

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-
4070 Basle, Suiza
Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza
Lugar de Constitución: Basle, Suiza
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

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

③
**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 17.159.681 TP 10.784

④
**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: Gabel, Rolf-Dieter; Wirl, Alexander; Preis, Walter y Neugebauer,
Gunter
Dirección: Kurpfalzring 98, 68723 Schwetzingen; Kurpfalzstrasse 14, 67259
Heuchelheim; 70 Mandelring, 67433 Neustadt y 93 Eisenacher Weg, 68309
Mannheim.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/03502 Fecha: 28-03-01
Publicación Internacional No. WO 01/74357 A1 Fecha: 11-10-01

⑥ **Título (54) "SOLUCIONES DISPERSAS MOLECULARES HIDROFILAS DE CARVEDILOL"**

⑦ **Clasificación Internacional (51) A61K 31/403**

⑧ **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EPO

(32) Fecha

3-04-00

(31) Número de Solicitud

00107093.7

⑨ **Comprobante de Pago No. 02 - 62.617 Fecha: 19-09-02**

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 15.256.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones.

11

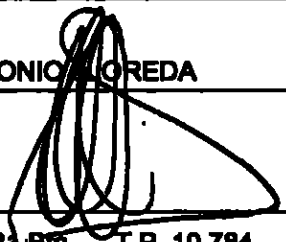
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA: 

C.C. 17.159.684 Bm. T.P. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02000279 00000000 Folios: 62
Fecha (MM): 2002-10-01 16:20:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 62,617
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036794	19/09/2002	13,453,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO 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. 15.256. . 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 LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/03502

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K31/403 A61K9/14 A61P9/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) WPI Dato, PAJ, EPO-Internacional, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	DE 198 16 036 A (ROCHE DIAGNOSTIC GMBH) 14 de Octubre de 1999 (1999-10-14) página 2, línea 59 – página 3, línea 23 página 4 – página 5; ejemplos 3-7	1-24
Y	WO 93 23022 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 25 de Noviembre de 1993 (1993-11-25) página 7 – página 8; ejemplo 4; reivindicación 1	1-5, 8-24
Y	DE 198 09 242 A (BASF AG) 9 de Septiembre de 1999 (1999-09-09) columna 7; ejemplo 3	6,7
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 13 de Agosto de 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 21/08/ 2001
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2260 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsímil No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Benz, K

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

50

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/03502

Documento de patente citados en el informe de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
DE	19816036	A	14-10-1999	AU	3522399 A	01-11-1999
				CN	1295472 T	16-05-2001
				WO	9952526 A	21-10-1999
				EP	1069896 A	24-01-2001
WO	9323022	A	25-11-1993	US	5281420 A	25-01-1994
				CA	2135603 A,C	25-11-1993
				EP	0641199 A	08-03-1995
				FI	945437 A	18-11-1994
				JP	10512845 T	08-12-1998
DE	19809242	A	09-09-1999	WO	9944588 A	10-09-1999
				EP	1059914 A	20-12-2000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/403 A61K9/14 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 16 036 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 14 October 1999 (1999-10-14) page 2, line 59 -page 3, line 23 page 4 -page 5: examples 3-7	1-24
Y	WO 93 23022 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 25 November 1993 (1993-11-25) page 7 -page 8; example 4 claim 1	1-5, 8-24
Y	DE 198 09 242 A (BASF AG) 9 September 1999 (1999-09-09) column 7; example 3	6, 7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document not published on or after the international filing date

"- " document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2001

Date of making of the international search report

21/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5516 Patentbus 2
12 - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 91 051 apo nl
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Internat Application No
PCT/EP 01/03502

70

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19816036 A	14-10-1999	AU 3522399 A CN 1295472 T WO 9952526 A EP 1069896 A	01-11-1999 16-05-2001 21-10-1999 24-01-2001
WO 9323022 A	25-11-1993	US 5281420 A CA 2135603 A,C EP 0641199 A FI 945437 A JP 10512845 T	25-01-1994 25-11-1993 08-03-1995 18-11-1994 08-12-1998
DE 19809242 A	09-09-1999	WO 9944588 A EP 1059914 A	10-09-1999 20-12-2000

78

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

11 de Octubre de 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/74357 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/403, 9/14, A61P 9/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/03502

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Marzo de 2001
(28.03.2001)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
00107093.7 3 de Abril de 2000 (03.04.2000) EP

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza (CH).

(72) Inventores: GABEL, Rolf-Dieter; Kurpfalzring 96, 68723 Schwetzingen (DE). WIRL, Alexander; Kurpfalzstrasse 14, 67259 Heuchelheim (DE). PREIS, Walter; 70 Mandelring, 67433 Neustadt (DE). NEUGEBAUER, Guenter; 93 Eisenacher Weg, 68309 Mannheim (DE).

(74) Agente: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recto de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

" SOLUCIONES DISPERSAS MOLECULARES HIDROFILAS DE CARVEDILOL "

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden carvedilol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, distribuida como una dispersión molecular en una concentración superior a 5% (p/p), como así también formas de administración farmacéuticas que comprenden dichas composiciones y su utilización para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca o angina de pecho.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/74357 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/403, 9/14, A61P 9/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/03502

(22) International Filing Date: 28 March 2001 (28.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00107093.7 3 April 2000 (03.04.2000) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: GABEL, Rolf-Dieter; Kurpfalzring 96, 68723 Schwetzingen (DE). WIRL, Alexander; Kurpfalzstrasse 14, 67259 Heuchelheim (DE). PREIS, Walter; 70 Mandelring, 67433 Neustadt (DE). NEUGEBAUER, Guenter; 93 Eisenacher Weg, 68309 Mannheim (DE).

(74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

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

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HYDROPHILIC MOLECULAR DISPERSE SOLUTIONS OF CARVEDILOL

(57) Abstract: The present invention is concerned with pharmaceutically acceptable compositions comprising carvedilol or a pharmaceutically acceptable salt thereof distributed as a molecular dispersion in a concentration above 5 % (w/wt.), as well as pharmaceutical administration forms comprising such compositions and their use for the treatment and/or prophylaxis of illnesses such as hypertension, cardiac insufficiency or angina pectoris.



WO 01/74357 A1

13
10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente CASO 20480	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/16)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/03502	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28/03/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/403		
Solicitante F. HOFFMANN-LAROCHE AG		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 06/10/2001	Fecha de terminación de este reporte 02.01.2002
Nombre y dirección de correo de Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Toulacis, C Teléfono No. +49 89 2399 8638

74
11

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-14 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-24 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

15
12

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐
toda la solicitud internacional.
- ☒
las reivindicaciones Nos. 22 con respecto a la aplicabilidad industrial.

porque:

- ☐
dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 30 (método de tratamiento) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
ver hoja anexa
- ☒
la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. 24 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐
las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-23
	No:	Reivindicaciones
Paso inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1-23
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-21, 23

16
13

Re Item III

No Establecimiento de opinión con respecto a la Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial

La reivindicación 22 se refiere a la materia-objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las condiciones de la Regla 67.1(iv)PCT. En consecuencia, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación Industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

La expresión de la reivindicación 24 "La Invención como se describió anteriormente" no define ninguna característica técnica y no es clara (Art. 6 PCT).

Re Item V

Declaración argumentada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soporten tales argumentos

(N) Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende **carvedilol** o una sal farmacéuticamente aceptable de éste distribuida como una dispersión molecular en una concentración por encima del 5% p/p, no es revelada en los documentos citados en el reporte de búsqueda.

Lo mismo aplica a los procesos para la producción de dicha composición (reivindicación 20) y su uso para la producción de medicamentos (reivindicación 23).

(IS) El objeto de la presente solicitud se fundamenta en mejorar la resorción de carvedilol, especialmente en el caso de administración oral y de aquí especialmente en las regiones bajas del intestino, usando agentes de la tecnología farmacéutica (página 2, último párrafo).

Dicho objeto ha sido alcanzado disolviendo carvedilol en ciertos adyuvantes seleccionados bajo condiciones específicas, en donde la distribución de carvedilol es una distribución molecular mantenida inclusive a temperatura ambiente. De este modo, se han obtenido formulaciones sólidas o del tipo cera -- también llamadas soluciones sólidas-- en las cuales el carvedilol está presente en dispersados moleculares; esto es, en forma amorfa (descripción; página 3, línea 36 a página 4 a línea 3, ejemplos 1-9).

El documento DE-A-19 816 036 (D1; estado de la técnica más cercano) revela formulaciones farmacéuticas con una alta rata de desintegración que contienen ingredientes activos difícilmente solubles, tales como por ejemplo carvedilol. Dichas preparaciones son producidas por formación de una suspensión acuosa del ingrediente activo difícilmente soluble y adyuvantes solubles en agua y la remoción de agua de la suspensión resultante para dar una preparación sólida. El tamaño de partícula promedio del agente activo en la preparación sólida es menor de 100 μm (D1; página 2, línea 67 a página 3, línea 3, ejemplos 3-7).

No hay ninguna sugerencia en D1 de que una distribución molecular (tamaño de partícula promedio menor de 1.0 μm) de carvedilol pueda ser obtenida en ciertos adyuvantes (soluciones no acuosas) en una concentración por encima de 5% p/p, y que dicha distribución molecular pueda conducir a una resorción mejorada de carvedilol en las regiones bajas del intestino.

(IA) La aplicación industrial de las reivindicaciones 1-21 y 23 está más allá de cualquier duda.

Para el análisis de la presente reivindicación 22 sobre el aspecto de si es aplicable, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de la PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las características añadidas en paréntesis en las reivindicaciones generalmente no son permisibles, dado que no es claro si dichas características son limitantes o no (Art. 6 PCT; Regla 6.2(b) PCT, Guías C-III, 4.11).

PCT

48
15

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CASE 20480	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/418)	
International application No. PCT/EP01/03502	International filing date (day/month/year) 28/03/2001	Priority date (day/month/year) 03/04/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/403		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☒ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06/10/2001	Date of completion of this report 02.01.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-60299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Telex 523656 apm d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Toulacis, C Telephone No. +49 89 2399 5633 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/03502

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-14 as originally filed

Claims, No.:

1-24 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/03502

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 22 with respect to industrial applicability.

because:

- ☐ the said International application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
 - ☒ the description, claims or drawings (*Indicate particular elements below*) or said claims Nos. 24 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-23
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-23
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-21, 23

21
18

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/03502

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:
see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 22 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

The wording of claim 24 "The invention as described above" does not define any technical feature and is unclear (Art. 6 PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- (N) A pharmaceutically acceptable composition comprising carvedilol or a pharmaceutically acceptable salt thereof distributed as a molecular dispersion in a concentration above 5% wt./wt., is not disclosed in the documents cited in the search report.

The same applies to the process for the production of said composition (claim 20) and its use for the production of medicaments (claim 23).

- (IS) The object of the present application lies in improving the resorption of carvedilol, especially in the case of peroral administration and here especially in the lower regions of the intestine, using agents in pharmaceutical technology (page 2, last paragraph).

Said object has been achieved by dissolving carvedilol in certain selected adjuvants under specific conditions, wherein the distribution of carvedilol is a molecular distribution being maintained even in room temperature. Thereby, there are obtained solid or wax-like formulations --so-called solid solutions-- in which carvedilol is present in molecular dispersed, i.e. in amorphous form (description; page 3, line 36 to page 4, line 3; examples 1-9).

21
20

Document DE-A-19 816 036 (D1; nearest prior art) discloses pharmaceutical preparations with high disintegration rate containing difficultly soluble active ingredients, such as e.g. carvedilol. Said preparations are produced by forming an aqueous suspension of the difficultly soluble active ingredient and water-soluble adjuvants in water and removing water from the resulting suspension to give a solid preparation. The average particle size of the active agent in the solid preparation is less than 100 μm (D1; page 2, line 67 to page 3, line 3, examples 3-7).

There is no suggestion in D1 that a molecular distribution (average particle size less than 1.0 μm) of carvedilol may be obtained in certain adjuvants (non-aqueous solutions) in a concentration above 5% wt./wt., and that said molecular distribution would lead to enhanced resorption of carvedilol in the lower regions of the intestine.

(IA) The industrial applicability of claims 1-21 and 23 is beyond any doubt.

For the assessment of the present claim 22 on the question whether it is applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The features added in parentheses in the claims are generally not permissible, since it is not clear whether said features are limiting or not (Art. 6 PCT; Rule 6.2(b) PCT; Guidelines C-III, 4.11).

SOLUCIONES DISPERSAS MOLECULARES HIDROFILAS DE CARVEDILOL

RESUMEN

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden carvedilol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, distribuida como una dispersión molecular en una concentración superior a 5% (p/p), como así también formas de administración farmacéuticas que comprenden dichas composiciones y su utilización para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca o angina de pecho.

La presente invención se relaciona con soluciones dispersas moleculares hidrófilas sólidas o semi-sólidas concentradas de carvedilol, y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formas de administración farmacéutica que comprenden dichas soluciones, como así también su utilización para el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

El carvedilol es un β -bloqueante no selectivo con un componente vasodilatante, que se origina por antagonismo a los α_1 -receptores adrenérgicos. Asimismo, el carvedilol tiene propiedades antioxidativas. El carvedilol (1-(4-carbazoliloxi)-3-[2-(2-metoxifenoxi)etilo-amino]-2-propanol) es el objeto de la Patente Europea N° 0004920 y se puede fabricar de acuerdo con el procedimiento allí descripto.

En la tecnología farmacéutica, las soluciones dispersas moleculares sólidas son un sub-grupo de dispersiones sólidas. En la literatura farmacéutica, se entiende por "dispersión sólida o semi-sólida", la distribución finamente dispersa, de uno o más sólidos, por ejemplo carvedilol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un portador inerte, igualmente sólido o semi-sólido. La sustancia activa puede estar presente en forma de dispersión molecular, es decir, distribuida monomolecularmente, como una verdadera solución sólida o en forma dispersa cristalina fina en una fase amorfa vítrea. No obstante, las mezclas eutécticas, es decir estructuras cristalinas de sustancias activas y adyuvantes,

en distribución extremadamente fina en proporciones de mixtura específicas, también se incluyen en este término general. Entre ellas, son posibles las formas de transición. EL material disperso comienza con la medida de átomos o moléculas y a partir e allí se puede extender a partículas que miden varios milímetros. Por consiguiente, el diámetro de una partícula promedio, sirve como una medida apropiada para la clasificación de sistemas de dispersión. En general, se hace la diferenciación entre sistemas de dispersión molecular, (soluciones $<1,0 \mu\text{m}$ sólidas o semi-sólidas), dispersión coloidal ($1-100 \mu\text{m}$) y dispersión gruesa ($<0,5 \mu\text{m}$).

Por lo tanto, se debe tener en cuenta que los límites de clasificación en algún punto han sido establecidos arbitrariamente, ya que las transiciones entre los sistemas individuales no se definen claramente. Las verdaderas soluciones sólidas se consideran, en el sentido físico estricto, sólo sistemas monofásicos que resultan en cristalización común de los componentes en la forma de cristales mezclados. Las combinaciones entre las distintas formas posibles de estado, frecuentemente resultan en la producción de dispersiones sólidas. El carácter dominante más fuerte se puede determinar por medio de un espectro de difracción de rayos X o termoanálisis diferencial.

Las sales "farmacéuticamente aceptables" de carvedilol incluyen sales de metal alcalino, tales como sales Na o K,

4

sales de metal alcalino-térreo, tales como sales Ca y Mg, como así también sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, como ser ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, o ácido toluenosulfónico, los cuales son no tóxicos para organismos vivientes.

En los valores pH en el rango farmacéuticamente relevante entre 1 y 8, la solubilidad de carvedilol en un medio acuoso se encuentra entre 1 mg y 100 mg por 100 ml (dependiendo del valor pH). Se encontró que esto es problemático especialmente en la formulación de formulaciones parenterales de alta concentración, como por ejemplo soluciones de inyección u otras formulaciones para la producción de formas de administración en pequeños volúmenes para administración ocular u oral.

En el caso de administración peroral de formulaciones de carvedilol de liberación rápida, ejemplo la formulación comercial, se logran cuotas de reabsorción de hasta 80%, siendo una parte considerable de carvedilol reabsorbida, muy rápidamente metabolizada.

En relación con las investigaciones sobre la reabsorción gastrointestinal de carvedilol, se ha establecido que la reabsorción de carvedilol se torna insatisfactoria durante el

curso del pasaje a través del tracto gastrointestinal y por ejemplo en el íleon y el colon, compone sólo una fracción de la reabsorción en el estómago. Se observó que esto es muy dificultoso, especialmente en el desarrollo de formas diferidas en las cuales debería tener lugar una liberación durante varias horas. La reabsorción más insatisfactoria, presumiblemente se debe absolutamente o por lo menos en parte, a la solubilidad decreciente de carvedilol con valores crecientes de pH. También se puede establecer una muy baja solubilidad en la región fuertemente ácida (aproximadamente pH 1-2).

Con el fin de mejorar la cuota de reabsorción, especialmente en las regiones más bajas del intestino, se han llevado a cabo investigaciones para adyuvantes y, respectivamente, formulaciones que son adecuadas para aumentar la solubilidad y/o velocidad de disolución de carvedilol.

Por consiguiente, el objetivo fundamental de la invención, consiste en la reabsorción de carvedilol, especialmente en el caso de administración peroral y aquí especialmente en las regiones más bajas del intestino, utilizando agentes disponibles en tecnología farmacéutica.

Comenzando por el hecho de que por una parte la solubilidad dependiente de pH y que por otra parte, la velocidad de la disolución de los cristales de carvedilol

representan el factor, o al menos un factor limitante para la reabsorción de carvedilol, la administración de carvedilol en forma disuelta, debe conducir a una reabsorción mejorada. Sin embargo, como se describió recientemente, la solubilidad de carvedilol en un medio acuoso es muy baja en el rango farmacéuticamente relevante, el uso de un medicamento terminado en la forma de una solución acuosa se excluye por razones prácticas.

Se han realizado intentos de proporcionar especialmente formulaciones perorales sólidas concentradas, en las cuales la sustancia activa está presente distribuida como dispersión molecular y en consecuencia se puede reabsorber más rápidamente.

Algunos ejemplos de dichas soluciones de dispersión molecular "sólidas" de medicamentos difícilmente solubles, denominados "soluciones sólidas", se conocen mediante la literatura. En consecuencia, por ejemplo, una solución super-saturada claramente puede producirse transitoriamente por la producción de co-precipitados de corticosteroides y polivinilpirrolidona (PVP) a partir de solventes orgánicos.

Las investigaciones han establecido que el carvedilol se puede disolver en soluciones de polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en solventes orgánicos tales como metilencloruro. Luego de remover el solvente, se obtienen, en consecuencia, soluciones sólidas de carvedilol

en PVP o, respectivamente, HMPC. La polivinilpirrolidona , la cual no está entrecruzada y posee un peso molecular de 8.000 a 630.000, preferentemente 25.000, puede utilizarse en las formulaciones.

No obstante, para aplicaciones industriales, existen formulaciones farmacéuticamente aceptables que se prefieren, producidas mientras se evita la utilización de solventes orgánicos.

Como una alternativa a los co-precipitados mencionados anteriormente, también se toman en cuenta las soluciones sólidas en la forma de los denominados "fundidos sólidos". Sin embargo, los experimentos con varios adyuvantes, que entran en consideración como una base para los mencionados fundidos, mostraron que con la "inclusión" de carvedilol en estos adyuvantes no se obtuvo un estado amorfo, es decir no se obtuvo distribución como una dispersión molecular luego de la solidificación de la solución, de forma que un estado amorfo logrado en todo o en parte se pudo mantener sólo por un período breve o que una solidificación suficientemente rápida del fundido no prevalezca.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que el carvedilol puede disolverse en ciertos adyuvantes seleccionados, bajo condiciones específicas, con la distribución de sustancia activa como una distribución molecular mantenida aún a temperatura ambiente." Por

consiguiente, se obtienen formulaciones sólidas o tipo cera - así denominadas soluciones sólidas - en las que el carvedilol está presente en forma de dispersión molecular, es decir, en forma amorfa.

Como ejemplos de estos adyuvantes se pueden nombrar especialmente adyuvantes que no son activos en superficie, tales como polietilenglicoles (PEG) o sustitutos del azúcar como así también tensioactivos no iónicos, como estearatos de polioxietileno, por ejemplo Myrj® 52, o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo Pluronic® F68.

El contenido de grupos de polioxietileno hidrófilo en los mencionados copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno preferentemente es de 70% a 90%. En una forma de realización especialmente preferible, la proporción de grupos polioxietileno hidrófilos a grupos polioxietileno hidrófobos es aproximadamente 80:20 y el peso molecular promedio preferentemente es aproximadamente 8.750.

Los esteratos de polioxietileno mencionados, poseen un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de 10 a 20, preferentemente de 14 a 20, especialmente de 16 a 18.

A partir de las series de sustitutos de azúcar, se ha encontrado particularmente adecuada la isomalta (isomaltulosa hidrogenada), por ejemplo Palatinit®. Palatinit® es una isomalta hidrogenada, formada de partes iguales de 1-O- α -D-glucopiranosil-D-manitol dihidrato.

Además, en relación con la presente invención, se han encontrado especialmente adecuados, los polietilenglicoles, con un peso molecular de 1.000 a 20.000, preferentemente 4.000 a 10.000, particularmente 6.000 a 8.000.

En una forma de realización preferible de la presente invención, el carvedilol es disuelto en un tensioactivo no iónico, preferentemente Pluronic® F68, o en un adyuvante que no es activo en superficie, preferentemente polietilenglicol 6.000.

En consecuencia, el carvedilol puede disolverse en polietilenglicol 6.000 que se funde a aproximadamente 70°C. De esta manera, se obtienen soluciones de alta concentración de carvedilol (hasta 500 mg/ml), estando el carvedilol presente distribuido como una dispersión molecular en la solución. Asimismo, se pueden incorporar otros aditivos, por ejemplo derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosas o hidroxipropilcelulosas, con el fin de controlar la proporción de liberación de sustancia activa. Además, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener dióxido de silicio altamente disperso como un agente anti-aglutinante.

Las soluciones sólidas concentradas farmacéuticamente aceptables, en las cuales el carvedilol está presente distribuido como una dispersión molecular, se pueden producir con los adyuvantes anteriormente mencionados.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden carvedilol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, distribuida como una dispersión molecular en una concentración superior a 5% (p/p).

Se entiende por una distribución como una dispersión molecular, una distribución monomolecular de la sustancia activa en un portador adecuado.

En una variante preferible de la forma de realización, el contenido de carvedilol en las composiciones de acuerdo con la invención es de 5% (p/p) a 60% (p/p), preferentemente 5% (p/p) a 50% (p/p), especialmente 10% (p/p) a 40% (p/p), con los detalles de % de peso relacionados al peso total de la composición (sustancia activa y adyuvante).

Las formulaciones de carvedilol que contienen tales soluciones sólidas de acuerdo con la invención, poseen una mejor reabsorción de sustancia activa y en consecuencia, una biodisponibilidad mejorada, en comparación con las formulaciones que contienen carvedilol cristalino, dado que la sustancia activa es reabsorbida más rápidamente en forma disuelta que en el estado cristalino.

La distribución de carvedilol como una distribución molecular en la base, es decir el tan llamado estado amorfo (en contraste con el estado cristalino usual), se puede detectar y, respectivamente, controlar por ejemplo, por medio

de difracción de rayos X y/o calorimetría de exploración diferencial (DSC).

Las soluciones que son sólidas a temperatura ambiente se prefieren especialmente. En una forma de realización preferible, los adyuvantes de acuerdo con la invención poseen una temperatura de fusión inferior a 120°C, especialmente una temperatura de fusión de 30°C a 80°C.

Los adyuvantes mencionados, pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más adyuvantes entre sí. Se prefiere especialmente la combinación de un adyuvante que no es activo en superficie, preferentemente polietilenglicol, con un tensioactivo no iónico, preferentemente un copolímero de polioxietileno-popolipropileno, por ejemplo Pluronic® F68.

Con estas mixturas adyuvantes se puede, por un lado, producir soluciones sólidas estables de carvedilol y por otra parte, la adición de sustancias activas en superficie puede acelerar la liberación de sustancia activa de las soluciones sólidas.

Se han encontrado especialmente adecuadas, las soluciones sólidas de carvedilol que contienen como adyuvantes polietilenglicol, preferentemente polietilenglicol 6.000, como así también 0,1% a 50%, preferentemente 0,1 a 10%, de copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo Pluronic® F68.

En una forma de realización particular de la presente invención, la proporción del adyuvante mencionado que no es activo en superficie, por ejemplo polietileno 6.000 al adyuvante activo en superficie, por ejemplo Pluronic® F68, está entre 1000:1 y 1:1, preferentemente entre 100:1 y 10:1.

Las soluciones sólidas de carvedilol de acuerdo con la invención y los medicamentos producidos a partir de allí, pueden contener otros aditivos como ser, aglutinantes, plastificantes, diluyentes, sustancias portadoras, agentes de deslizamiento, antiestáticos, antioxidantes, agentes de adsorción, agentes de separación, dispersantes, laca para grageas, despumadores, formadores de película, emulsionantes, diluyentes y cargas.

Los aditivos mencionados pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas, por ejemplo agua, azúcar, sales, ácidos, bases, alcoholes, compuestos orgánicos poliméricos y otros de la clase. Los aditivos preferibles son lactosa, sacarosa, tabletosa, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, distintas celulosas y celulosas substituidas tales como, metilhidroxipropilcelulosa, compuestos de celulosa poliméricos, dióxido de silicio altamente disperso, almidón de maíz, talco, distintos compuestos de polivinilpirrolidona polimérica, como así también alcoholes polivinílicos y sus derivados. Es un pre-requisito que todos los aditivos utilizados en la producción sean no tóxicos y

convenientemente no cambien la biodisponibilidad de la sustancia activa.

En una forma de realización preferible, las composiciones de acuerdo con la invención contienen carvedilol, polietilenglicol, copolímero polioxietileno-polioxipropileno, como así también dióxido de silicio altamente disperso. En una forma de realización especialmente preferible, las composiciones de acuerdo con la invención contienen 10-20% (p/p) de carvedilol, 65-85% (p/p) de polietilenglicol, 1-10% (p/p) de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y 0,1-10% (p/p) de dióxido de silicio altamente disperso, con los porcentajes relacionados con el peso total de las cuatro sustancias nombradas, independientemente de si hay o no adyuvantes adicionales presentes en la composición.

Cuando el fundido de carvedilol en los adyuvantes mencionados se deja solidificar a temperatura ambiente, entonces cualquier componente cristalino presente en el fundido puede conducir a una aceleración de la descristalización del carvedilol amorfo.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora, que una solidificación tan rápida como es posible, del fundido del adyuvante con la sustancia activa disuelta - preferentemente mediante solidificación por spray - conduce a soluciones sólidas particularmente estables. En suma, la rápida

"congelación" del estado de distribución de dispersión molecular del carvedilol facilita especialmente el mantenimiento del estado amorfo. Esto se aplica por ejemplo, también para la producción de soluciones sólidas a partir de soluciones que además de carvedilol contienen derivados de celulosa, especialmente hidroxipropilmetilcelulosas o hidroxipropilcelulosas, como una base para "soluciones sólidas", cuando la solución sólida ha sido producida a través de deshidratación por aspersion. Lo mismo se aplica para la deshidratación por aspersion de carvedilol y polivinilpirrolidona (PVP) provenientes de solventes.

En el caso de deshidratación por aspersion, el material a deshidratar se vaporiza como una solución o suspensión en el extremo superior de un amplio contenedor cilíndrico, a través de la colocación de un atomizador para originar vapor de gotitas. El vapor de gotitas resultante se mezcla con aire caliente (preferentemente $>100^{\circ}\text{C}$), o un gas inerte que es conducido hacia dentro del deshidratador alrededor de la zona de atomización. El vapor disolvente resultante es absorbido por el aire de secado y es transportado hacia afuera, y el polvo solidificado separado es removido del contenedor vía un separador.

En el caso de solidificación por spray, el material a solidificar se vaporiza como un fundido en el extremo superior de un amplio contenedor cilíndrico a través de la

colocación de un atomizador que se pueda calentar para originar vapor de gotitas. El vapor de gotitas resultante se mezcla con aire enfriado (preferentemente $<25^{\circ}\text{C}$), que es conducido hacia dentro del deshidratador alrededor de la zona de atomización. El calor de solidificación que se libera, es absorbido por el aire y transportado hacia afuera, y el polvo solidificado separado es removido del contenedor via un separador. Se consideran colocaciones de atomizador toberas de presión rotativas (que se pueden calentar), toberas neumáticas (toberas binarias/ternarias) o pulverizadores centrífugos.

Las soluciones sólidas de carvedilol pueden ser convenientemente utilizadas farmacéuticamente en distintos modos. En consecuencia, por ejemplo, tal carvedilol embebido distribuido como dispersión molecular, se puede procesar hacia formas de administración de rápida liberación, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas, granulados, pastillas, etc. con un cociente de reabsorción mejorado. Esto permite bajo ciertas circunstancias, una reducción de la dosificación en comparación con la liberación rápida convencional de medicamentos perorales que han sido producidos utilizando carvedilol cristalino.

Las soluciones sólidas de carvedilol también se pueden utilizar en especial convenientemente para la producción de

medicamentos con una característica de liberación modificada. Se entiende por una característica de liberación modificada, por ejemplo, una liberación de 95% luego de más de dos horas, preferentemente luego de 2 a 24 horas, o una liberación dependiente de pH en la cual el comienzo de la liberación se demora en tiempo. Por este motivo, las soluciones sólidas de carvedilol se pueden procesar con todos los medicamentos orales farmacéuticos convencionales con liberación modificada.

Ejemplos de medicamentos con una característica de liberación modificada son los comprimidos recubiertos con películas que son resistentes al jugo gástrico o formas diferidas, tales como matrices de hidrocoloide o medicamentos similares de los cuales la sustancia activa es liberada vía un proceso de erosión o difusión. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden procesarse para formulaciones con sustancia activa modificada liberada por la adición de otros adyuvantes o un revestimiento de película o por la incorporación en sistemas de liberación farmacéuticos convencionales. Por consiguiente, las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden incorporar, por ejemplo, en sistemas de matriz hidrocoloide, especialmente en aquellos basados en derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropimetilcelulosa, metilcelulosa o derivados de poliacrilato tales como por

ejemplo, Eudragit RL. Las matrices mencionadas pueden contener, adicionalmente o alternativamente, un formador de matriz hidrocoloide que se expande dependiendo del pH, como ser, por ejemplo, alginato de sodio o carboximetilcelulosa de sodio. Mediante la adición de dicho adyuvante, se puede lograr un objetivo de liberación que se determina individualmente. Por consiguiente, la utilización de soluciones sólidas de acuerdo con la invención, conduce a un mejoramiento apreciable en la reabsorción, en comparación con la sustancia activa cristalina.

En consecuencia, las soluciones de carvedilol sólidas solidificadas por spray de acuerdo con la invención, preferentemente aquellas que comprenden Pluronic® F68, polietilenglicol 6000, dióxido de silicio altamente disperso y carvedilol (preferentemente de acuerdo con el Ejemplo 4), pueden ser tableteadas, por ejemplo, por compresión directa, granulación y compactando junto con formadores de matriz hidrófilos que controlan la liberación, como ser hidroxipropilmetilcelulosas 2208 con una viscosidad promedio de aproximadamente 100 mPa·s (Methocel® K100LV-Premium) e hidroxipropilmetilcelulosas 2208 con una viscosidad promedio de aproximadamente 4000 mPa·s (Methocel® K4M-Premium), y con agentes de deslizamiento y anti-aglutinantes, como estearato de magnesio y celulosas microcristalinas (Avicel® PH102). Asimismo, los comprimidos se pueden cubrir con una laca

convencional, como Opadryl® II White Y-30-18037 y Opadryl Clear YS-1-7006.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, son adecuadas para la producción de formas de administración farmacéutica convencionales, preferentemente formas de administración oral, para el tratamiento y/o profilaxis de desórdenes cardíacos y circulatorios, tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca y angina de pecho.

La dosificación en la cual las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son administradas, depende de la edad y de los requerimientos de los pacientes y la ruta de administración. En general, se consideran las dosificaciones de aproximadamente 1 mg a 50 mg de carvedilol por día. Para esto, se utilizan las formulaciones con un contenido de sustancia activa de carvedilol de 1 mg a 50 mg.

La presente invención también se relaciona con un procedimiento para la producción de soluciones de carvedilol de dispersión molecular sólidas o semi-sólidas concentradas, que comprende el agregado de carvedilol con adyuvantes hidrófilos tales como polietilenglicol, y/o sustancias activas en superficie, tales como Pluronic® F 68. En una forma de realización preferible, la formulación entonces obtenida es posteriormente solidificada por spray.

Además, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades, como hipertensión,

insuficiencia cardíaca o angina de pecho, que comprende la administración de medicamentos que contienen las formulaciones farmacéuticas descriptas anteriormente.

Los siguientes Ejemplos tienen como objeto describir las formas de realización preferidas de la presente invención, sin limitar esto.

Ejemplo 1

Solución sólida de carvedilol:

Carvedilol	50,0 g
Polietilenglicol 6.000	250,0 g
Peso total:	300,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente.

Ejemplo 2

Solución sólida de carvedilol:

Carvedilol	50,0 g
Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno	250,0 g
Peso total:	300,0 g

El copolímero de polioxitileno-polioxipropileno se funde a 70°C. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente.

Ejemplo 3

Solución sólida de carvedilol:

Carvedilol	50,0 g
Coplímero de polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
Polietilenglicol 6.000	235,0 g
Peso total:	300,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. Posteriormente, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se agita dentro de la mezcla fundida mencionada anteriormente, se funde del mismo modo y la mezcla fundida es homogeneizada. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente.

Si se desea, las propiedades de procesamiento técnicas tales como, la fluidez de las soluciones sólidas, se pueden mejorar mediante la adición de otros adyuvantes, ver Ejemplo 4.

Ejemplo 4

Solución sólida de carvedilol:

Carvedilol	50,0 g
Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
 Polietilenglicol 6.000	 232,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	3,0 g
Peso total:	300,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. Posteriormente, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se agita dentro de la mezcla fundida mencionada anteriormente, se funde de igual modo y la mezcla fundida es homogeneizada. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente. La solución sólida de carvedilol es tratada con dióxido de silicio altamente disperso y mezclado

homogéneamente.

También, contenidos más altos de adyuvante activo en superficie, proporcionan embebimientos amorfos estables.

Ejemplo 5

Solución sólida de carvedilol:

Carvedilol	50,0 g
Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno	125,0 g
Polietilenglicol 6.000	125,0 g
Peso total:	300,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. Posteriormente, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se agita dentro de la mezcla mencionada anteriormente, se funde de igual modo y la mezcla fundida es homogeneizada. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente.

Ejemplo 6

Solución sólida de carvedilol:

Carvedilol	50,0 g
Isomalta	450,0 g
Peso total:	500,0 g

La isomalta se funde por arriba de su temperatura de fusión. Posteriormente, el carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente.

Ejemplo 7

Comprimidos de carvedilol de liberación rápida usando una solución sólida:

Carvedilol	50,0 g
Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
Polietilenglicol 6.000	232,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	3,0 g
Tabletosa	146,0 g
Carboximetilalmidón de sodio	15,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	4,0 g
Estearato de magnesio	10,0 g
Peso total:	475,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. Posteriormente, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se agita dentro de la mezcla fundida

mencionada anteriormente, se funde de igual modo y la mezcla fundida es homogeneizada. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente. La solución sólida de carvedilol es posteriormente tratada con dióxido de silicio altamente disperso y mezclada homogéneamente. La mixtura obtenida es tratada con tabletosa y mezclada. La fase exterior (lubricante, agente de circulación, agente de separación y diluyente) formada por carboximetilalmidón de sodio, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio, se agrega a la mixtura mencionada y se mezcla homogéneamente. La mixtura resultante es luego tableteada a formas farmacéuticas o vertida dentro de cápsulas en el modo usual, teniendo en cuenta el contenido de sustancia activa deseado.

Ejemplo 8

Comprimidos de carvedilol de liberación rápida:

Carvedilol	50,0 g
Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
Polietilenglicol 6.000	232,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	3,0 g

Tabletosa	146,0 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	240,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	4,0 g
Estearato de magnesio	10,0 g
Peso total:	700,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. Posteriormente, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se agita dentro de la mezcla fundida anteriormente mencionada, se funde de igual modo y la mezcla fundida es homogeneizada. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar rápidamente. La solución sólida de carvedilol es posteriormente tratada con dióxido de silicio altamente disperso y mezclada homogéneamente. La mixtura obtenida es tratada con tabletosa y mezclada. La fase exterior (lubricante, agente de circulación, agente separador y diluyente) formada por hidroxipropilmetilcelulosa 2208, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio, se agrega a la mixtura mencionada anteriormente y se mezcla homogéneamente. La mixtura resultante es luego tableteada a formas farmacéuticas o vertida dentro de

cápsulas en el modo usual, teniendo en cuenta el contenido de sustancia activa deseado.

Ejemplo 9

Comprimidos de carvedilol de liberación rápida:

Carvedilol	50,0 g
Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno	15,0 g
Polietilenglicol 6.000	232,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	3,0 g
Tabletosa	96,0 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	240,0 g
Alginato de sodio	50,0 g
Dióxido de silicio, altamente disperso	4,0 g
Estearato de magnesio	10,0 g
Peso total:	700,0 g

El polietilenglicol 6.000 se funde a 70°C. Posteriormente, el copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se agita dentro de la mezcla fundida mencionada anteriormente, se funde de igual modo y la mezcla fundida es homogeneizada. El carvedilol se agita dentro de la mezcla fundida resultante y se disuelve de manera homogénea. Luego, la mezcla fundida se solidifica por spray a la solución sólida de carvedilol. Alternativamente, la mezcla fundida se puede solidificar por medio de otros métodos, siempre y cuando la solidificación tenga lugar

rápidamente. La solución sólida de carvedilol es posteriormente tratada con dióxido de silicio altamente disperso y mezclada homogéneamente. La mixtura obtenida es tratada con tabletosa y mezclada. La fase exterior (lubricante, agente de circulación, agente de separación y diluyente) formada por alginato de sodio, dióxido de silicio altamente disperso y estearato de magnesio, se agrega a la mixtura mencionada anteriormente y se mezcla homogéneamente. La mixtura resultante es luego tableteada a formas farmacéuticas o vertida dentro de cápsulas en el modo usual, teniendo en cuenta el contenido de sustancia activa deseado.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende carvedilol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, distribuida como una dispersión molecular en una concentración superior a 5% (p/p).

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que es una solución sólida o semi-sólida.

3. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque uno o más adyuvantes que no son activos en superficie, se encuentran presentes.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque está presente polietilenglicol como el adyuvante que no es activo en superficie.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el polietilenglicol tiene un peso molecular de 1.000 a 20.000, preferentemente 4.000 a 10.000.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está presente un sustituto del azúcar como el adyuvante que no es activo en superficie.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque se encuentra isomalta como el sustituto de azúcar.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque se encuentran presentes uno o más tensioactivos no iónicos.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la solución contiene un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno como el tensioactivo no iónico.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, caracterizada porque la solución contiene un estearato de polioxietileno como el tensioactivo no iónico.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque la proporción de adyuvantes que no son activos en superficie a tensioactivos no iónicos es entre 1000:1 y 1:1, preferentemente entre 100:1 y 10:1.

12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la concentración de carvedilol es entre 5% (p/p) y 60% (p/p).

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la concentración de carvedilol es entre 10% (p/p) y 40% (p/p).

14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque está presente dióxido de silicio altamente disperso.

15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 14, que contiene 10-20% (p/p) de carvedilol, 65-85% (p/p) de polietilenglicol, 1-10% (p/p) de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno y 0,1-10% (p/p) de dióxido de silicio altamente disperso.

16. Una forma de administración farmacéuticamente aceptable que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. La forma de administración farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 16, que posee una liberación de sustancia activa modificada, con 95% de sustancia activa, liberada en 2 a 24 horas.

18. La forma de administración farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17, que es una forma de administración sólida.

19. La forma de administración farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 16 o 17, que es una forma de administración oral.

20. Un procedimiento para la producción de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, cuyo procedimiento comprende mezclar el carvedilol con un adyuvante que no es activo en superficie y/o un tensioactivo no iónico.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque la mezcla fundida resultante se solidifica mediante la solidificación por spray.

54
S)

22. La utilización de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca o angina de pecho.

23. La utilización de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca o angina de pecho.

Traducción oficial del idioma alemán no.: 29-149

Hoja 2:

Autenticación de una firma

Autentico la firma anterior puesta ante mí por el

señor Dr. Rolf-Dieter Gabel,

nacido el 18.03.1954,

domiciliado en Kurpfalzring 94,

68723 Schwetzingen

- a quien conozco personalmente -

Mannheim, el 27 de agosto de 2002

Notaría I Mannheim

(firmado) Dr. Schwenger, notario

1 UR 3071/2002

Costos en la segunda copia.

Hay un sello redondo de la notaría de Mannheim

Hoja 3:

Autenticación de una firma

Autentico la firma anterior puesta ante mí por el

señor Walter Prels, nacido el 29.11.1941,

domiciliado en Mandelring 70, 67433 Neustadt

- a quien conozco personalmente -

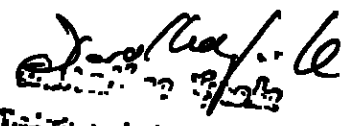
Mannheim, el 2 de septiembre de 2002

Notaría I Mannheim

(firmado) Dr. Schwenger, notario

1 UR 3133/2002

Costos en la segunda copia.


Traducción oficial del idioma alemán
Comunicada al Jefe de la Oficina
8024

Hay un sello redondo de la notaría de Mannheim

Hoja 4:

Autenticación de firmas

Autentico las firmas anteriores puestas ante mí por los señores

1. Günter Neugebauer, nacido el 09.12.1940,
domiciliado en Eisenacher Weg 93, 68309 Mannheim
 2. Alexander Wirt, nacido el 04.06.1949
domiciliado en Kurpfalzstrasse 14, 67259 Heuchelheim
- a quienes conozco personalmente -

Mannheim, el 4 de septiembre de 2002

Notaría I Mannheim

(firmado) Dr. Schwenger, notario

1 UR 3202/2002

Costos en la segunda copia.

Hay un sello redondo de la notaría de Mannheim

En el reverso: Hay un sello redondo de la notaría de Mannheim

Hoja 4:

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por el director notarial Dr. Arvid S c h w e n g e r
3. en su calidad de notario
4. está provisto con el timbre/sello de la notaría Mannheim

Confirmado

58

5. en 68149 Mannheim

6. el 9 de septiembre de 2002

7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Mannheim

8. bajo el no. E 910 a – 1041/2002

9. Sello:

10. Firma

Hay un sello redondo del Juzgado de (firmado) Zöbely, Presidente del
de Primera Instancia de Mannheim Juzgado de Primera Instancia.

Valor: € 7.500,00

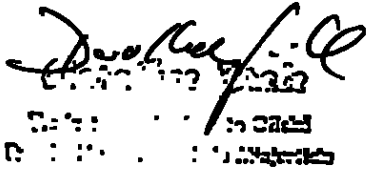
Derechos no. 1 a^{bb} del anexo de JVKostO § 45 KostO = € 12,00

Mannheim, el 09.09.2002

El funcionario de costos (firmado)

En el reverso: hay dos sellos redondos del Juzgado de Primera Instancia de
Mannheim

Es traducción fiel y completa del original


Dorothee Grote
Traductora e intérprete oficial

Dorothee Grote, traductora é intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
255698
D. Grote
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 SET 26 P 12:10
JEFE DE ASISTENTES
BOGOTÁ D.C.

ASSIGNMENTCESION

Be it hereby known that

Rolf-Dieter Gabel, pharmacist, a German citizen
96 Kurpfalzring, D-68723 Schwetzingen, Germany

Guenter Neugebauer, physician, a German citizen
93 Eisenacher Weg, D-68309 Mannheim, Germany

Walter Preis, chemical engineer, a German citizen
70 Mandelring, D-67433 Neustadt, Germany

Alexander Wirl, chemical engineer, a German citizen
14 Kurpfalzstrasse, D-67259 Heuchelheim, Germany

title holder(s) of the patent application(s) filed in

Europe

under Serial number(s)

00107093.7

of April 3, 2000

assign(s) and transfer(s) to

Conste por el presente que

Rolf-Dieter Gabel, farmacista, ciudadano
Aleman, 96 Kurpfalzring, D-68723 Schwetzingen,
Alemania.

Guenter Neugebauer, Fisico, ciudadano Aleman.
93 Eisenacher Weg, D-68309 Mannheim, Alemania.

Walter Preis Ingeniero quimico, ciudadano
aleman, 70 Mandelring D-67433 Neustadt,
Alemania.

Alexander Wirl, Ingeniero Quimico, ciudadano
Aleman, 14 Kurpfalzstrasse, D-67259 Heuchelheim,
Alemania.

titular(es) de la(s) solicitud(es) de patente
presentada(s)
en Europa

bajo el (los) No(s)

00107093.7

de 3 de Abril de 2000.

ceden y transfieren a favor de

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse

CH-4070 Basle (Switzerland)

all rights and actions resulting from the above-
mentioned application(s) as far as Colombia is
concerned, including the right to claim the priority of
the previous application(s).

todos los derechos y acciones emergentes de la(s)
referida(s) solicitud(es) en lo que se refiere a
Colombia, incluso el derecho de prevalerse de la
prioridad del depósito anterior.

Signed at

Firmado en

Date:

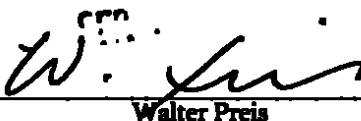
con fecha

27. JUL 2002


Rolf-Dieter Gabel

04 SEP. 2002


Guenter Neugebauer


Walter Preis

04 SEP. 2002


Alexander Wirl

Apostille required

57
86

Unterschriftbeglaubigung

Vorseitige, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Rolf-Dieter Gabel,

geb am. 18.03.1954,

wohnhaft Kurpfalzring 94,

68723 Schwetzingen

- persönlich bekannt -

beglaubige ich.

Mannheim, den 27. August 2002

Notariat I Mannheim

Dr. Schwenger

(Dr. Schwenger) Notar

1 UR 3071/2002

Kosten bei Zweitschrift



60
5

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige, vor mir vollzogene Unterschrift von
Herrn Walter Preis, geb. am. 29.11.1941,
wohnhaft Mandelring 70, 67433 Neustadt,
- persönlich bekannt -

beglaubige ich.

Mannheim, den 02. September 2002

Notariat I Mannheim

Dr. Schwenger
(Dr. Schwenger) Notar

1 UR 313/2002
Kosten bei Zweitschrift



61
58

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Günter Neugebauer, geb. am 09.12.1940,
wohnhaft Eisenacher Weg 93, 68309 Mannheim,
2. Herrn Alexander Wirl, geb. am 04.06.1949,
wohnhaft Kurpfalzstrasse 14, 67259 Heuchelheim,

- persönlich bekannt -

beglaubige ich.

Mannheim, den 04.09.2002

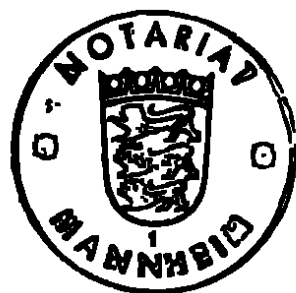
Notariat I Mannheim

Dr. Schwenger
(Dr. Schwenger) Notar

1 UR 3202 /2002

Kosten bei Zweitschrift





AP STILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Notariatsdirektor Dr. Arvid Schwenger

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des Notariats Mannheim

Bestätigt

5. In 68149 Mannheim

6. am 09.09.2002

7. durch den Präsidenten des Landgerichts Mannheim

8. unter Nr. E 910 a -1041 /2002 -

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift



Zöbele
Präsident des Landgerichts

Wert: 7.500,00 €

Gebühr Nr. 1 a^{bb}

der Anl. z. JVKostO

§ 45 KostO = 12,00 €

Mannheim, 09.09.2002

Der Kostenbeamte

*Corrado
Jalisp.*



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

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 []

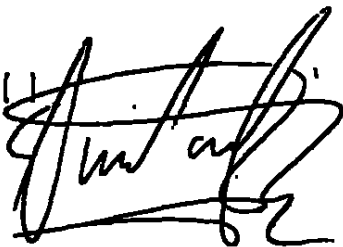
DISEÑO INDUSTRIAL []

- 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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 82866273 00000000 Folios: 62
Fecha (HH): 2002-10-01 16:20:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 373 FARE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Folio 84

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-88279
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/003502
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	953
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

09 JUL 2003

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

202051

531