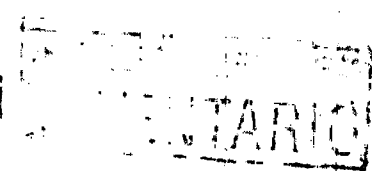




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-9714

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO**

COMPOSICION FARMACEUTICA ESPONTANEAMENTE DISPENSABLE PARA

ADMINISTRACION ORAL, LA CUAL COMPRENDE N-BENZOIL-ESTAUROSPORINA.

Folios: 122.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

⁶ A 61 K 39/04

71. **SOLICITANTE**

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. **APODERADO**

JIMENA ESCOBAR URIBE

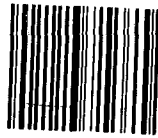
22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

FEBRERO 14 DEL 2000

202038
2020107

05
SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 9714

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00009714 00000000

Folios: 51

Fecha (AMD): 2000-02-14 16:52:25

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social NOVARTIS AG

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad BASILEA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1. GRAHAM PAUL MATTHEWS; 2. BARBARA HÄBERLIN.

Identificación

Dirección 1. HORSHAM, WEST SUSSEX, GRAN BRETAÑA; 2. RIEHEN, SUIZA.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESPONTANEAMENTE DISPENSABLE PARA ADMINISTRACIÓN ORAL, LA CUAL COMPRENDE N-BENZOIL- ESTAUROSPORINA.

PRIORIDAD REIVINDICADA:

SÍ



NO

TIPO DE PRIORIDAD:

ANDINA



UNIONISTA



(63) País GRAN BRETAÑA

Fecha FEBRERO 16, 1999

(31) No. Solicitud 9903547.9

Para publicar a los



6 meses



12 meses



18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

6. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 39/04

2308/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer composiciones de N-benzoil-estaurosporina espontáneamente dispensables para administración oral, que tienen altos niveles de biodisponibilidad, y una variabilidad reducida de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, así como su preparación y uso en un tratamiento.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398	☒
Recibo de la tasa respectiva No. 00 - 5, 321	☒
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	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propiedad 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


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 Usaquén.

T.P. No. 68.228

2308

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00009714 00000000

Folios: 51

Fecha (ACT): 2000-02-14 16:52:25

Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 00 - 5,321
: ENERO 24 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

SITIANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vº. PAGO
UNIRIBRE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	777983	24/01/2000	3,618,000.00

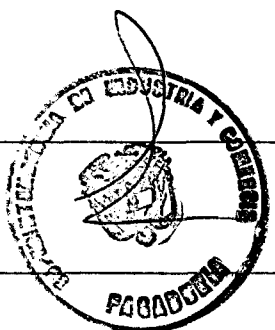
***** C O N C E P T O *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

FLE :

E CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas en donde un agente activo es N-benzoil-estaurosporina, como se da a conocer, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, y sus equivalentes.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330 da a conocer específicamente dos formulaciones de tabletas basadas en mezclas de almidón/lactosa en la presencia de sílice coloidal, talco, y estearato de magnesio (Ejemplos 52 y 53), y una formulación de cápsula basada en talco y sílice coloidal (Ejemplo 54). Hemos encontrado que la N-benzoil-estaurosporina presenta dificultades altamente específicas en relación con la administración en general, y con las composiciones farmacéuticas en particular, incluyendo problemas con biodisponibilidad del fármaco y variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes, por ejemplo con respecto a la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330. Hemos encontrado que es muy lipofílica y prácticamente insoluble en agua, en los fluidos gástricos e intestinales simulados (solubilidad <0.1 miligramos/litro). En particular, esta baja solubilidad excepcional de la sustancia activa necesitaba un desarrollo de una forma de dosificación no con-

vencional.

De acuerdo con la presente invención, ahora se ha encontrado de una manera sorprendente que se pueden obtener composiciones farmacéuticas estables con N-benzoil-estaurosporina, que tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes, y una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter- e intra-sujetos, por ejemplo con respecto a la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330. Se ha encontrado que estas novedosas composiciones de N-benzoil-estaurosporina resuelven o reducen sustancialmente las dificultades encontradas anteriormente. Se ha demostrado que las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden hacer posible una dosificación de N-benzoil-estaurosporina efectiva, con una mejora concomitante, así como una variabilidad reducida de los niveles de resorción/biodisponibilidad para y entre los pacientes individuales. Estas reducciones en la variabilidad en la biodisponibilidad inter- e intra-sujetos se pueden encontrar particularmente con respecto a las formulaciones específicas descritas. De una manera más particular, se ha encontrado que estas composiciones pueden contener N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin exhibir precipitación del agente activo. Por consiguiente, la invención puede lograr una terapia efectiva con niveles de dosificación de N-benzoil-

Enh prot. g. 102.

estaurosporina más bajos, y puede permitir una estandarización más estrecha y una optimización de los requerimientos de dosificación diaria para cada individuo. En consecuencia, se disminuye la presentación de efectos secundarios indeseables, y se puede reducir el costo global de la terapia.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, que tiene un alto nivel de biodisponibilidad, por ejemplo, como se determina midiendo las concentraciones en plasma a través del tiempo, como se define mediante el Area Debajo de la Curva (AUC) en unidades de masa-tiempo/volumen.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, que tiene una variabilidad reducida de biodisponibilidad. En las modalidades preferidas, la variabilidad de biodisponibilidad se reduce proporcionando la N-benzoil-estaurosporina en la forma de una composición farmacéutica espontáneamente dispersable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración enteral, por ejemplo, oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, por ejemplo en la forma de un precursor micelar.

El término "composición farmacéutica espontáneamente dis-

persable", como se utiliza en la presente, se define como un sistema que es capaz de producir estructuras coloidales, por ejemplo coloides o estructuras análogas, por ejemplo gotas, partículas, micleos, por ejemplo micleos incoados, microemulsiones y/o agregados, de, por ejemplo, hasta 1,000 nanómetros, por ejemplo en general más de 5 nanómetros, cuando se diluyen con un medio acuoso. Estos sistemas se pueden definir como consistentes en un componente o fase (el componente o fase dispersada) finamente dividida y distribuida a través de todo un segundo componente o fase (el medio de dispersión o el componente o fase continua), sistemas que van desde soluciones molecularmente dispersadas, en donde el tamaño promedio del componente o fase dispersada puede ser, por ejemplo, menor de 200 nanómetros, por ejemplo mayor de 5 nanómetros, hasta macroemulsiones, en donde el tamaño promedio del componente o fase dispersada puede ser, por ejemplo, de hasta 1,000 nanómetros, por ejemplo más de 200 nanómetros. El medio acuoso puede ser, por ejemplo, agua, por ejemplo después de la dilución de, por ejemplo, 1:10, o jugos gástricos, por ejemplo condiciones simuladas después de la aplicación oral. Las estructuras coloidales, por ejemplo coloides o estructuras análogas, por ejemplo gotas, partículas, y/o micleos, se forman de una manera espontánea, o de una manera sustancialmente espontánea, cuando los componentes de la composición farmacéutica dispersable se ponen en contacto con un medio acuoso, por ejemplo mediante simple agita-

7

ción manual durante un corto período de tiempo, por ejemplo durante 10 segundos. Estas composiciones farmacéuticas espontáneamente dispersables son termodinámicamente estables, por ejemplo desde cuando menos 15 minutos ó 4 horas hasta 24 horas coloidales, por ejemplo coloides o estructuras análogas, de. Normalmente contienen estructuras dispersadas, por ejemplo un tamaño menor de aproximadamente 200 nanómetros, medido mediante técnicas de dispersión de luz convencionales, por ejemplo utilizando un Malvern Zetasizer 3000, de preferencia comprenden gotas o partículas que tienen un diámetro promedio menor de aproximadamente 150 nanómetros, normalmente menor de 100 nanómetros, en general mayor de 5 nanómetros. Las composiciones micelares o la parte micelar de estas composiciones espontáneamente dispersables pueden ser monofásicas y sustancialmente no opacas, es decir transparentes u opalescentes al verse mediante un elemento microscópico óptico.

De una manera alternativa, la composición farmacéutica espontáneamente dispersable puede formar simultáneamente una mezcla que comprenda micleos acuosos y nanopartículas. Estas nanopartículas pueden tener un tamaño de partícula desde 150 nanómetros hasta aproximadamente 1,000 nanómetros, en general de la escala de 200 a 800 nanómetros. Se encontró que la cantidad de nanopartículas producidas puede depender de la temperatura, pero todavía se pueden obtener características de biodisponibilidad adecuadas.

Aunque la invención se ha descrito en particular con respecto a una composición farmacéutica espontáneamente dispersable, un experto en la materia apreciará que se pueden preparar otros sistemas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende:

- 1) N-benzoil-estaurosporina,
- 2) un componente hidrofílico, y
- 2) un tensoactivo.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para incrementar la biodisponibilidad de la N-benzoil-estaurosporina, mezclando N-benzoil-estaurosporina con un vehículo que comprenda un componente hidrofílico, y un tensoactivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para incrementar la biodisponibilidad de la N-benzoil-estaurosporina, la cual comprende:

- 1) N-benzoil-estaurosporina,
- 2) un componente hidrofílico, y
- 3) un tensoactivo.

La composición farmacéutica espontáneamente dispersable (abarcada posteriormente en la presente por el término "composición farmacéutica de la presente invención"), de preferencia está en la forma de estructuras coloidales, por ejemplo coloides o estructuras análogas, por ejemplo un precursor micelar.

La N-benzoil-estaurosporina también es referida posteriormente en la presente como el agente activo, y todos los demás componentes de la composición farmacéutica espontáneamente dispersable pueden ser referidos posteriormente en la presente como el vehículo de la composición farmacéutica espontáneamente dispersable. Los componentes de las composiciones farmacéuticas espontáneamente dispersables pueden estar descritos en Fiedler, H.P. "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor, D-7960 Aulendorf, 4ª edición revisada y expandida (1996), cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

De acuerdo con la presente invención, la N-benzoil-estaurosporina puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición. De preferencia el agente activo está presente en una cantidad de 1 al 15 por ciento en peso de la composición, por ejemplo de aproximadamente el 5 al 10 por ciento, y más preferiblemente el 5 por ciento.

El componente hidrofílico de preferencia proporciona una mezcla rápida del agente activo con agua al mezclarse con agua, y se puede determinar mediante experimentación de rutina, por ejemplo, mediante diferentes métodos de cromatografía, por ejemplo Cromatografía por Gas (GC). El componente hidrofílico puede comprender un componente principal o único, por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, o de una manera alternativa

puede comprender un co-componente, el cual se puede seleccionar a partir de éteres parciales y alcanoles inferiores. Los componentes de alcohol inferior preferidos incluyen etanol, 1,2-propilenglicol, o un polietilenglicol, por ejemplo, de un peso molecular de 100 a 600 dáltones, por ejemplo polietilenglicol 400. Cuando está presente en la invención, el etanol puede comprender hasta el 60 por ciento en peso del componente hidrofílico; de preferencia del 20 a aproximadamente el 55 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 40 por ciento en peso. Los éteres parciales especialmente preferidos son aquellos conocidos y comercialmente disponibles, como por ejemplo glicofurol (también conocido como éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico). Estos co-componentes, cuando están presentes, son, por ejemplo, un reemplazo parcial de otros componentes del componente hidrofílico, de tal manera que no se perjudique materialmente la eficacia del componente hidrofílico como parte del vehículo de N-benzoil-estaurosporina. El componente hidrofílico puede comprender además citrato de trietilo, Transcutol, N-metilpirrolidona, dimetilisosorbide, o carbonato de propileno. La cantidad total del componente hidrofílico presente en las composiciones farmacéuticas espontáneamente dispesables de la presente invención puede comprender del 5 al 50 por ciento en peso del vehículo, por ejemplo del 10 al 50 por ciento; de preferencia del 10 al 40 por ciento en peso, más preferiblemente

de aproximadamente el 15 al 35 por ciento en peso.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además cuando menos un tensoactivo farmacéuticamente aceptable. Los tensoactivos útiles para la presente invención pueden ser del tipo aniónico, catiónico, anfotérico, o no iónico, o mezclas de los mismos, y tienen en general un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 3 a 20. Normalmente se prefieren tensoactivos no iónicos, particularmente los tensoactivos no iónicos que tengan un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor de 10, por ejemplo de 14 a 20. De una manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden abarcar sistemas que comprendan una mezcla de tensoactivos, por ejemplo una mezcla de un primer tensoactivo y uno o más co-tensoactivos seleccionados a partir de cualquiera de los tipos de tensoactivos mencionados más adelante. Se prefieren especialmente las combinaciones específicas de un tensoactivo que tenga un alto valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico con un co-tensoactivo que tenga un bajo valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico, por ejemplo una combinación de un derivado de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo Cremophor RH 40 (Equilibrio Hidrofílico-Lipofílico: 14-16), y un aceite vegetal etoxilado transesterificado, por ejemplo Labrafil M2125 CS (Equilibrio Hidrofílico-Lipofílico: 3-4).

Los tensoactivos particularmente preferidos de un alto de

valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico, por ejemplo un equilibrio hidrofílico-lipofílico >10 , son los siguientes:

(i) Los productos de reacción de un aceite vegetal natural o hidrogenado y óxido de etileno, es decir aceites vegetales naturales o hidrogenados polioxietilenglicolados, por ejemplo aceites de ricino naturales o hidrogenados polioxietilenglicolados. El aceite de ricino natural o hidrogenado se puede hacer reaccionar con óxido de etileno en una proporción molar de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:60, con remoción opcional del componente de polietilenglicol de los productos. Hay diferentes de estos tensoactivos comercialmente disponibles. Los aceites de ricino hidrogenados de polietilenglicol disponibles bajo el nombre comercial CREMOPHOR, son especialmente adecuados (Fiedler, loc. cit., 1, p. 392-395). Son particularmente adecuados CREMOPHOR RH 40, que tiene un número de saponificación de aproximadamente 50 a 60, un número de ácido menor de aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) menor de aproximadamente el 2 por ciento, un n_D^{60} de aproximadamente 1.453 a 1.457, y un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 14 a 16; y CREMOPHOR RH 60, que tiene un número de saponificación de aproximadamente 40 a 50, un número de ácido menor de aproximadamente 1, un número de yodo menor de aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) de aproximadamente el 4.5 al 5.5 por ciento, un n_D^{25} de aproximadamente 1.453 a 1.457, y un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamen-

te 15 a 17. Un producto especialmente preferido de esta clase es CREMOPHOR RH40. también son adecuados los aceites de ricino de polietilenglicol, tales como están disponibles bajo el nombre comercial CREMOPHOR EL, que tiene un peso molecular (mediante osmometría de vapor) de aproximadamente 1630, un número de saponificación de aproximadamente 65 a 70, un número de ácido de aproximadamente 2, un número de yodo de aproximadamente 28 a 32, y un n_D^{25} de aproximadamente 1.471, y un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 12 a 14. También son adecuadas las diferentes tensidas disponibles bajo los nombres comerciales NIKKOL (por ejemplo NIKKOL HCO-40 y HCO-60), MAPEG (por ejemplo, MAPEG CO-40h), INCROCAS (por ejemplo INCROCAS 40), y TAGAT, por ejemplo ésteres de ácido graso de polioxietilenglicerol, por ejemplo TAGAT RH 40, y trioleatos de polioxietilenglicerol, por ejemplo TAGAT TO, que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de 11.3. Estos tensoactivos se describen adicionalmente en Fiedler loc. cit..

(ii) Los productos relacionados que pertenecen a la clase de alquiléteres de polioxietileno están disponibles bajo el nombre comercial BRIJ, por ejemplo Brij 35, que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 16.9.

(iii) Esteres de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo ésteres de ácido esteárico de polioxietileno del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial MYRJ (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1042-1043). Un producto especialmente

preferido de esta clase es MYRJ 52 que tiene un n_D^{25} de aproximadamente 1.1, un punto de fusión de aproximadamente 40°C a 44°C, un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 16.9, un valor de ácido de aproximadamente 0 a 1, y un número de saponificación de aproximadamente 25 a 35. Otros productos relacionados incluyen hidroxiácidos grasos saturados polietoxilados, los cuales se pueden producir mediante la reacción de un hidroxiácido graso saturado, por ejemplo de 18 a 20 átomos de carbono, con, por ejemplo óxido de etileno o polietilenglicol. Los ejemplos adecuados para la presente invención incluyen los conocidos y comercialmente disponibles, por ejemplo, de la compañía BASF bajo la marca comercial Solutol. Se prefiere especialmente el Solutol HS15 que se conoce, por ejemplo, del folleto técnico de BASF MEF.151E (1986), que comprende aproximadamente el 70 por ciento de 12-hidroxiestearato polietoxilado en peso, y aproximadamente el 30 por ciento en peso de componente de polietilenglicol no esterificado. Solutol HS 15 tiene un valor de hidrogenación de 90 a 110, un valor de saponificación de 53 a 63, un número de ácido máximo de 1, y un contenido máximo de agua del 0.5 por ciento en peso.

(iv) Esteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno (también denominados polisorbatos), por ejemplo mono- y tri-lauril-, palmitil-, estearil-, y oleil-ésteres del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial TWEEN (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1615-1619), que incluye los productos

TWEEN:

20 [monolaurato de sorbitán de polioxietileno(20)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 16.7,

21 [monolaurato de sorbitán de polioxietileno(4)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 13.3,

40 [monopalmitato de sorbitán de polioxietileno(20)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 15.6,

60 [monoestearato de sorbitán de polioxietileno(20)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 14.9,

65 [triestearato de sorbitán de polioxietileno(20)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 10.5,

80 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno(20)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 15.0,

81 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno(5)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 10.0,

85 [trioleato de sorbitán de polioxietileno(20)] con un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 11.0.

Los productos especialmente preferidos de esta clase son TWEEN 40 y TWEEN 80.

(v) Esteres de tocoferol hidrofílicos, por ejemplo succinato de d-alfa-tocoferil-polietilenglicol 1000.

(vi) Copolímeros y copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo del tipo conocido y comercialmente disponible bajo los nombres comerciales PLURONIC, EMKALYX y POLOXAMER (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1198-1204). Un producto

especialmente preferido de esta clase es PLURONIC F68, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 52°C, y un peso molecular de aproximadamente 6,800 a 8,975. Un producto preferido adicional de esta clase es POLOXAMER 188, que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 29.

Los co-tensoactivos particularmente preferidos que tienen un bajo valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico, por ejemplo un equilibrio hidrofílico-lipofílico <10, son los siguientes:

(i) Esteres de ácido graso de sorbitán, por ejemplo del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Span, por ejemplo incluyendo monolaureiléster de sorbitán (equilibrio hidrofílico-lipofílico de 8.6), monopalmitiléster de sorbitán (equilibrio hidrofílico-lipofílico de 6.7), monoesteariléster de sorbitán (equilibrio hidrofílico-lipofílico de 4.7), triesteariléster de sorbitán (equilibrio hidrofílico-lipofílico de 2.1), mono-oleiléster de sorbitán (equilibrio hidrofílico-lipofílico de 4.3), y trioleilésteres de sorbitán (equilibrio hidrofílico-lipofílico de 1.8) (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1430).

ii) Esteres de ácido mono- y di-ésteres de ácido graso de propilenglicol, tales como dicaprilato de propilenglicol (también conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial MIGLYOL 840), dilaurato de propilenglicol, hidroxiestearato de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, ricino-oleato de propilenglicol, estearato de pro-

pilenglicol, etcétera (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1008-1010). Los monoésteres de propilenglicol de 8 átomos de carbono incluyen Sefsol 218 (Nikko Chemicals), y Capryol 90 (Gattefossè).

(iii) Aceites vegetales etoxilados transesterificados, tales como aquellos obtenidos mediante la reacción de diferentes aceites vegetales naturales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de semillas, aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de frijol de soya, aceite de girasol, aceite de azafrán, y aceite de palmera, o mezclas de los mismos) con polietilenglicoles que tengan un peso molecular promedio de 200 a 800, en la presencia de un catalizador apropiado (de acuerdo con los procedimientos conocidos escritos en la literatura, por ejemplo Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,288,824). Se prefiere particularmente el aceite de maíz etoxilado transesterificado. Se conocen diferentes formas de aceites vegetales etoxilados transesterificados, y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial LABRAFIL (Fiedler, loc. cit., 2, p. 880). Los ejemplos especialmente adecuados son LABRAFIL M 2125 CS (obtenido de aceite de maíz, y que tiene un número de ácido menor de aproximadamente 2, un número de saponificación de 155 a 175, un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de 3 a 4, y un número de yodo de 90 a 110), y LABRAFIL M 1944 CS (obtenido de aceite de semillas, y que tiene un número de ácido de aproximadamente 2, un número de saponificación de 145 a 175, y un número de yodo de

60 a 90). LABRAFIL M 2130 CS (que es un producto de transesterificación de un glicérido de 12 a 18 átomos de carbono y polietilenglicol, y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 35°C a 40°C, un número de ácido menor de aproximadamente 2, un número de saponificación de 185 a 200, y un número de yodo menor de aproximadamente 3) también se puede utilizar. El aceite vegetal etoxilado transesterificado preferido es LABRAFIL M' 2125 CS, que se puede obtener, por ejemplo, en Gattefossè, Saint-Priest Cedex, Francia.

(iv) Los mono-, di-, y mono-/di-glicéridos, por ejemplo mono- y di-glicéridos de ácido graso de 8 a 10 átomos de carbono incluyen Capmul MCM, Akoline MCM (de la compañía Karlshamns), Imwitor 308 e Imwitor 988, que tienen un valor de equilibrio hidrofílico y un lipofílico de aproximadamente 3.8 (de la compañía Contensio), y especialmente los productos de esterificación de ácido caprílico o cáprico con glicerol. Los productos preferidos de esta clase son, por ejemplo, aquellos que comprenden o que esencialmente consisten en mono- y di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico. Monoglicéridos, por ejemplo, mono-oleato, monopalmitato de glicerol, y monoestearato de glicerol, por ejemplo como se conocen y están comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Myvatex, Myvaplex, y Myverol (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1044) y monoglicéridos acetilados, por ejemplo mono-, y di-acetilados, por ejemplo como se conocen bajo el nombre comercial Myvacet (Fiedler, loc.

cit., 2, p. 1043).

(v) Esteres de ácido graso de pentaeritritol y éteres de polialquilenglicol, por ejemplo dioleato, diestearato, monolaurato, poliglicoléter, y monoestearato de pentaeritritol, así como ésteres de ácido graso de pentaeritritol (Fiedler, loc. cit. 2, p. 1158-1160).

(vi) Otros tensoactivos adecuados incluyen triacetato de glicerol o (1,2,3)-triacetina (Fiedler, loc. cit., 2, p. 1580); y esteroides y sus derivados.

Otras clases de tensoactivos iónicos no representadas por las categorías descritas anteriormente incluyen:

(i) Sales de docusato, por ejemplo sulfosuccinato de dioctilo o compuestos relacionados, por ejemplo succinato de di-[2-etilhexilo] (Fiedler, loc. cit., 1, p. 500).

(ii) Fosfolípidos, en particular lecitinas (Fiedler, loc. cit., 2, p. 910-912). Las lecitinas adecuadas para utilizarse en las composiciones de la invención incluyen, en particular, lecitinas de frijol de soya.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina y un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en polioxietilenos, por ejemplo un aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo Cremophor RH40, un alquiléter de polioxietileno, por ejemplo Brij 35, poligliceroides y polio-

les relacionados, por ejemplo un polisorbato, por ejemplo Tween 20, y copolímeros de óxido de polialquileno, por ejemplo Pluronic.

Además, en todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina y un tensoactivo que tiene un alto valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de más de 10, por ejemplo seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo Cremophor RH40, un alquiléter de polioxietileno, por ejemplo Brij 35, y un polisorbato, por ejemplo, Tween 20, y un co-tensoactivo que tiene un bajo valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico menor de 10, por ejemplo un aceite vegetal etoxilado transesterificado, por ejemplo Labrafil M2125 CS.

Esta composición farmacéutica espontáneamente dispersable se puede formular de una manera convencional, y de preferencia puede estar en una forma de un precursor micelar, como se describe anteriormente.

La cantidad total de tensoactivo y co-tensoactivo presente en la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender del 5 al 80 por ciento en peso del vehículo; de preferencia del 10 al 70 por ciento en peso, más preferiblemente del 20 al 60 por ciento en peso, y todavía más preferiblemente entre aproximadamente el 30 por ciento y el 55 por ciento en

peso.

La composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además un componente lipofílico. Estas composiciones pueden ser capaces de producir emulsiones y sistemas relacionados, por ejemplo microemulsiones, por ejemplo un sistema con un diámetro de partículas promedio de, por ejemplo, desde nanómetros hasta 200 nanómetros, por ejemplo de 5 nanómetros a 100 nanómetros, por ejemplo microemulsiones acuosas u oleosas, de preferencia una microemulsión acuosa, al mezclarse con un medio acuoso. De preferencia, el componente lipofílico se puede caracterizar por un bajo valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico menor de 10, por ejemplo hasta 8. El componente lipofílico puede comprender triglicéridos de ácido graso, de preferencia triglicéridos de ácido graso de cadena mediana. Los triglicéridos de ácido graso de cadena mediana especialmente adecuados son aceites neutros, por ejemplo aceites de planta neutros, en particular aceites de coco fraccionados, por ejemplo aquellos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Captex, Myritol, Capmul, Neobee, y Mazol; prefiriéndose más el Miglyol 812. El Miglyol 812 es un aceite de coco fraccionado que comprende triglicéridos de ácido caprílico-cáprico, y que tiene un peso molecular = aproximadamente 500 dáltones. Composición de ácido graso = C_6 máximo aproximadamente el 3 por ciento, C_8 de aproximadamente del 50 al 65 por ciento, C_{10} de aproximadamente el 30 al 45 por ciento, C_{12} máxi-

mo el 5 por ciento; número de ácido igual aproximadamente 0.1; número de saponificación de aproximadamente 330 a 345; número de yodo = máximo 1. El Miglyol 812 está disponible en la compañía Hüls. Otros triglicéridos adecuados de preferencia comprenden mezclas de triglicéridos de ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono o de 12 a 20 átomos de carbono, especialmente triglicéridos de ácidos grasos de 16 a 18 átomos de carbono. El componente de ácido graso de los triglicéridos puede comprender residuos de ácido graso tanto saturados como insaturados. Sin embargo, de preferencia están predominantemente comprendidos de residuos de ácido graso insaturados; en particular residuos de ácido graso insaturados de 18 átomos de carbono. Adecuadamente, los triglicéridos comprenden cuando menos el 60 por ciento, de preferencia cuando menos el 75 por ciento, más preferiblemente cuando menos el 85 por ciento en peso de un triglicérido de ácido graso insaturado de 18 átomos de carbono (por ejemplo ácido linolénico, linoleico, y oleico). Adecuadamente los triglicéridos comprenden menos del 20 por ciento, por ejemplo aproximadamente el 15 por ciento o el 10 por ciento en peso o menos, de triglicéridos de ácido graso saturados (por ejemplo ácido palmítico y esteárico).

El componente lipofílico también puede comprender un producto de transesterificación, en general obtenido como se describe en la Patente Británica Número GB 2,257,359 ó en la Publicación Internacional Número WO 94/09211, cuyos contenidos se

incorporan a la presente como referencia. Otros triglicéridos particularmente adecuados son los productos de transesterificación purificados de aceite de maíz y glicerol, referidos posteriormente en la presente como glicéridos de aceite de maíz, y
5 producidos de acuerdo con la descripción de la Patente Británica Número GB 2,257,359 ó de la Publicación Internacional Número WO 94/09211.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para
10 administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina y un tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor de 10, y un glicérido de ácido graso como un componente lipofílico. La cantidad total de componente lipofílico, cuando está presente en las composicio-
15 nes farmacéuticas espontáneamente dispersables, puede comprender del 5 al 85 por ciento en peso del vehículo, por ejemplo del 10 al 85 por ciento; de preferencia del 15 al 70 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50 por ciento en peso.

De acuerdo con lo anterior, en todavía otro aspecto, la
20 presente invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo Cremophor RH 40, un alquiléter de po-
25

lioxietileno, por ejemplo Brij 35, y un polisorbato, por ejemplo Tween 20, y un componente lipofílico seleccionado a partir del grupo que consiste en glicéridos de ácido graso, por ejemplo un aceite de coco fraccionado, por ejemplo Miglyol 810 y 812, un glicérido de aceite de maíz, y un mono- o di-glicérido acetilado, respectivamente.

Esta composición farmacéutica espontáneamente dispersable se puede formular de una manera convencional, y de preferencia puede estar en una forma de un precursor micelar como se describe anteriormente.

Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender aditivos o ingredientes adicionales, por ejemplo agentes espesantes, agentes de suspensión, agentes solidificantes, así como antioxidantes, por ejemplo tocoferoles, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, agentes conservadores, y similares. La cantidad total de estos aditivos o ingredientes, cuando están presentes en la invención, puede comprender de aproximadamente el 0.05 al 5 por ciento, de preferencia del 0.1 al 1 por ciento en peso, del peso total de la composición farmacéutica espontáneamente dispersable. La composición farmacéutica espontáneamente dispersable también puede incluir agentes edulcorantes o saborizantes en una cantidad de hasta aproximadamente el 2.5 ó el 5 por ciento en peso, basándose en

el peso total de la composición.

Por consiguiente, en todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende:

5 (a) hasta el 20 por ciento en peso de N-benzoil-estaurosporina,

(b) del 5 al 50 por ciento en peso de un componente hidrofílico,

10 (c) del 5 al 80 por ciento en peso de un tensoactivo o de una mezcla de tensoactivos,

(d) del 5 al 85 por ciento en peso de un componente lipofílico, y

(e) del 0.05 al 5 por ciento en peso de un aditivo.

15 Naturalmente, cualquier composición farmacéutica de la presente invención, como se describe anteriormente, en la forma de un precursor micelar, puede por sí misma, es decir, antes de diluirse con medio acuoso, o después de diluirse con un medio acuoso, estar presente en la forma de una solución micelar acuosa (comprendiendo posiblemente nanopartículas), una emul-
20 sión oleosa o acuosa, de preferencia una microemulsión, y de acuerdo con lo anterior, exhibe los rasgos estructurales característicos de estos sistemas.

Las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo aquellas de los ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente, pueden mostrar buenas características de estabilidad, como se
25

indica por los ensayos de estabilidad convencionales, por ejemplo con una estabilidad de vida de anaquel de hasta uno, dos, ó tres años, y todavía más.

Las formulaciones farmacéuticas de esta invención producen microemulsiones acuosas o micelleos acuosos que son estables durante hasta un día o más.

Las composiciones farmacéuticas de la invención exhiben propiedades especialmente convenientes cuando se administran oralmente. Por ejemplo, en términos de variabilidad reducida y alto nivel de biodisponibilidad, por ejemplo obtenido en ensayos de biodisponibilidad convencionales, por ejemplo midiendo la curva del área debajo de la concentración en plasma (AUC)-tiempo, desde, por ejemplo, 0 hasta 48 horas, en unidades de masa-tiempo/volumen y C_{max} promedio, definida como la concentración más alta observada en plasma en unidades de masa/volumen. Estas propiedades biofarmacéuticas de las composiciones de la invención, por ejemplo las composiciones de los ejemplos, se pueden determinar de una manera convencional, por ejemplo en pruebas animales convencionales, por ejemplo en ratas o perros, por ejemplo perros beagle, o en ensayos clínicos. Normalmente, se pueden utilizar perros beagle en ayunas, por ejemplo en grupos de hasta 8, por ejemplo de 6 a 8, y se pueden detectar los niveles del fármaco en sangre, por ejemplo utilizando un método de cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección de fluorescencia, o por ejemplo mediante ELISA utilizando un

anticuerpo monoclonal específico. Normalmente se puede administrar una dosis de, por ejemplo, 25 miligramos o 50 miligramos, por ejemplo de 50 miligramos de agente activo. Por ejemplo, los valores típicos de área debajo de la concentración en plasma/dosis en $(h \cdot \text{nmol/L})/(\text{mg/kg})$ son desde 960 hasta 1,700 para la Formulaci3n A, desde 380 hasta 1,760 para la Formulaci3n B, y desde 840 hasta 1,970 para la Formulaci3n C. Los valores típicos de $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ en $(\text{nmol/L})/(\text{mg/kg})$ son desde 130 hasta 310 para la Formulaci3n A, desde 60 hasta 280 para la Formulaci3n b, y desde 140 hasta 310 para la Formulaci3n C.

En un aspecto, la invenci3n proporciona una composici3n farmac3utica para administraci3n oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina que tiene un valor de área debajo de la concentraci3n en sangre (0-48 horas)/dosis (en $(h \cdot \text{nmol/L})/(\text{mg/kg})$) despu3s de la administraci3n de una dosis en mg/kg a perros beagle en ayunas de hasta 2,000, por ejemplo de 380 a 2,000, por ejemplo de 840 a 2,000.

En otro aspecto, la invenci3n proporciona una composici3n farmac3utica para administraci3n oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina que tiene un valor $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ (en $(\text{nmol/L})/(\text{mg/kg})$) despu3s de la administraci3n de una dosis (en mg/kg) a perros beagle en ayunas de hasta 310, por ejemplo de 60 a 310, por ejemplo de 140 a 310.

Los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo los niveles de absorci3n y en sangre, tambi3n llegan a ser sorprendentemen-

te más predecibles, y se pueden eliminar o reducir los problemas en la administración con absorción errática. Se ha encontrado que las composiciones de esta invención reducen la variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes. Normalmente, la variabilidad de biodisponibilidad es de aproximadamente el 10 por ciento para la Formulación A, de aproximadamente el 17 por ciento para la Formulación B, y de aproximadamente el 14 por ciento para la Formulación C.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y que tiene una variabilidad de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina menor del 20 por ciento, por ejemplo del 5 por ciento al 17 por ciento, por ejemplo del 10 por ciento al 17 por ciento.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para incrementar la biodisponibilidad, o reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición de la invención a perro beagle en ayunas, por ejemplo en donde la N-benzoil-estaurosporina tiene un valor de área debajo de la concentración en plasma (0-48 horas)/dosis (en $(h \cdot nmol/L)/(mg/kg)$) después de la administración de una dosis (en miligramos/kilogramo) a perros beagle en ayunas de hasta 2,000, por ejemplo, de 380 a 2,000, por ejemplo de 840 a 2,000.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para

incrementar la biodisponibilidad o reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición de la invención a perros beagle en ayunas, por ejemplo en donde la N-benzoil-estaurosporina tiene un valor de $C_{max}/dosis$ (en (nmol/L)/(mg/kg)) después de la administración de una dosis (en miligramos/kilogramos) a perros beagle en ayunas de hasta 310, por ejemplo de 60 a 310, por ejemplo de 140 a 310.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para incrementar la biodisponibilidad o reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición de la invención a perros beagle en ayunas, por ejemplo en donde la variabilidad de biodisponibilidad es menor del 20 por ciento, por ejemplo del 5 por ciento al 17 por ciento, por ejemplo del 10 por ciento al 17 por ciento.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son efectivas con materiales de tensida, por ejemplo sales biliares, que están presentes en el tracto gastrointestinal. Es decir, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son espontáneamente dispersables en sistemas acuosos que comprendan estas tensidas naturales, y por lo tanto, son capaces de proporcionar sistemas de microemulsión acuosa o micelares acuosos en el sitio, y son estables. La función de las composiciones farmacéuticas en la presente invención

después de su administración oral permanecen sustancialmente independientes de, y/o sin ser perjudicadas por, la presencia o ausencia relativa de sales biliares en cualquier tiempo particular o para cualquier individuo dado.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la producción de una composición farmacéutica espontáneamente dispersable como se define anteriormente, cuyo proceso comprende poner en mezcla íntima el componente hidrofílico y el tensoactivo (y los componentes adicionales, si se requieren), y
10 agregar el agente activo, es decir, N-benzoil-estaurosporina. Cuando se requiera, la composición se puede componer en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo mediante encapsulación en cápsulas de gelatinas blandas o duras. Opcionalmente, se pueden mezclar componentes o aditivos adicionales, en particular
15 un co-componente hidrofílico, por ejemplo etanol, con los dos componentes, o con o después de la adición del agente activo, por ejemplo, aunque no es esencial el uso de etanol en las composiciones, el etanol puede proporcionar beneficios adicionales, por ejemplo se ha encontrado que es de una ventaja particular
20 cuando las composiciones se van a fabricar en una forma encapsulada de gelatina blanda. Esto se debe a que se mejoran las características de almacenamiento, en particular se reduce el riesgo de precipitación del agente activo en seguida de los procedimientos de encapsulación. Por consiguiente, se puede
25 prolongar la estabilidad de vida en anaquel empleando etanol o

algún otro co-componente como un ingrediente adicional del componente hidrofílico.

La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en pruebas clínicas convencionales, por ejemplo, en las indicaciones conocidas de dosificaciones de agente activo que den niveles en sangre equivalentes del agente activo; por ejemplo, utilizando dosificaciones en la escala de 25 miligramos a 300 miligramos, de preferencia de 100 a 225 miligramos, por ejemplo de 120 a 225 miligramos, por ejemplo de 150 miligramos de agente activo al día para un mamífero de 75 kilogramos, por ejemplo un humano adulto, y en modelos animales convencionales. El perfil farmacéutico, por ejemplo la mayor disponibilidad y la variabilidad reducida de biodisponibilidad, del agente activo proporcionado por las composiciones, se puede observar en pruebas animales convencionales y en ensayos clínicos, por ejemplo como se describió anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para incrementar los niveles de biodisponibilidad o reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina para los pacientes durante la terapia con N-benzoil-estaurosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición de la invención.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona el uso de N-benzoil-estaurosporina en la fabricación de un medicamento

adecuado para administración oral, y que tiene, por ejemplo, altos niveles de biodisponibilidad y una variabilidad reducida de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona el uso de N-benzoil-estaurosporina en la fabricación de un medicamento, que tiene altos niveles de biodisponibilidad y una variabilidad reducida de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención de preferencia se componen en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo llenándolas en cubiertas de cápsula oralmente administrables. Las cubiertas de cápsula pueden ser cubiertas de cápsula de gelatina blanda o dura. Cuando la composición farmacéutica de la presente invención esté en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación unitaria adecuadamente contendrá de 25 a 100 miligramos de agente activo, de preferencia entre 25 y 75 miligramos del agente activo, por ejemplo 25 ó 50 miligramos. Estas formas de dosificación unitaria son adecuadas para administrarse de una a cinco veces al día, dependiendo del propósito particular de la terapia, del componente de la terapia, y similares. Sin embargo, si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma de solución para beber, y pueden incluir agua o cualquier otro sistema acuoso, para proporcionar formulaciones adecuadas para beber.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de las condiciones dadas a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia. Más notoriamente, estas composiciones muestran una alta actividad antiproliferativa y antitumoral, como un resultado de la inhibición de la Proteincinasa C (PKC), que puede ser extremadamente útil para el tratamiento de cáncer. Más aun, su inhibición altamente selectiva y potente de la proteincinasa C puede conducir a resultados clínicos superiores para el paciente (es decir, demora o supresión del progreso de la enfermedad) con regímenes igualmente tolerables. Las aplicaciones potenciales incluyen una variedad de tumores sólidos, y más específicamente, por ejemplo, cáncer de pecho, cáncer de colon, cáncer de ovario, y leucemia. En adición, otras diferentes indicaciones que pueden ser afectadas por la actividad de la proteincinasa C se pueden tratar efectivamente mediante estas composiciones, incluyendo Resistencia a Múltiples Fármacos (MDR), uno de los principales problemas en la quimioterapia para cáncer actualmente empleada, y enfermedades inflamatorias en general.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento que comprende administrar una composición farmacéutica dispersable de acuerdo con la presente invención, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En seguida se encuentra una descripción a manera de ejemplo solamente, de las composiciones de esta invención, y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

5

Ejemplos 1 a 4

10

15

Se realizaron mediciones de partículas, incluyendo la medición del tamaño promedio de las partículas dispersadas (diámetro), medido en un ángulo de dispersión de 90°, y a una temperatura de 20°C, utilizando un Malvern Zetasizer 3000. El vehículo se preparó mezclando los componentes unos con otros. Luego se disuelve el agente activo N-benzoil-estaurosporina en el vehículo con agitación. No se observa separación de fases ni precipitación para cualquiera de las composiciones 1 a 4 descritas, las cuales son y permanecen transparentes.

Tabla 1: Composición de las formulaciones 1 a 4

		<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Co-/ten- soactivos % (g/g)	Cremophor RH 40	42.750	66.500	57.000	
	Solutol HS 15				75.905
	Labrafil M2125 15		18.905		
Componen- te hidro- fílico % (g/g)	PEG 400	25.65			
	Propilen- glicol		9.500	4.750	9.500
	Etanol absoluto	9.500			9.500
	Citrato de trie- tilo			4.750	
Componen- te lipo- dos de	Glicéri- dos de	17.005		28.405	

filico % (g/g)	aceite de maíz				
Otros aditivos % (g/g)	Tocoferol	0.095	0.095	0.095	0.095
Agente activo % (g/g)		5.000	5.000	5.000	5.000
Total			100.00	100.0	100.00
Tamaño de partícula promedio (n/m)		31.6	20.4	66.3	157.3

Ejemplo 5

Se analizaron los parámetros farmacocinéticos y los perfiles en plasma de N-benzoil-estaurosporina administrada en las siguientes tres formulaciones A, B, y c (llenadas en cápsulas de gelatina dura:

A preconcentrado en microemulsión conteniendo Cremophor y PEG,

10 B preconcentrado en microemulsión conteniendo Cremophor y Labrafil,

C preconcentrado en microemulsión conteniendo Solutol.

Utilizando un diseño cuadrado latino de dos bloques, se depositaron dos cápsulas de gelatina dura de cada formulación A, B, ó C conteniendo N-benzoil-estaurosporina profundamente en la garganta de cada uno de 8 perros beagle machos (de 3 a 5 años, de 10 a 14 kilogramos). Se realizó un enjuague subsecuente de la garganta, utilizando 20 mililitros de agua desmineralizada, para tragarse. La dosis nominal de 50 miligramos aplicada por animal corresponde a dosis reales de entre 3.5 y 4.9 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo (ver la Tabla 2). Los perros se pusieron en ayunas durante cuando menos 15 horas antes de la administración, pero tuvieron acceso libre a agua del grifo a través de todo el experimento. Alrededor de seis horas (rango de 6.0 a 6.3) después de la administración oral, cada animal recibió alrededor de 350 gramos de gránulos. Se recolectó sangre (3 mililitros) de la vena cefálica en tubos de poliestireno de 5 mililitros conteniendo Li-heparina como anticuagulante (cuando menos 15 unidades internacionales de heparina por mililitro de sangre), en los siguientes puntos del tiempo: 0 (= antes) y 0.17, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 30, 36, y 48 horas después de la dosis. Las muestras de sangre heparinizadas se centrifugaron (aproximadamente 2,150 g, 10 minutos, aproximadamente 4°C), no más de 30 minutos después del retiro, y se recolectó el plasma sobrenadante en tubos de poliestireno lisos coloreados de café oscuro para evitar una exposición

adicional a la luz de día. Las muestras de plasma se congelaron y se almacenaron debajo de -18°C quedando pendiente el análisis. Las concentraciones de N-benzoil-estaurosporina en plasma se determinaron mediante un método de cromatografía de líquidos de alto rendimiento con detección de fluorescencia.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} (concentración más alta observada en plasma); t_{max} (tiempo para alcanzar C_{max}); y AUC (0-48 horas) (curva de área debajo de la concentración en plasma-tiempo desde 0 hasta 48 horas, calculada mediante la regla trapezoidal lineal, en donde las concentraciones debajo del límite de cuantificación (LOQ) se tomaron como 'cero'), se enlistan en la Tabla 2. En las Figuras 1, 2, y 3, respectivamente, se muestran las concentraciones en plasma individuales y promedio ($N=6^*$) de N-benzoil-estaurosporina en los perros 1 a 8 después de la administración oral de dosis individuales de 50 miligramos de formulación A, B, ó C (en donde T representan el tiempo después de la dosificación, y M representa la concentración promedio). Los perros número 2 y número 6 se excluyeron del cálculo de promedios, debido a que fue cuestionable si ingirieron apropiadamente las dosificaciones apropiadas.

39

Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos

Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio (N=6*) derivados a partir de las concentraciones en plasma de N-benzoil-estaurosporina en ocho perros después de la administración de dosis individuales de 50 miligramos* de N-benzoil-estaurosporina en la forma de tres formulaciones diferentes.

Formulación	Parámetro	Unidades	No. de animal								Promedio SEM			N
			1	2	3	4	5	6*	7	8	[%]			
A	Dosis	mg/kg	4.796	4.155	3.736	3.708	4.590	4.304	3.394	4.463	4.11	0.23	6	6
	C _{max}	nmol/L	633	954	1160	621	1148	816	633	924	853	106	12	6
	C _{max} /dosis [‡]	(nmol/L/mg/kg)	132	230	310	167	250	190	187	207	209	26	12	6
	t _{max}	h	2	2	1	2	2	2	2	2	2 [†]			6
	AUC(0-48h)	h•nmol/L	4958	7944	5627	3565	7872	6232	3827	4766	5102	634	12	6
	AUC(0.48h)/dosis [‡]	(h•nmol/L)/(mg/kg)	1034	1912	1506	961	1715	1448	1128	1068	1235	124	10	6
B	Dosis	mg/kg	4.809	4.157	3.773	3.847	4.809	4.379	3.504	4.500	4.21	0.23	6	6
	C _{max}	nmol/L	299	1153	1079	486	792	617	593	1293	757	153	20	6
	C _{max} /dosis [‡]	(nmol/L/mg/kg)	62	277	286	126	165	141	169	287	183	36	20	6
	t _{max}	h	1.5	2	2	4	2	2	4	2	2 [†]			6
	AUC(0-48h)	h•nmol/L	1840	8769	6642	3465	6496	5280	4531	5646	4770	766	16	6
	AUC(0.48h)/dosis [‡]	(h•nmol/L)/(mg/kg)	383	2110	1760	901	1351	1206	1293	1255	1157	191	17	6
C	Dosis	mg/kg	4.733	4.176	3.883	3.681	4.897	4.498	3.550	4.477	4.20	0.23	6	6
	C _{max}	nmol/L	799	503	1212	686	1078	719	506	730	835	107	13	6
	C _{max} /dosis [‡]	(nmol/L/mg/kg)	169	120	312	186	220	160	143	163	199	25	13	6
	t _{max}	h	2	2	2	2	2	4	2	1.5	2 [†]			6
	AUC(0-48h)	h•nmol/L	4890	3657	7674	3881	6528	5472	3671	3773	5069	683	13	6
	AUC(0.48h)/dosis [‡]	(h•nmol/L)/(mg/kg)	1033	876	1976	1054	1333	1217	1034	843	1212	166	14	6

* Cualquiera del perro No. 2 obtuvo solamente 25 miligramos de B, ó el perro No. 6 obtuvo solamente 25 miligramos de C, y por consiguiente, ambos se excluyeron del cálculo de promedios.

[†] Tiempo medio hasta C_{max},

[‡] Corregido para la dosis real,

SEM error estándar del promedio

39

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención que antecede, se considera como una novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina.

2. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina en la forma de un precursor micelar.

3. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende:

- 1) N-benzoil-estaurosporina,
- 2) un componente hidrofílico, y
- 2) un tensoactivo.

4. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende un componente lipofílico.

5. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente hidrofílico comprende 1,2-propilenglicol o un polietilenglicol.

6. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende etanol como un co-componente hidrofílico.

7. Una composición farmacéutica espontáneamente disper-

sable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en polioxietilenos, poligliceroles y polioles relacionados, y copolímeros de óxido de polialquileno.

8. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato.

9. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y un tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor de 10, y un co-tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico menor de 10.

10. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato, y un aceite vegetal etoxilado transesterificado como un co-tensoactivo.

11. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y un tensoactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico mayor de 10, y glicérido de ácido

graso como un componente lipofílico.

12. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y un tensoactivo seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno, y un polisorbato, y un componente lipofílico seleccionado a partir del grupo que consiste en un aceite de coco fraccionado, un glicérido de aceite de maíz, y un mono- o di-glicérido acetilado.

13. Una composición farmacéutica espontáneamente dispersable para administración oral, la cual comprende:

(a) hasta el 20 por ciento en peso de N-benzoil-estaurosporina,

(b) del 5 al 50 por ciento en peso de un componente hidrofílico,

(c) del 5 al 80 por ciento de un tensoactivo o de una mezcla de tensoactivos,

(d) del 5 al 85 por ciento de un componente lipofílico, y

(E) del 0.05 al 5 por ciento de un aditivo.

14. Un método de tratamiento para tratar sujetos que necesiten terapia con N-benzoil-estaurosporina, el cual comprende administrar una composición farmacéutica dispersable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

15. Una composición farmacéutica para administración

oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y que tiene (a) una variabilidad reducida de los niveles de biodisponibilidad de la N-benzoil-estaurosporina, o (b) altos niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina.

5 16. Una composición farmacéutica para administración oral, la cual comprende N-benzoil-estaurosporina, y que tiene:

(a) una variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina del 5 al 17 por ciento,

10 (b) un valor de AUC (0-48 horas)/dosis (en $(h \cdot nmol/L)/(mg/kg)$) de 380 a 2,000, o

(c) un valor C_{max} /dosis (en $(nmol/L)/(mg/kg)$) de 60 a 310, después de la administración de una dosis (en miligramos/kilogramo) de N-benzoil-estaurosporina a perros beagle en ayunas.

15 17. Un método para incrementar los niveles de biodisponibilidad o para reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, mediante la mezcla de N-benzoil-estaurosporina con un vehículo que comprende un componente hidrofílico, y un tensioactivo. *

20 18. Un método para incrementar los niveles de biodisponibilidad, o para reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores a perros beagle en ayunas. *

25

19. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 17 ó 18, en donde la N-benzoil-estaurosporina tiene: *

(a) una variabilidad de los niveles de biodisponibilidad del 5 a 17 por ciento,

5 (b) un valor $AUC(0-48 \text{ horas})/\text{dosis}$ (en $(h \cdot \text{nmol/L})/(\text{mg/kg})$) de 380 a 2,000, o

(c) un valor $C_{\text{max}}/\text{dosis}$ (en $(\text{nmol/L})/(\text{mg/kg})$) de 60 a 310, después de la administración de una dosis (en miligramos/kilogramo) de N-benzoil-estaurosporina a perros beagle en ayunas. 10

20. Un método para incrementar los niveles de biodisponibilidad, o para reducir la variabilidad de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, para pacientes durante la terapia con N-benzoil-estaurosporina, comprendiendo este método administrar oralmente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores. *

21. El uso de N-benzoil-estaurosporina en la fabricación de un medicamento adecuado para administración oral.

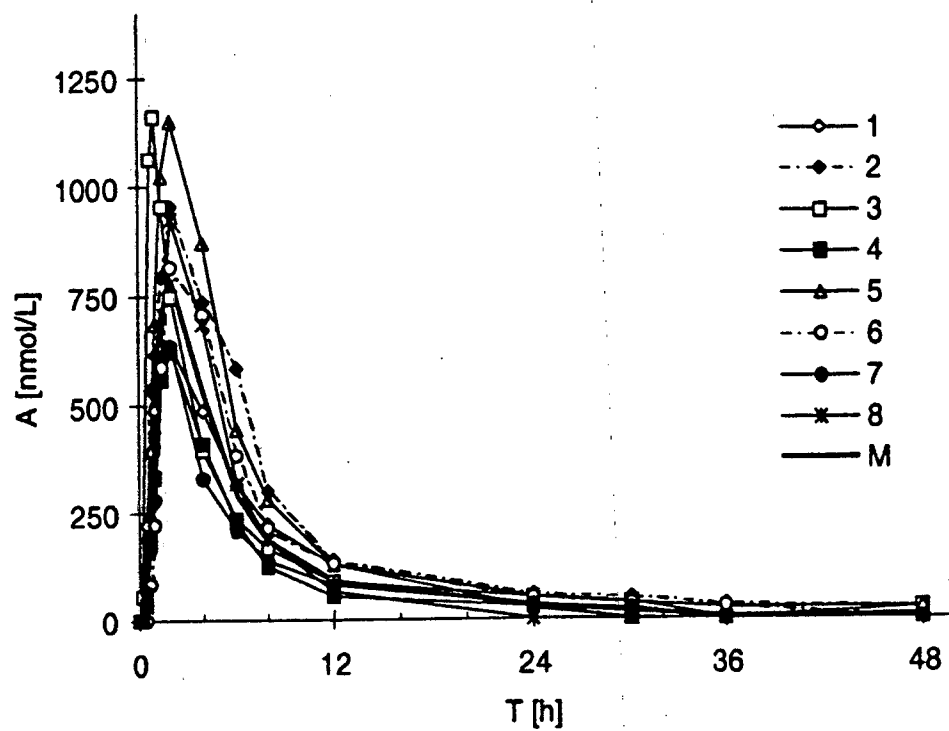
22. El uso de N-benzoil-estaurosporina en la fabricación de un medicamento que tiene altos niveles de biodisponibilidad, una variabilidad reducida de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina. 20

23. Una composición sustancialmente como se describe anteriormente, en la presente con referencia a los Ejemplos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen composiciones de N-benzoil-estaurosporina espontáneamente dispersables para administración oral, que tienen altos niveles de biodisponibilidad, y una variabilidad reducida de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, así como su preparación y uso en un tratamiento médico.

Figura 1:



5

LTs en plasma

Figura 2:

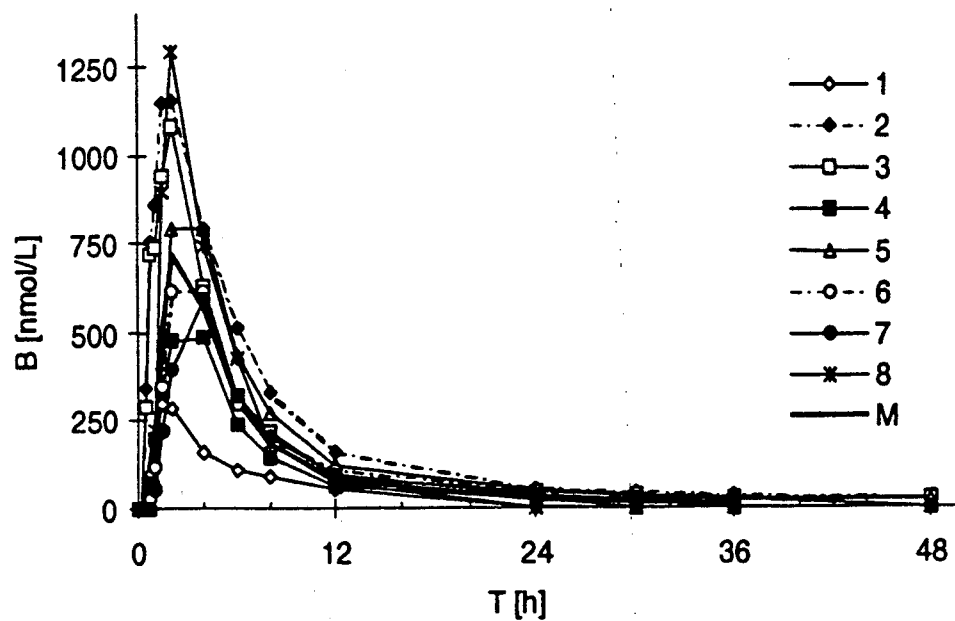
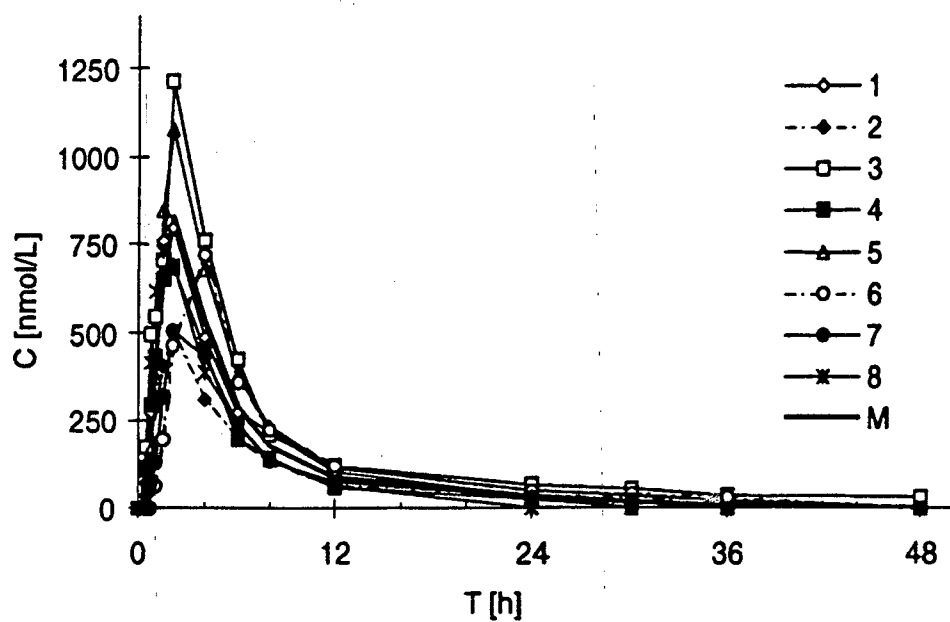


Figura 3:



**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.: A 61

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: NOVARTIS AG.
domiciliada en Basilea, Suiza

(30) PRIORIDAD: SÍ
(31) No. DE SOLICITUD: 9903547.9

(72) INVENTORES: GRAHAM PAUL MATTHEWS
(Horsham, West Sussex, Gran Bretaña);
BARBARA HÄBERLIN (Riehen, Suiza).

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Febrero 16, 1999

(33) PAÍS: GRAN BRETAÑA

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESPONTANEAMENTE DISPENSABLE PARA
ADMINISTRACIÓN ORAL, LA CUAL COMPRENDE N-BENZOIL-ESTAUROSPORINA.

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con composiciones de N-benzoil-estaurosporina espontáneamente dispensables para administración oral, que tienen altos niveles de biodisponibilidad, y una variabilidad reducida de los niveles de biodisponibilidad de N-benzoil-estaurosporina, así como su preparación y uso en un tratamiento.

50
52.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00009714 00000000

Folios: 51

Fecha (AMD): 2000-02-14 16:52:25

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Patente de Invención



Modelo

☒ Nombre e identificación del solicitante - 1



☐ Nombre e identificación del inventor - 1



☐ Título o nombre de la invención - 1



☐ Descripción - 3



☐ Relvindicaciones - 40



☐ Resumen - 1



☒ Comprobante de pago - 2



COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador

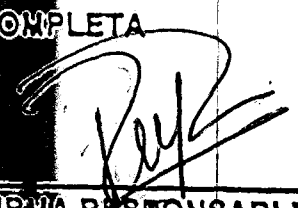
☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

☐ Representación gráfica

☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA


FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-09714 .

Fecha: 15 de Febrero del 2000 .

Se certifica que:

Desde fecha 16 DE abril de 1997

del folio 90643 al folio 90650 del libro de Protocolo N° 311,

obra el poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG

(NOVARTIS S.A.) (NOVARTIS INC)

domiciliado(a) en BASILEA, SUIZA

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR

URIBE

Representante en Santafé de Bogotá D.C. LOS MISMOS

Facultad para desistir y sustituir SI .

Revisado *[Firma]*

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-09714

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 ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | 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 ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | 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 ☒ | 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 ☒ | 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 ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 15 de febrero del 2000

Ligia Alcázar Velez
EXAMINADOR JURIDICO.

53

Folio 55

2000-03-03
430

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
↓ er EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00.009.714

Concepto Técnico no 382 Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 39/04

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 ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ 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.,

Marzo 3, 2000

202007
EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	382
EXPEDIENTE	00 009.714
IPC	A 61 K 39/04

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Las reivindicaciones deben hacerse dependientes entre sí de manera que sea evidente que se mantiene la unidad de invención.
2. Las reivindicaciones 15 y 16 no mencionan componentes que caracterizan a la composición farmacéutica inventada, sino que dice la forma en que funciona. Se recuerda al solicitante que una reivindicación debe definir la composición mediante sus características físicas y químicas, mas no mencionar las ventajas que puede tener.
3. Las reivindicaciones 21 y 22 mencionan el uso de N-benzoil-estaurosporina. Se recuerda al solicitante que de acuerdo con la legislación vigente (Decis 344, Art 1), solo se puede otorgar patente a "las invenciones sean de productos o de procedimientos ...", dentro de los cuales, como es claro, no está incluido el uso. Se requiere al solicitante el hacer la corrección necesaria reivindicando el compuesto que es nuevo y mencionando luego aquello para lo cual es usado.
4. La reivindicación 23 no puede hacer referencia a la descripción. Hacer la corrección necesaria.
5. El resumen de las trajectas de archivo temático y archivo de propietarios debe ser más explícito, mencionando p. ej., algunos componentes que hacen nueva a la composición inventada. Hacer las correcciones pertinentes.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Marzo 3, 2000

2000-03-16
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-09714

AUTO397

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE 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, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

14 MAR 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 16 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA