Y FORMULACIONES QUE UTILIZAN TALES VEHICULOS**

(57) RESUMEN:

REIVINDICACIONES:

1. Un vehículo viscoso biocompatible estable de fase única y no acuoso capaz de suspender agentes beneficiosos y de dispensar homogéneamente dicho agente beneficioso durante un período de tiempo extendido a temperatura del cuerpo y a velocidades de flujo bajas.

14. Una formulación de proteína viscosa no acuosa estable que comprende

a) por lo menos un agente beneficioso, y

b) un vehículo viscoso biocompatible no acuoso de fase única, cuya formulación es capaz de dispensarse uniformemente durante un período de tiempo extendido y a una velocidad de flujo baja.

NOTA : FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD. de la cual se vivindica prioridad.

80
78

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00007997 00000000 Folios: 80
Fecha (AMD): 2000-02-08 17:19:13
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 3,789
FECHA : ENERO 17 DE 2000

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	050-00024-9	960450	17/01/2000	13,717,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	9005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 02981-001-011-E

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00007997 00000000 Folios: 80
Fecha (R.D): 2000-02-08 17:19:19
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Patente de Invención ☐ **Modelo de Utilidad** ☐

☑ Nombre e identificación del solicitante		☐
☑ Nombre e identificación del inventor		☐
☑ Título o nombre de la invención		☐
☑ Descripción		☐
☑ Reivindicaciones	53	☐
☑ Resumen	60	☐
☑ Comprobante de pago	80	☐

COMPLETA ☑ INCOMPLETA ☐

Diseño Industrial ☐

☐ Nombre e identificación del solicitante	
☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador	
☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse	
☐ Representación gráfica	
☐ Comprobante de pago	

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

80

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-02-09
430

EXPEDIENTE 0-07997
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentaciòn establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,9 de Febrero del 2000

NATALIA GIRALDO

EXAMINADOR JURIDICO.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 83

81

2000-02-23 430

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N° 0-7997
CONCEPTO TÉCNICO N° 322

IPC: A61K 9/00

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☐ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☐ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☐	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☐	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 23 de febrero de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº322

EXPEDIENTE Nº 0-7979

IPC: A61K 9/00

- -La reivindicación 1 no es clara ni delimita nada porque es excesivamente general, los términos "vehículo viscoso biocompatible estable de fase única", son adjetivos que no definen ni delimitan el invento, no se sabe realmente de que se trata, tampoco es claro lo que se quiere significar con fase única.
- -En las reivindicaciones 2, 3 y 4, no se sabe que se quiere significar con los términos "... componentes no son del mismo tipo...".
- -La reivindicación 6 no es clara en la parte donde dice "ésteres de alcoholes polihídricos aceite de castos...".
- -La reivindicación 10 no es clara en la parte donde dice "... el tensioactivo es gml...", porque no se sabe que se quiere significar con gml.
- -Las reivindicaciones 15,16, 21, 22, 23, 29 tratan de definir la composición en términos de resultados a obtener, no de componentes como es lo correcto, para definir la composición.
- -La reivindicación 14 referente a una formulación de proteína no esta definida como tal; porque se esta tratando de definir una composición en términos de propiedades, cuando lo correcto es definir una composición en termino de componentes claramente delimitado.
- -La reivindicación 18 define la cantidad del "agente beneficioso" de manera ambigua utilizando términos como "... por lo menos cerca de..."
- -La reivindicación 24 no define ninguna composición como tal, ya que solo se refiere a la forma de presentación que debe tener.
- -La reivindicación 27 no define ningún "agente beneficioso" que comprende la composición porque con los términos "un agente beneficioso que ha sido secado a un contenido de humedad muy bajo " no define ni delimita a que agente beneficioso se refiere.
- -En las reivindicaciones 29 y 30 se define la temperatura con términos relativos como "temperatura elevada", entonces no se puede saber cuanto es temperatura elevada.
- -Las reivindicaciones 31 y 32 no aportan ninguna característica de proceso; lo que se trata de hacer es definir el proceso en termino de composición.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 23 de febrero de 2000.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2000-03-02
430

EXPEDIENTE 0-07997

AUTO 0323

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 29 FEB. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA