



0014726

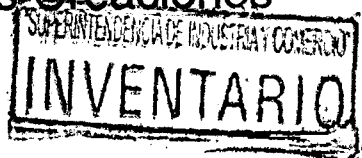
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-14726

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "Composiciones farmacéuticas para la Administración OPAI que comprenden un principio activo de la familia de los benzamidos así por lo menos un promotor de Absorción"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG 31/16S.

71. SOLICITANTE sanofi-synthelabo

DOMICILIO Paris - Francia.

74. APODERADO Jose Antonio Horeder
T.P. # 10.784
Codigo 231.

22. BOGOTÁ, D. C., 01-Mar-2000.

P202099



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

00-14726

54. TITULO " COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA ADMINISTRACION ORAL QUE COMPRENDEN
UN PRINCIPIO ACTIVO DE LA FAMILIA DE LAS BENZAMIDAS ASI COMO POR LO MENOS UN PROMOTOR DE
ABSORCION."

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61 31/165

71. SOLICITANTE SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.#10.784
CODIGO 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 01 MAR. 2000

QF



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social SANOFI-SYNTHELABO sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio FRANCIA

Departamento o Estado _____

Dirección 174 Avenue de France 75013, Paris, Francia

Ciudad PARIS Teléfono 009 33 1 41 2412 42

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6°

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 3 26 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Andre Frédéric, Charlier Anne, Dufour Alain, Gillet Gérard, Jaume Cécile y Lewis Gareth.

Identificación 14, bis rue du Clos de Massy, 92160 Antony, Francia; 5, Avenue du Général Détré, 75007 Paris, Francia; 4, rue Mollien 92100 Boulogne Billancourt,

Dirección Francia; 49, rue Eugène Oudiné, 75013 Paris, Francia; 4090, Route de Gardanne, Quartier Turin, 13080, Luynes, Francia y 39, Avenue de Paris, 91410

Ciudad Dourdan, Francia Teléfono 009 33 1 41 2412 42

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA ADMINISTRACION ORAL QUE COMPRENDEN UN PRINCIPIO ACTIVO DE LA FAMILIA DE LAS BENZAMIDAS ASÍ COMO POR LO MENOS UN PROMOTOR DE ABSORCION."

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País FR (32) Fecha 04-03-99 (31) No. Solicitud 9902680

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A. 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención tiene por objeto composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción que puede ser un inhibidor de la P-glicoproteína.

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 S.I.C. 19.670 | ☒ |
| 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 dela 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 propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE  JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00014726 00000000

Folios: 43

Fecha (AMD): 2000-03-01 15:56:31

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000173377 E

RECIBO OFICIAL DE PAGO
FECHA: 15/03/00
CÓDIGO DE DE 2000

***** DONACIONACION *****

DEPOSITO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTAS	MONEDA	VALOR
DEPOSITO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTAS	MONEDA	VALOR
DEPOSITO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTAS	MONEDA	VALOR

***** DONACIONACION *****

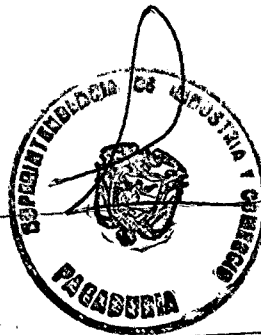
CANTIDAD PAGADA
CONCEPTO
TOTAL CONCEPTOS

1.000.000.000.000

1.000.000.000.000

SOLAMENTE EN MONEDA DE PAGO

RESPONSE



CÓDIGO DE DEPOSITO RELACIONADO AL EMPLEADO

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

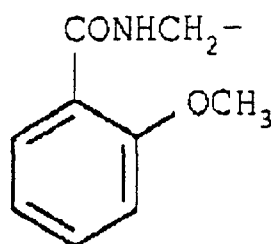
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención tiene por objeto composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción que puede ser un inhibidor de la P-glicoproteína.

La presente invención tiene por objeto composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción.

Las benzamidas son compuestos químicos cuya estructura comprende el siguiente motivo:



Estas benzamidas pueden ser administradas por vía oral. No obstante, la solicitante ha podido constatar que la administración por vía oral de ciertas benzamidas podía provocar una absorción del orden del 30 a 65%, correspondiente a una absorción incompleta. Se entiende aquí por el término "absorción", la fracción del principio activo que atraviesa la barrera intestinal.

Esta absorción incompleta puede ser el resultado de varios factores, entre los cuales pueden citarse: una baja solubilidad o una disolución muy lenta del principio activo; la inestabilidad del principio activo, ya sea en toda la longitud del tracto gastrointestinal o solamente en una de sus partes; la degradación enzimática en la mucosa del principio activo; la absorción lenta o incompleta del principio activo debida a

una difusión pasiva lenta a través del intestino o, en el caso de un mecanismo activo, a una saturación del sistema de transporte.

Desde hace varios años se sabe que el fenómeno de la absorción intestinal es la resultante, para un tiempo determinado, de dos componentes que se oponen: la permeabilidad y el flujo secretorio que se definen como sigue, en el marco de la presente invención:

- la permeabilidad se define como la fracción de dosis del principio activo que ha atravesado la barrera intestinal en el sentido luz intestinal hacia el espacio intercelular y las células.
- el flujo secretorio se define como la fracción de dosis del principio activo que ha atravesado la barrera intestinal en sentido inverso.

Estos dos componentes son fenómenos complejos que dependen de las propiedades físico-químicas del principio activo, pero también del sistema de transporte específico a dicho principio activo.

La solicitante ha previsto mejorar la absorción de las benzamidas asociándolas con un promotor de absorción.

La invención consiste en una composición farmacéutica para la administración oral, que comprende un principio activo consistente en una benzamida o una sal farmacológicamente de esta benzamida y por lo menos un promotor de absorción.

De manera general, la composición de acuerdo con la invención permite disminuir las dosis administradas en benzamidas, para una dosis eficaz determinada. Esta composición permite también reducir el número de tomas cotidianas.

Además, debido a la mejor absorción del principio activo, la composición de acuerdo con la invención permite reducir la variabilidad interindividual de las tasas circulantes del principio activo, para una determinada dosis.

La solicitante estableció que las benzamidas son sustratos del sistema de eflujo activo P-glicoproteína. Este sistema de eflujo activo P-glicoproteína puede ser la causa, en ciertos principios activos, de una baja absorción intestinal, ya que contribuye a un flujo secretorio elevado. La P-glicoproteína (Pgp), implicada en el transporte de membrana, se sitúa sobre todo en la pared del intestino (epitelio con borde en cepillo). Tiene como función primordial impedir la penetración intracelular de sus sustratos rechazándolos al intestino. Estos sustratos están sometidos por lo tanto a un flujo secretorio que les impide atravesar la mucosa intestinal y en consecuencia afecta su absorción.

Como promotor de absorción conviene cualquier tipo de sustancia que permita aumentar la permeabilidad y/o inhibir el flujo secretorio, pudiendo su acción limitarse a aumentar la permeabilidad o a disminuir el flujo secretorio, pudiendo también su acción ser mixta.

Entre otros, frente a la función del sistema de eflujo de la P-glicoproteína en la absorción de las benzamidas a través de la pared intestinal, los inhibidores de la P-glicoproteína pueden ser utilizados, en el marco de la presente invención, como promotores de absorción.

Entre los promotores de absorción útiles para las composiciones de la presente invención, pueden citarse los ésteres de sacarosa, en particular el estearato-palmitato de sacarosa, el monopalmitato de sacarosa tal como el Sucroester[®] 15, el monoestearato de sacarosa; los ésteres alquilo de polioxietileno sorbitán, en particular el monooleato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 80) tal como el Tween[®] 80, el monolaurato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 20) y el monoestearato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 60); los aceites de ricino polietoxilados, hidrogenados o no, en particular los aceites de ricino hidrogenado polietoxilado-40 tal como el Cremophor[®] RH 40 y -60 tal como el Cremophor[®] RH 60; los aceites de ricino polietoxilados, en particular el aceite de ricino polietoxilado-35 tal como el Cremophor[®] EL; el d- α -tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS o vitamina E TPGS); los poloxámeros, en particular el poloxamer 188 tal como el Lutrol[®] F68; el nonoxinol; el octoxinol; los glicéridos polietoxilados, en particular el Gélucire[®] 44/14 (Gattefossé) o el Labrafil[®] (Gattefossé); los terpenos, en particular el t-anetol,

el carvacrol, el carvone, el 1-8-cineol, el eugenol, el d-limoneno, el L-mentol, la mentona, el terpineno y el timol y otros componentes de los aceites esenciales, en particular el carveol, el nerolidol o el linalol.

La invención conviene más particularmente a los principios activos que son la sulpirida, la amisulprida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros y las sales de dichos enantiómeros.

Además de estas benzamidas, pueden aplicarse otras benzamidas en el marco de la presente invención, tales como la lintoprida, la bromoprida, la alizaprida, la R-zacoprida, la tiaprida, la sultoprida, la remoxiprida y la veraliprida.

Ciertas benzamidas son útiles como principio activo de medicamentos destinados al tratamiento, sobre todo, de los trastornos del sistema nervioso central.

La invención conviene en especial para la amisulprida *per se*, es decir la 4-amino-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-5-(etilsulfonil)-2-metoxibenzamida, sus enantiómeros levogiro ((S)(-)-amisulprida) y dextrogiro ((R)(+)-amisulprida), mezclas de estos enantiómeros, los tartratos de la amisulprida *per se* y de sus enantiómeros, así como mezclas de estos tartratos. El tartrato preferido es el D-(-)-tartrato de la (S)(-)-amisulprida, llamado de otra manera el [S-(R*,R*)]-2,3-dihidroxibutandionato de la (S)(-)-4-amino-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-5-(etilsulfonil)-2-metoxibenzamida.

La amisulprida es un neuroléptico utilizado en el tratamiento de las psicosis, más particularmente en el tratamiento de las esquizofrenias paranoicas y productivas, de las psicosis delirantes agudas, así como en el tratamiento de los estados deficitarios de las esquizofrenias, de las evoluciones psicóticas residuales y de los estados de inhibición con aminoración.

La amisulprida también es útil en el tratamiento de la distimia, del autismo, de la discinesia tardía inducida por los neurolépticos, de la enfermedad de Gilles de la Tourette, de los síntomas maniacos o depresivos en los pacientes que sufren de psicosis maniaco-depresivas (PMD), de los sofocones delirantes agudos, de la migraña y de la toxicomanía.

De una manera general, las composiciones de acuerdo con la invención permiten aumentar la absorción de las benzamidas a través de las mucosas intestinales por lo menos un 10%.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser aplicadas en cualquier formulación galénica.

Así, las composiciones de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, cápsulas, grageas, sobres, comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos multicapa, etc., composiciones que pueden ser de liberación inmediata o modificada.

Para preparar un comprimido de liberación inmediata de

acuerdo con la presente invención, puede procederse a la compresión de gránulos que comprenden el principio activo, los excipientes usuales de tipo diluyentes, lubricantes, desagregantes, ligantes, etc. y uno o varios promotores de absorción. Alternativamente, pueden colocarse estos gránulos en sobres o grageas.

También a modo de ejemplo de formulaciones de liberación inmediata, pueden citarse las formulaciones galénicas descritas en la solicitud de patente WO 98/11881 a cuya enseñanza se refiere íntegramente la presente invención. Se trata de composiciones farmacéuticas destinadas a la vía oral, caracterizadas porque comprenden, además del principio activo, una fase lipófila.

Estas composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma en particular (1) de una solución lipídica, (2) de una emulsión o microemulsión y (3) de una mezcla autoemulsionable.

El o los promotores de absorción están por ejemplo integrados a estas composiciones farmacéuticas según una de las siguientes alternativas:

(1) En el caso de una solución lipídica o de una suspensión lipídica, el o los promotores de absorción están disueltos en el aceite o la mezcla lipídica.

(2) En el caso de una emulsión o microemulsión, el o los promotores de absorción están disueltos en la fase aceitosa y forman parte ésta. Pueden agregarse a los componentes aceitosos

o agentes tensioactivos de la composición.

(3) En el caso de una mezcla autoemulsionable, el o los promotores de absorción están disueltos en la mezcla autoemulsionable. Pueden agregarse a los componentes aceitosos o agentes tensioactivos de la composición.

Los modos de realización de estas composiciones y en particular de la fase lipófila, se encuentran descriptos precisamente más adelante.

En todos los casos (1), (2) o (3), la fase lipófila puede ser sólida o, preferentemente, líquida a temperatura ambiente.

La fase lipófila puede consistir en (i) uno o varios ácidos grasos, (ii) uno o varios aceites o triglicéridos, tales como aceites, animales, vegetales, vegetales transesterificados y/o polietoxilados o sintéticos o (iii) una mezcla que comprende dos o más de los compuestos mencionados bajo los puntos (i) y (ii), en particular una mezcla que comprende un ácido graso y un aceite.

Como ácidos grasos (i) pueden citarse los que contienen 8 a 22 átomos de carbono, en particular los ácidos capríco, caprílico, láurico, oleico, araquidónico, linolénico, linoleico o ricinoleico.

Como aceites vegetales (ii), pueden citarse los aceites de oliva, de araquida, de soja, de colza, de palma, de sésamo, de uvas, de maíz, de nuez o de girasol.

Como triglicéridos (ii), pueden citarse los triglicéridos

cáprico, caprílico tal como el Captex® comercializado por Abitec o Mygliol® comercializado por Hüls.

Como aceites vegetales transesterificados y/o polietoxilados (ii), pueden citarse los aceites de oliva polietoxilados, de girasol polietoxilados, de palma polietoxilados o de ricino polietoxilados.

Como aceites animales (ii), pueden citarse los aceites de hígado, sobre todo los aceites de bacalao o rodaballo.

Una fase lipófila preferida consiste en ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos de cadena media en C₈-C₁₂ tales como los ácidos cápricos, caprílicos o láuricos o sus combinaciones.

(1) Solución lipídica

Cuando la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se presenta en la forma de una solución lipídica (1), la misma comprende esencialmente una fase lipófila, consistente generalmente en por lo menos un ácido graso y/o por lo menos un aceite, tal como se ha definido precedentemente para la fase lipófila, disolviéndose el principio activo en esta fase lipófila. Dicha solución lipídica está sustancialmente exenta de fase hidrófila. La fase lipófila de la solución lipídica puede consistir por ejemplo en ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos de cadena media C₈-C₁₂, tales como los ácidos cápricos, caprílicos o láuricos o sus combinaciones y el ácido graso puede ser el ácido oleico.

(2) Emulsión o microemulsión

Además de la fase lipófila, una emulsión o microemulsión comprende una fase hidrófila y por lo menos un agente tensioactivo. La emulsión puede ser de tipo agua en aceite (Ag/Ac) o, preferentemente, aceite en agua (Ac/Ag). La emulsión puede ser de tipo emulsión submicrónica. La misma presenta una fase discontinua en forma de partículas de diámetro medio inferior a 1 μm , generalmente comprendido entre 0,3 y 0,7 μm .

Se prefiere la microemulsión, definida como presentando una fase discontinua generalmente en forma de partículas de diámetro medio comprendido entre 0,02 y 0,250 μm .

En el marco de la presente invención, la fase discontinua o dispersa está constituida por estas partículas o gotitas.

La fase hidrófila puede contener y/o estar constituida por uno o varios compuestos elegidos entre los alcoholes tales como el glicerol, el propilenglicol, los polietilenglicoles cuyo peso molecular está comprendido entre 100 y 3000, y el agua. Como fase hidrófila, se prefiere el agua.

La fase dispersa de una emulsión así descripta puede representar de 5 a 30% en peso, generalmente de 10 a 20% en peso del peso total de la emulsión.

El agente tensioactivo es elegido en función de la naturaleza de la emulsión. El especialista sabe, sobre todo en función de su HLB (Hydrophile-Lipophile Balance), qué agente tensioactivo elegir para obtener una emulsión Ag/Ac, Ac/Ag o una microemulsión.

Como agente tensioactivo que puede convenir para cualquier emulsión, pueden citarse los ésteres de sorbitán y los ésteres de sorbitán polioxietilenados, como los comercializados bajo las marcas Tween® y Span®, en particular el polisorbato 80.

También pueden utilizarse como agentes tensioactivos, solos o en mezcla, las lecitinas de origen animal o vegetal, los aceites de ricino polioxietilenados, tales como los comercializados bajo la marca Cremophor®, los ésteres de sacarosa y de ácidos grasos (o sucroésteres), los ésteres de alcoholes grasos y de polietilenglicol, los ésteres de ácidos grasos y de polietilenglicol, los ácidos biliares, los monoglicéridos, diglicéridos o derivados acetilados o polietoxilados de estos compuestos.

Entre los monoglicéridos, diglicéridos o derivados acetilados o polietoxilados de estos compuestos, pueden citarse en particular los que contienen, respectivamente, una o dos cadenas grasas con 8 a 24 átomos de carbono y, más particularmente, los comercializados por las sociedades Abitec y Eastman bajo las marcas Capmul® y Myvacet®, en particular el monocaprilato de glicerol, el monoestearato de glicerol, los monoglicéridos monoacetilados y los monoglicéridos diacetilados.

Una emulsión de acuerdo con la invención puede comprender de 0,01 a 5% en peso de agentes tensioactivos respecto de la fase dispersa.

En el caso de la microemulsión, la proporción de agua en la formulación se ajusta de manera tal de asegurar la solubilización del principio activo.

De manera preferencial en una microemulsión, la cantidad total en peso de promotor de absorción y de agente tensioactivo es de 2 a 15 veces superior respecto de la fase dispersa (cualquiera que sea el agua o el aceite).

Además, también de manera preferencial, la cantidad de promotor de absorción puede representar de 0,5 a 10 veces la cantidad en peso de agente tensioactivo.

(3) mezcla autoemulsionable

En el sentido de la presente invención, se entiende por el término "mezcla autoemulsionable", también llamada preemulsión o premicroemulsión, una mezcla constituida por una fase lipófila con por lo menos un agente tensioactivo, mezcla que puede formar una emulsión por simple agitación mecánica con una fase acuosa. Una mezcla autoemulsionable de acuerdo con la invención puede, luego de la administración por vía oral, formar emulsiones con las fases hidrófilas del organismo.

Los agentes tensioactivos constitutivos de tal mezcla autoemulsionable pueden elegirse entre los mismos agentes tensioactivos que los adaptados para las emulsiones o microemulsiones (2).

Una fase lipófila preferida consiste en ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos de cadena media en C_8 - C_{12} tales como

los ácidos cápricos, caprílicos o láuricos o sus combinaciones.

De manera preferida, la cantidad total en peso de promotor de absorción y de agente tensioactivo de la mezcla autoemulsionable puede ser entre 0,5 y 6 veces superior respecto de la fase dispersa (ya sea agua o aceite).

Por otro lado, también de manera preferida, la cantidad en promotor de absorción puede representar de 0,5 a 10 veces la cantidad en peso de agente tensioactivo.

Estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención (1), (2) ó (3), pueden también contener excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, agentes conservadores, agentes osmóticos, antioxidantes, agentes espesantes, agentes estabilizantes, agentes que disminuyen la viscosidad tales como el etanol, agentes gelificantes y tampones del pH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas de manera convencional para el especialista.

Así, una solución lipídica (1), puede ser preparada disolviendo bajo agitación el principio activo en la fase lipófila. Llegado el caso, pueden agregarse entonces otros excipientes, tales como los mencionados anteriormente.

Con el objeto de la preparación de una emulsión (2), puede introducirse bajo agitación la fase lipófila que contiene el promotor de absorción en la fase hidrófila, en la cual se ha agregado previamente el o los agentes tensioactivos y, llegado

o diferente al de la primera capa. Este excipiente que modifica la liberación puede ser un polímero hidrófilo o un excipiente lipídico. Entre estos polímeros hidrófilos pueden citarse los derivados de la celulosa como la metilhidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa y sus sales tales como la carboximetilcelulosa sódica o la carboximetilcelulosa cálcica y, preferentemente, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropil metilcelulosa y las mezclas de hidroxipropilcelulosa y de hidroxipropilmetilcelulosa; los polisacáridos naturales como los alginatos, la goma de xantano, la goma de guar, la goma arábiga o la goma de algarroba; y los polímeros hidrófilos sintéticos como las polivinilpirrolidonas, los polímeros derivados de los ácidos acrílico y metilacrílico y sus sales tales como poliacrilatos, en especial los comercializados bajo la marca Carbopol® o los polímeros de aminoácidos como las polilisinas. Entre estos excipientes lipídicos, pueden citarse el aceite de ricino hidrogenado, la cera de abejas, la cera de carnaúba, el trimiristato de glicerol, el trilaurato de glicerol, el triestearato de glicerol, el palmitato de cetilo y el behenato de glicerol. Convenientemente se elige una formulación que tienda hacia velocidades de liberación del principio activo y del promotor de absorción que puedan acercarse.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden de 5 a 90% en peso de principio activo y de 5 a 80% en peso,

preferentemente de 10 a 50% en peso de promotor de absorción. En el caso en que el principio activo es la amisulprida, la cantidad en equivalente amisulprida base, se sitúa entre 20 y 400 mg, preferentemente entre 100 y 400 mg. Por ejemplo, para la (S)(-)-amisulprida, la cantidad en equivalente (S)(-)-amisulprida base, se sitúa entre 10 y 400 mg, preferentemente entre 50 y 300 mg.

Para la sulpirida, la cantidad en equivalente sulpirida base se sitúa entre 50 y 500 mg, preferentemente entre 100 y 500 mg.

El efecto de diversos promotores de absorción sobre la absorción de la amisulprida y del D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida ha sido testeado sobre el siguiente modelo experimental:

La absorción de la amisulprida y del D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida ha sido estudiada por su paso transmembranario sobre el modelo Caco2-TC7. Esta cepa proviene de células intestinales colónicas humanas [Characterisation of newly isolated Caco2 clone (TC-7), as a model of transport processes and biotransformation of drugs. I. Caro and al., *International Journal of Pharmaceutics*, 116 (1995), 147-157].

La absorción es la resultante del flujo dirigido del intestino hacia la circulación sistémica y del flujo inverso eventual. El efecto de promotores de absorción fue medido con el modelo Caco2-TC7 aumentando el paso transmembranario del

lado apical hacia el lado basal, que representa el flujo normal de absorción, y disminuyendo el flujo basal hacia apical, testigo del flujo secretorio.

Resultados

Los promotores de absorción, indicados en la tabla 1 y 2 y testeados en la concentración de 0,16 mg/ml, aumentan la permeabilidad de la amisulprida y del D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida en sentido apical hacia el basal en un factor 2 a 3 y disminuyen el flujo secretorio en un factor 3 a 4. La disminución del flujo secretorio es un grado menor para el Sucroester® 15. Los resultados son similares para concentraciones de promotores 10 veces inferiores o superiores.

Tabla 1

Efectos de los promotores de absorción (0,16 mg/ml) sobre el transporte in vitro de la amisulprida (20 µM).

Las permeabilidades están relativizadas respecto del testigo y se expresan en porcentaje.

Promotores de absorción	transporte apical hacia basal	transporte basal hacia apical
Testigo	100	100
Gélucire® 44/14	287	37
Vitamina E TPGS	275	23
Sucroester® 15	355	61

Los mismos gránulos pueden ser distribuidos en gragea para una dosis de 70 mg de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida (es decir 50 mg de (S)(-)-amisulprida base) para una liberación inmediata.

También pueden prepararse comprimidos para una liberación modificada, que contiene 70 mg de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida, por compresión con una máquina rotativa en formato 8R8.

Ejemplo 2: Comprimido efervescente de liberación modificada de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

Constituyentes	Contenido	Contenido
	(%)	(mg)
D-(-)tartrato de (S)(-)-amisulprida	26,13	140,00
Acido tartárico	8,68	46,50
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹	28,29	151,55
Lactosa 150 mesh	12,91	69,14
éster de sacarosa ²	13,07	70,00
Bicarbonato de sodio	9,72	52,08
Sílice coloidal	0,20	1,07
Estearato de magnesio	1,00	5,36
	100,00	535,70

¹ Metolose® 90SH4000 comercializado por Shin-Etsu

² Sucroester® 15 comercializado por Gattefossé

Se mezcla el principio activo, el ácido tartárico, la

hidroxipropilmetilcelulosa, la lactosa y el éster de sacarosa y se forman gránulos. Se secan los gránulos en la estufa a 55°C, se los calibra luego sobre una grilla de 0,8 mm. Se agrega el bicarbonato de sodio al granulado y se mezcla todo en el mezclador Turbula® durante 10 min. La sílice coloidal y el estearato de magnesio se agregan para lubricar el granulado. Se mezclan en Turbula® durante 10 min. Se comprime la mezcla en formato 11R11.

Ejemplo 3: Microemulsión aceite en agua que contiene D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

Constituyentes	Función	Cantidad	Cantidad
		en %	en mg
D-(-)tartrato de (S)(-)-amisulprida	Sustancia activa	21,88	140,00
Triglicéridos cáprico, caprílico ¹	Aceite	3,91	25,0
Polioxoil 40 aceite de ricino hidrogenado ²	promotor de absorción	46,88	300,0
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ³	Agente tensioactivo	11,72	75,0
Agua purificada	Fase acuosa	15,63	100,0
Gragea	Envoltorio		
		100,0	640,0

¹ Captex® 355, comercializado por Abitec, EE.UU.

² Crémophor® RH40, comercializado por BASF

³ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla promotor de absorción/agente tensioactivo/aceite bajo agitación magnética. Se disuelve el D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida en la cantidad de agua que entra en la composición y se agrega la solución acuosa a la mezcla inicial bajo agitación, obteniéndose una mezcla pastosa.

Se agrega 0,64 g de esta mezcla a 250 ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Zetasizer® (Malvern Instruments): es igual a 19 nm.

Se mide el perfil de disolución de la formulación obtenida en 1000 ml de ácido clorhídrico 0,01 M utilizando el aparato de paletas giratorias descrito en la farmacopea europea. La agitación es de 50 rpm y la temperatura de 37°C. La cantidad de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida disuelto se determina midiendo la densidad óptica de la solución a 254 nm. La disolución es rápida (Figura 1).

Ejemplo 4: Premicroemulsión que contiene amisulprida

Constituyentes	Función	Cantidad	Cantidad
		en %	en mg
Amisulprida	Principio	40,0	200,0
	activo		

26

Triglicéridos cáprico, caprílico ¹	Aceite	20,0	100,0
Polioxoil 40 aceite de ricino hidrogenado ²	promotor de absorción	32,0	160,0
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ³	Agente tensioactivo	8,0	40,0
Gragea .	Envoltorio		
		100,0	500,0

- ¹ Captex® 355, comercializado por Abitec, EE.UU.
- ² Crémophor® RH40, comercializado por BASF
- ³ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla promotor de absorción/agente tensioactivo/aceite bajo agitación magnética. Se agrega la amilsulprida a la mezcla bajo agitación magnética de manera tal de poner el principio activo en suspensión.

Se agrega 1,2 g de la mezcla obtenida a 1000 ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Zetasizer® (Malvern Instruments): es igual a 36 nm.

Se mide el perfil de disolución de la formulación utilizando el aparato de paletas giratorias descrito en la farmacopea europea, siendo la agitación de 50 rpm. El medio de disolución es el ácido clorhídrico 0,01 M y un tampón fosfato pH 7,5, concentración 0,015 M. En ambos casos, se utiliza un

volumen de ácido clorhídrico de 1000 ml. La cantidad de amisulprida disuelta se determina midiendo la densidad óptica de la solución a 254 nm. La disolución es rápida con ambos pH (Figura 2).

Ejemplo 5: Microemulsión agua en aceite que contiene D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

Constituyentes	Función	Cantidad	Cantidad
		en %	en mg.
D-(-)tartrato de (S)(-)-amisulprida	Sustancia activa	12,28	140
Propilenglicol dicaprato, dicaprilato ¹	Aceite	17,54	300
TPGS ²	promotor de absorción	26,32	300
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ³	Agente tensioactivo	26,32	200
Agua purificada	Fase acuosa	17,54	200
Gragea	Envoltorio		
		100,00	1140

¹ Captex® 200, comercializado por Abitec, EE.UU.

² TPGS® (d-α-tocoferol-polietilenglicol 1000 succinato), comercializado por Eastman

³ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla promotor de absorción/agente

tensioactivo/aceite bajo agitación magnética. Se disuelve el D-(-)-tartrato de (S)(-)-amilsulprida en la cantidad de agua que entra en la composición y se agrega la solución acuosa a la mezcla inicial bajo agitación magnética, obteniéndose un líquido límpido.

Se agrega 1,14 g del líquido obtenido (sin cápsula) a 250 ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Nanosizer (Malvern Instruments): es igual a 75 nm.

Se mide el perfil de disolución a partir de 1,14 g de la formulación obtenida en el ácido clorhídrico. El método utilizado es el mismo que el del ejemplo 5, excepto en la corrección realizada en los excipientes, tal como se describe en la farmacopea estadounidense. La disolución es muy rápida (Figura 3).

Ejemplo 6: mezcla autoemulsionable que conduce a una microemulsión aceite en agua que contiene (S)(-)-amisulprida base en forma de gragea:

Constituyentes	Función	Cantidad	Cantidad
		en %	en mg
(S)(-)-amisulprida	principio	25	150
	activo		
TPGS	promotor de	41	246
	absorción		

Mono- y diglicéridos de	Agente	22	132
ácidos cáprico, caprílico ¹	tensioactivo		
Triglicéridos de ácido	Aceite	12	72
cáprico, caprílico ²			
		100	600

¹ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

² Captex® 355, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla de excipientes bajo agitación magnética manteniendo a baño maría a 50°C. Se agrega el principio activo y se coloca en gragea la mezcla.

Se introduce la gragea en 500 ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Nanosizer (Malvern Instruments): es igual a 23 nm.

La disolución, efectuada en las condiciones precedentes, es rápida: 63 % del principio activo se disuelve en 10 min.
Ejemplo 7: mezcla autoemulsionable que conduce a una microemulsión aceite en agua que contiene (S)(-)-amisulprida base en forma de gragea:

Constituyentes	Función	Cantidad	Cantidad
		en %	en mg
(S)(-)-amisulprida	principio	25	150
	activo		

30

Vitamina E TPGS	promotor de absorción	34	204
Ester de sacarosa ¹	promotor de absorción	10	60
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ²	Agente tensioactivo	18	108
Triglicéridos de ácido cáprico, caprílico ³	Aceite	13	78
		100	600

¹ Sucroester® 15, comercializado por Gattefossé

² Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

³ Miglyol® 812N, comercializado por Hüls.

Se prepara la mezcla de forma idéntica al ejemplo precedente, introduciéndose el sucroester® 15 justo antes del principio activo. Se obtiene una suspensión y se coloca en gragea.

La disolución es efectuada como en el ejemplo precedente, 60% del principio activo es disuelto en 10 min y el tamaño de las gotitas es igual a 15 nm.

Ejemplo 8: mezcla autoemulsionable que conduce a una microemulsión aceite en agua que contiene (S)(-)-amisulprida base en forma de gragea:

Constituyentes	Función	Cantidad en %	Cantidad en mg
----------------	---------	---------------	----------------

31

(S) (-)-amisulprida	principio	25	100
	activo		
Mono- diglicéridos de	Agente	10	10
ácidos cáprico, caprílico ¹	tensioactivo		
Triglicéridos de ácido	Aceite	25	100
cáprico, caprílico ²			
Polioxiol 40 aceite de	promotor de	40	160
ricino hidrogenado ³	absorción		
		100	370

¹ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

² Captex® 355, comercializado por Abitec, EE.UU.

³ Crémophor® RH40, comercializado por BASF.

Este ejemplo es comparable al ejemplo 4 realizado con la R,S amisulprida, en las mismas condiciones de disolución con pH2, 65% del principio activo se disuelve en 10 min.

Ejemplo 9: suspensión semisólida que contiene (S) (-)-amisulprida (D)tartrato y que conduce a una solución, en forma de gragea:

(S)-amisulprida tartrato	20%	100 mg
TPGS	80%	400 mg

El principio activo se introduce bajo agitación en el promotor de absorción líquida a 50°C. La mezcla se coloca en gragea. La disolución es rápida y total.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración oral, caracterizada porque comprende un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo es elegido entre la amisulprida, la sulpirida, la lintoprida, la bromoprida, la alizaprida, la R-zacoprida, la tiaprida, la sultoprida, la remoxiprida, la veraliprida, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente aceptables de enantiómeros.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es la amisulprida.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es la (S)(-)-amisulprida.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es el (D)-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el promotor de absorción es elegido entre los ésteres de sacarosa, los ésteres alquilo de polioxietileno sorbitán, los aceites de

ricino polietoxilados, hidrogenados o no, el d- α -tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS), los poloxámeros, el nonoxinol, el octoxinol, los glicéridos polietoxilados, los terpenos, el carveol, el nerolidol o el linalol.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el promotor de absorción es elegido entre el monooleato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 80), el monolaurato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 20), el monoestearato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 60), los aceites de ricino hidrogenado polietoxilado-40, el aceite de ricino polietoxilado-35, el t-anetol, el carvacrol, el carvone, el 1-8-cineol, el eugenol, el d-limoneno, el L-mentol, la mentona, el terpineno y el timol.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque se presenta en forma de una solución, de una suspensión, de una emulsión, de una microemulsión, de una cápsula, de una gragea, de un sobre, de un comprimido, de un comprimido efervescente o de un comprimido multicapa, composiciones que pueden ser de liberación inmediata o modificada.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque se presenta en forma de una gragea que consiste en la asociación promotor de absorción y principio activo.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende una fase lipófila.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la fase lipófila consiste en (i) uno o varios ácidos grasos, (ii) uno o varios aceites o triglicéridos, tales como aceites animales, vegetales, vegetales transesterificados y/o polietoxilados o sintéticos o (iii) una mezcla que comprende dos o más de los compuestos mencionados bajo los puntos (i) y (ii).

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, caracterizada porque toma la forma de una solución o suspensión lipídica.

13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque la fase lipófila consiste en ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos de cadena media en C_8-C_{12} .

14. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque toma la forma de una emulsión o microemulsión.

15. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque la fase hidrófila puede contener y/o estar constituida por uno o varios compuestos elegidos entre los alcoholes y el agua.

16. Composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 14 ó 15, caracterizada porque el agente tensioactivo es elegido entre los ésteres de sorbitán, los ésteres de sorbitán polietoxilenados, las lecitinas de origen animal o vegetal, los aceites de ricino polioxietilenados, los ésteres de sacarosa y de ácidos grasos, los ésteres de alcoholes grasos y de polietilenglicol, los ésteres de ácidos grasos y de polietilenglicol, los ácidos biliares, los monoglicéridos, diglicéridos o derivados acetilados o polietoxilados de estos compuestos utilizados solos o en mezclas.

17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque toma la forma de una mezcla autoemulsionable.

18. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque el agente tensioactivo es elegido entre los agentes tensioactivos citados en la reivindicación 16.

19. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque se presenta bajo la forma de un comprimido efervescente de liberación modificada.

20. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque se presenta bajo la forma de una gragea compuesta por dos tipos de esferoides, uno que contiene el principio activo y el otro que

contiene el promotor de absorción.

21. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque se presenta bajo la forma de un comprimido bicapa de liberación prolongada donde una primera capa contiene el principio activo y un excipiente que modifica la liberación y donde la segunda capa contiene el promotor de absorción y un excipiente que modifica la liberación, idéntico o diferente al de la primera capa.

40A.
41

Figura 1

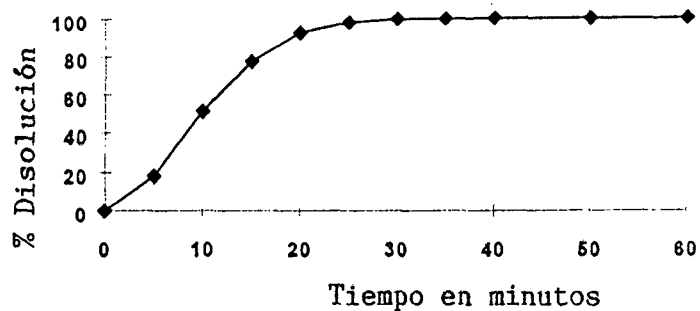


Figura 2

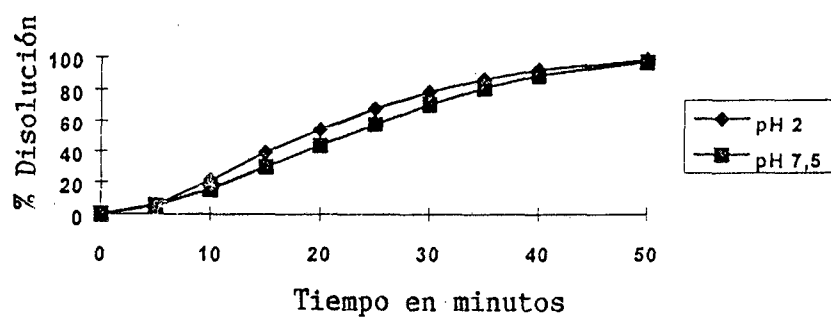
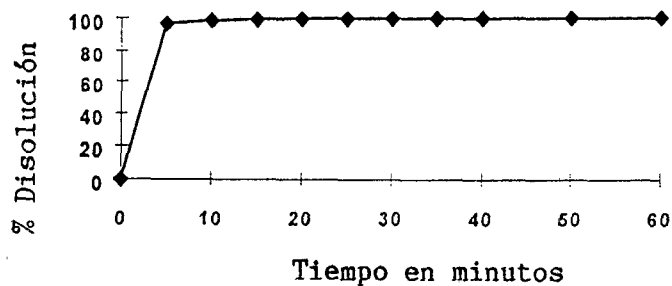


Figura 3



44
42

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

(21) No. SOLICITUD: 0-14726

(51) INT. CL.: A61k 31/165

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 01-03-00

(71) SOLICITANTE: SANOFI-SYNTHELABO

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9902680

(72) INVENTOR/ES: Andre Frédéric, Charlier Anne, Dufour
Alain, Gillet Gérard, Jaume Cécile y
Lewis Gareth.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 04-03-99

(33) PAÍS: FR

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: " COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA ADMINISTRACION ORAL QUE
COMPREDEN UN PRINCIPIO ACTIVO DE LA FAMILIA DE LAS BENZAMIDAS ASÍ
COMO POR LO MENOS UN PROMOTOR DE ABSORCION. "

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Composición farmacéutica para la administración oral, caracterizada porque comprende un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- 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 0-014726.

Fecha: 2 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo

Nº 382 obra el poder Nº 19670 conferido por SANOFI-

SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose Lloreda Camacho y/o Alfonso Lloreda

Camacho y/o Jose Antonio Lloreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Sí. ✓

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-03-02

EXPEDIENTE 0-014726

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 presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| 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., 2 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

47 46

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-14726

Concepto Técnico no 767 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/165

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., Mayo 22/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 767

EXPEDIENTE N° 0-14726

IPC A61K 31/165

Debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger una composición, esta debe caracterizarse por cada uno de los componentes que hacen parte de dicha composición y la concentración a la cual se encuentran estos componentes. Por este motivo, es necesario revisar y corregir la reivindicación 1; ya que de la forma en la cual se encuentra redactada es muy general y no permite precisar el alcance de la invención. Lo mismo ocurre con las reivindicaciones dependientes de esta.

Al corregir la reivindicación 1, se debe corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Santa Fe de Bogotá D.C., 22 de mayo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

4847

372
2000-05-22

48

EXPEDIENTE 0-014726

AUTO 0603

430
2000-06-08

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio Lloreda, 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, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

06 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 08 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA