

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Expediente número 02-079.427.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un cambio de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **ASTRAZENECA AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDÁ)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).
4. Anexo al presente acompaño fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, de:
 - (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad

108 105

ASTRAZENECA AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Sodertalje, Suecia.

- (b) Certificación Notarial expedida el 26 de Julio de 2004; y
- (c) Traducción Oficial No. 2004-08-09-397 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 250168 de 10 de Agosto de 2004.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

109 106
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, iniciar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
oposiciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
suan competentes, pudiendo transar, someter a
arbitros, desistir, perdonar, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuando dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

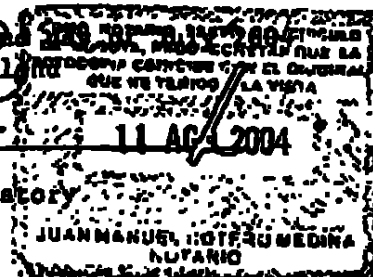
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, or the agents by any one of them
appointed, are especially empowered to represent us
before the administrative, judicial or police authorities
of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial
property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps for
the said end; to file petitions, declarations, claims,
recourses and withdrawals, to draw up specifications;
to file amendments, to limit the scope of applications
and registrations, file oppositions; file cancellations
total or partially waive registrations, to pay all
installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and additionally we authorize said
agents to act on our behalf, as complainants as well
as defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal
and, in short, with all such further powers as may be
required, and we hereby declare from now on as valid
and good all that said representatives and/or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and of any power of
attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES

Duly Authorized Signatory



46716

(ss)

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Västra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertälje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

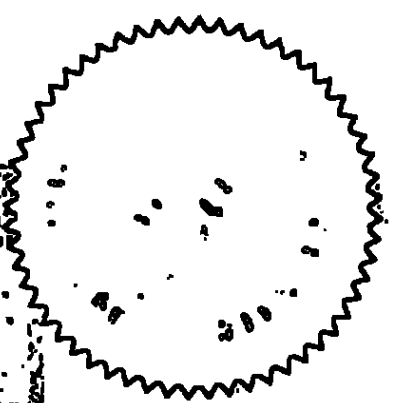
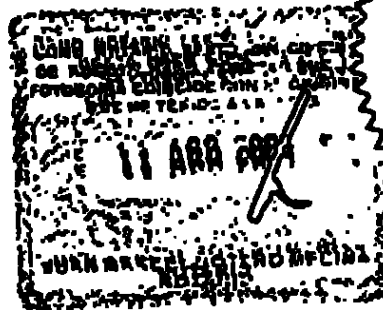
(ss)

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Västra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertälje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkes-Barre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haly Fitzgerald
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. In the name of The said Notary Public
en vertu du sceau/du nom de

Certified/Attesté
6 the/le 02 August 2004

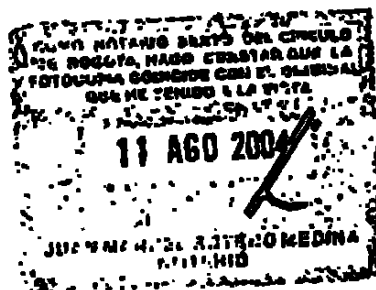
5. at London/Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/sus No G479981

9. Stamp:  10. Signature: R. M. Fitzgerald 

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only certifies that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



11 08

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucía
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARÍA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

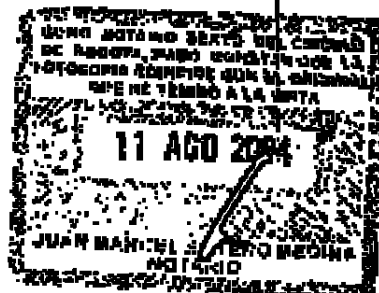
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmelaw, Cheshire, Inglaterra



MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO

112 109

APOSTILLA

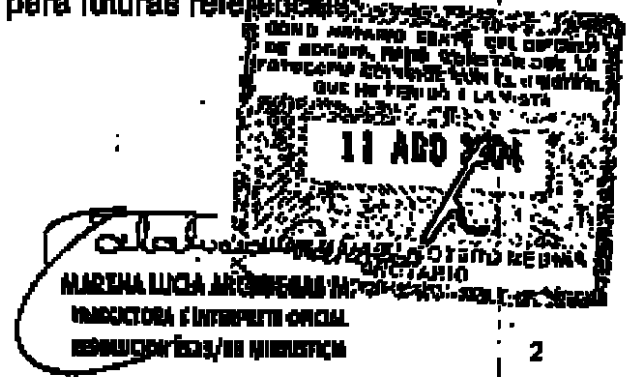
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Esta documento público
- 2. ha sido firmado por John Halg Erksardjian
- 3. actuando como Notario Público
- 4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

- 5. en Londres
- 6. el 2 de agosto del 2004
- 7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- 8. No. G479981
- 9. Timbre/Sello
- 10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



110

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 9/107	A2	(11) International Publication Number: WO 99/56727 (43) International Publication Date: 11 November 1999 (11.11.99)
(21) International Application Number: PCT/IE99/00031 (22) International Filing Date: 7 May 1999 (07.05.99) (20) Priority Data: 66/064,318 7 May 1998 (07.05.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): BLAN CORPORATION, PLC (US); Lincoln House, Lincoln Place, Dublin 2 (IE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): RAMMOOLA, Zubairul HAMEED; 143 Charlemont, Griffith Avenue, Dublin 9 (IE). CLARKE, Maile, Maile (IE); 70 Castleduff Court, Clonsilla, Dublin 15 (IE). (74) Agent: ANNE RYAN & CO.; 69 Northumberland Road, Balbriggan, Dublin 4 (IE).	(21) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CY, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GE, GN, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, VE, VN, YU, ZA, ZW, AND/or patent (CH, CH, KR, LS, MW, SD, SL, SE, TO, 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, LI, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG, TN). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(84) Title: SOLVENT/SOLVENT FREE MICROEMULSION AND EMULSION PRECONCENTRATE DRUG DELIVERY SYSTEMS		
(57) Abstract Self-emulsifying microemulsion or emulsion preconcentrate pharmaceutical compositions capable of forming an oil-in-water microemulsion or emulsion upon dilution with an aqueous solution are disclosed. The preconcentrate contains a therapeutically effective amount of a poorly water soluble therapeutic agent; a pharmaceutically effective amount of a low HLB oil component; and a surfactant system consisting essentially of at least one surfactant having an HLB of from about 10 to 20 and is substantially free or contains only minor amounts of a hydrophilic solvent system. Microemulsions or emulsions formed by diluting the self-emulsifying preconcentrate with an aqueous solution are also provided.		

therapeutic agent having relatively high amounts of both the oil component and the poorly water soluble therapeutic agent.

Disclosure of Invention

Surprisingly, it has been found that stable, self-emulsifying microemulsion or emulsion concentrates comprising a poorly water soluble drug can be formed from a two-component self-emulsifying system containing an oil component having an HLB ≤ 4 and a surfactant system containing one or more surfactants, each surfactant having an HLB from about 10 to 20. This two-component system eliminates or drastically reduces the need for substantial amounts of a hydrophilic solvent system, allowing for formulation of concentrates that are substantially free of a hydrophilic solvent system or contain only minor amounts of a hydrophilic solvent system. It was also found that the solubility of a poorly water soluble drug in the low HLB oil component allowed for formulation of concentrates containing relatively high quantities of the poorly water soluble drug. The self-emulsifying microemulsion and emulsion concentrates according to the present invention take the form of a poorly water soluble therapeutic agent substantially solubilized in a low HLB oil component that is capable of being self-emulsified by the surfactant system when the concentrate is diluted with an aqueous medium.

Thus, the present invention provides a self-emulsifying concentrate pharmaceutical composition suitable for administration to a mammal, particularly oral administration to a human, and capable of forming an oil-in-water microemulsion or emulsion upon dilution with an aqueous solution, comprising

- (a) a therapeutically effective amount of a poorly water soluble therapeutic agent;
- (b) a pharmaceutically effective amount of a low HLB oil component; and
- (c) a surfactant system consisting essentially of at least one surfactant having an HLB of from about 10 to 20, preferably 13-19, most preferably 15-18;

wherein the composition contains minor amounts or is substantially free of a hydrophilic solvent system. The present invention also provides

microemulsions or emulsions formed by diluting a self-emulsifying
preconcentrate with an aqueous solution.

- Because the compositions according to this invention are substantially
5 free or contain only minor amounts of a hydrophilic solvent system, the
disadvantages of the prior art systems given above are avoided.

- Preferred therapeutic agents include a cyclosporin, particularly
cyclosporin A, nifedipine or indomethacin and other Class 4 drugs. Preferred
low HLB oil components include Labrafil M1944CS; Labrafil M2125CS; and
10 fish oil or other omega-3 fatty acid oils. Preferred omega-3 fatty acid oils
include omega-3 free fatty acids, omega-3 fatty acid triglycerides and omega-
3 fatty acid ethyl esters, such as EPA, DHA, triglycerides of EPA, triglycerides
of DHA, ethyl esters of EPA, ethyl esters of DHA and mixtures thereof.

- When fish oil is employed in the compositions of the present invention,
15 it is preferable to use fish oil containing at least 50%, preferably at least 70%,
more preferably at least 80% omega-3 fatty acid oil to obtain a
pharmaceutically effective amount of an omega-3 fatty acid oil in a minimal
volume

Brief Description Of Drawings

- 20 Figure 1 shows a ternary phase diagram for the placebo system
described in Example 3 upon a 1 to 20 dilution of the preconcentrate with
water. The diagram plots the relative concentration of Labrasol (0 to 100%),
the concentration of the oil component Labrafil M1944CS (0 to 100%), and the
25 concentration of Cremophor RH40 (0 to 100%) for the placebo system. The
relative concentration of Labrasol increases from 0% at the lower right hand
margin of the diagram to 100% at the lower left corner; the relative
concentration of Cremophor RH40 increases from 0% at the baseline of the
diagram to 100% at the apex; and the relative concentration of Labrafil
30 M1944CS increases from 0% at the apex to 100% at the lower right hand
corner of the diagram. The shaded area identifies those compositions having
C1, C1/C2 or C2 clarity as the microemulsion region for a 1 to 20 dilution of
the preconcentrate with water;

116 113

Figure 2 shows a ternary phase diagram for the 100 mg CyA system described in Example 3 upon a 1 to 20 dilution of the preconcentrate with water. The diagram plots the relative concentration of Labrasol (0 to 100%), the concentration of Labrafil M1944CS (0 to 100%), and the concentration of Cremophor RH40 (0 to 100%) for compositions containing 100 mg CyA. The relative concentration of Labrasol increases from 0% at the lower right hand margin of the diagram to 100% at the lower left corner; the relative concentration of Cremophor RH40 increases from 0% at the baseline of the diagram to 100% at the apex; and the relative concentration of Labrafil M1944CS increases from 0% at the apex to 100% at the lower right hand corner of the diagram. The shaded area identifies those compositions having C1, C1/C2 or C2 clarity as the microemulsion region for a 1 to 20 dilution of the preconcentrate with water;

Figure 3 shows a pseudo-ternary phase diagram for the placebo system described in Example 13 upon a 1 to 20 dilution of the preconcentrate with water. The diagram plots the relative concentration of Labrasol (0 to 100%), the concentration of the omega-3 fatty acid oil K85TG (0 to 100%), and the concentration of Cremophor RH40:Tween 80 in a 2:1 ratio (0 to 100%) for the placebo system. The relative concentration of Labrasol increases from 0% at the lower right hand margin of the diagram to 100% at the lower left corner; the relative concentration of Cremophor RH40:Tween 80 in a 2:1 ratio increases from 0% at the baseline of the diagram to 100% at the apex; and the relative concentration of K85TG increases from 0% at the apex to 100% at the lower right hand corner of the diagram. The shaded area identifies those compositions having C1, C1/C2 or C2 clarity as the microemulsion region for a 1 to 20 dilution of the preconcentrate with water; and

Figure 4 shows a pseudo-ternary phase diagram for the 100 mg CyA system described in Example 13 upon a 1 to 20 dilution of the preconcentrate with water. The diagram plots the relative concentration of Labrasol (0 to 100%), the concentration of the omega-3 fatty acid oil K85TG (0 to 100%), and the concentration of Cremophor RH40:Tween 80 in a 2:1 ratio (0 to 100%) for compositions containing 100 mg CyA. The relative concentration of Labrasol increases from 0% at the lower right hand margin of the diagram to 100% at the lower left corner; the relative concentration of Cremophor

1 DHA, triglycerides thereof, ethyl esters thereof and mixtures thereof. The
omega-3 fatty acids or their esters, derivatives, precursors, salts and mixtures
thereof can be used either in their pure form or as a component of an oil such
as fish oil (otherwise known as marine oil), preferably highly purified fish oil
5 concentrates, or perilla oil or marine microalgae oil. Suitable fish oils are, for
example, those types which are recovered in substantial quantities from cold-
water fish, such as pilchard oil, menhaden oil, Peruvian fish oil, sardine oil,
salmon oil, herring oil, and mackerel oil. Preferably, the fish oil has a high
omega-3 fatty acid oil content, such as 50% or higher, more preferably, 70%
10 or higher, most preferably 80% or higher. Examples of suitable omega-3 fatty
acid oils include the following oils available from Croda Oleochemicals
(England): Incomomega TG3525 (35:25 EPA:DHA ratio; triglycerides),
Incomomega E5015 (50:15 EPA:DHA ratio; ethyl esters) and the following oils
available from Pronova Biocare (Sandefjord, Norway): EPAX8000FA,
15 EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE and
EPAX7010EE (further details listed in Table 1 herein). Preferred mixtures
include mixtures of fatty acid ethyl esters and fatty acids; fatty acid ethyl
esters and fatty acid triglycerides; fatty acids and fatty acid triglycerides; and
fatty acid esters, fatty acid triglycerides and fatty acids such as mixtures
20 containing K85EE and EPAX8000FA; EPAX5000TG and EPAX8000FA;
K85EE and EPAX5000TG; and K85EE, EPAX8000FA and EPAX5000TG.

As used herein, the term "therapeutic agent" means a poorly water
soluble drug having therapeutic use in a mammal, especially a human, or a
combination of such poorly water soluble drugs wherein the drug or
25 combination of drugs is insoluble in water or has an aqueous solubility of less
than about 1 part per 1000 parts of water by weight at 20°C.

The therapeutic agent can be selected from a variety of known types of
drugs including, but not limited to, analgesics, anti-allergic agents, anti-
fungal, anti-inflammatory agents, anti-arrhythmic agents, antibiotics,
10 anticoagulants, antidepressants, antidiabetic agents, anti-epilepsy agents,
antihypertensive agents, anti-gout agents, anti-malarials, anti-migraine
agents, antimuscarinic agents, antineoplastic agents, anti-protozoal agents,
anxiolytics, thyroids, anti-thyroids, antivirals, anoretics, bisphosphonates,
cardiac inotropic agents, cardiovascular agents, corticosteroids, diuretics,
35 dopaminergic agents, gastrointestinal agents, hemostatics, histamine receptor

118-115

-14-

The self-emulsifying microemulsion and emulsion concentrate and microemulsion and emulsion formulations according to the present invention may optionally include minor amounts of a hydrophilic solvent system to increase the shelf life or stability of the concentrates. Other additives, such as antioxidants or preservatives, may also be present. Examples include tocopherol, tocopherols excipient, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole or other antioxidants and preservatives listed in USP XXII, Pharmaceutical Ingredients.

The self-emulsifying concentrates and the microemulsions and emulsions of the present invention can be adapted for oral administration. Preferred oral dosage forms for the concentrates include hard and softgel capsules. Preformed microemulsions and emulsions are preferred oral dosage forms for the microemulsions and emulsions. The formulations according to the present invention can also be administered by other routes of administration, including topical administration or parenteral administration such as i.v. or i.p. administration.

The present invention provides for stable, self-emulsifying microemulsion or emulsion concentrates comprising a poorly water soluble drug formed from a two-component self-emulsifying system containing an oil component having an $HLB \leq 4$ and a surfactant system containing one or more surfactants, each surfactant having an HLB from about 10 to 20. This two-component system eliminates or drastically reduces the need for substantial amounts of a hydrophilic solvent system, allowing for formulation of concentrates that are substantially free of a hydrophilic solvent system or contain only minor amounts of a hydrophilic solvent system. Without being limited by any particular theory, it is believed that the combination of a highly lipophilic oil component and a surfactant system containing surfactants having an HLB from about 10 to 20, preferably 13-19, more preferably 15-18 (in the absence of oils or surfactants having an HLB from about 5 to 10) provides stable concentrate systems. These particular components allow formulation of concentrates that are substantially free of a hydrophilic solvent system or contain only minor amounts of a hydrophilic solvent system. It is believed that the solubilizing properties of the low HLB oil component in combination with surfactants having an HLB from about 10 to 20 allow for formulation of concentrates that are substantially free of hydrophilic solvent

systems at high oil content and thus should offer good solubilization of lipophilic drugs.

The following formulation was prepared and encapsulated in softgel capsules.

Formulation 1		
Component	% (wt) of placebo system	wt/capsule
<u>Oil Component:</u>		
Labrafil M1944CS	50%	550 mg
<u>Surfactant system:</u>		
Cremophor RH40 and Tween 80 (2:1)	40%	440 mg
Labrasol	10%	110 mg
<u>Therapeutic Agent:</u>		
Cyclosporin A		100 mg
		<u>1200 mg total</u>

5

**Example 6 – Labrafil M1944CS / Tween 80 / Cremophor RH40 / Labrasol /
Therapeutic Agents Indomethacin and Nifedipine**

Samples were prepared according to Example 1 for the oil component, Labrafil M1944CS, and a surfactant system comprising Cremophor RH40, Tween 80 and Labrasol. The ratio of Cremophor RH40 to Tween 80 was held constant at either 1:1, 1:2, 2:1 or 4:1 while the amounts of Labrasol, Labrafil and Cremophor RH40/Tween 80 were varied. Table 7 and 8 describe the clarity values upon 1 to 20, 1 to 50 and 1 to 100 dilution in deionized water at 37°C for the placebo systems. An extensive microemulsion region was observed in all cases up to an oil composition of 45% with a 1 to 20 dilution, resulting in either a C1 or a C1/C2 microemulsion. Further increasing the oil content to 50% resulted in a C3 or C2/C3 system at a Cremophor to Tween ratio of 1:2 and 1:1. Increasing the Cremophor to Tween ratio to 2:1 at a 50% oil content resulted in a C2 system. The influence of increasing the dilution factor from 1 in 20 to 1 in 50 and 1 in 100 was evaluated; these larger dilutions may better mimic conditions in the stomach following oral administration of microemulsion preconcentrates. In all cases, increased dilution resulted in the microemulsion remaining at the same clarity or reverting to a more transparent system than the 1 to 20 dilution.

20

120/117

CLAIMS: -

1. A self-emulsifying concentrate pharmaceutical composition capable of forming an oil-in-water microemulsion or emulsion upon dilution with an aqueous solution, comprising:
 - a) a therapeutically effective amount of a poorly water soluble therapeutic agent;
 - b) a pharmaceutically effective amount of a low HLB oil component; and
 - c) a surfactant system consisting essentially of at least one surfactant having an HLB of from about 10 to 20;wherein the composition contains minor amounts or is substantially free of a hydrophilic solvent system.
2. A composition according to Claim 1, wherein the composition is a microemulsion concentrate.
3. A composition according to Claim 1, wherein the composition is an emulsion concentrate.
4. A composition according to any preceding claim, wherein the composition is adapted for oral administration.
5. A composition according to any preceding claim, wherein the low HLB oil component is present in an amount ranging from 5 to 70% by weight.
6. A composition according to any preceding claim, wherein the therapeutic agent is selected from a cyclosporin, nifedipine and indomethacin.
7. A composition according to any preceding claim, wherein the low HLB oil component comprises a low HLB oil component selected from Labrafil M1944CS; Labrafil M2125CS; oleic acid; ethyl oleate; EPA, salts of EPA, DHA, salts of DHA, triglycerides of EPA, triglycerides of DHA, ethyl esters of EPA, ethyl esters of DHA and mixtures thereof.

antagonists, hypnotics, immunosuppressants, kidney protective agents, lipid regulating agents, muscle relaxants, neuroleptics, neurotropic agents, opioid agonists and antagonists, parasympathomimetics, protease inhibitors, prostaglandins, sedatives, sex hormones, stimulants, sympathomimetics, vasodilators and xanthins. The therapeutic agent may comprise a combination of poorly water-soluble drugs. Examples of therapeutic agents include nephrotoxic drugs such as cyclosporins and amphotericin B; indomethacin; nifedipine; cardiotoxic drugs such as amphotericin B and FK506; drugs with immunosuppressive effects or anti-inflammatory drugs such as drugs for treating rheumatology, arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease or demyelinating diseases including multiple sclerosis; anti-tumor drugs such as melphalan, chloromethine, extramustinephosphate, uramustine, ifosfamide, mannomustine, trifosfamide, streptozotocin, mitobronitol, methotrexate, fluorouracil, cytarabine, tegafur, idoxide, taxol, paclitaxel, daunomycin, daunorubicin, bleomycin, amphotericin; hyperlipidemia or hypercholesterolemia drugs such as fenofibrate; dioplar disease drugs; drugs which increase lipids and/or triglyceride levels; and drugs for treating Alzheimer's disease. Preferred therapeutic agents include Class 4 (low solubility, low permeability) drugs.

When the low HLB oil component is an omega-3 fatty acid oil, compositions according to this invention may also advantageously provide for an additive or synergistic therapeutic effect between the therapeutic agent and the omega-3 fatty acid oil or mediation of at least one negative side effect of the therapeutic agent by the omega-3 fatty acid oil. For instance, in addition to other beneficial co-administration effects, omega-3 fatty acid oil reduces the nephrotoxicity of cyclosporin when co-administered, allowing treatment with higher levels of cyclosporin and producing a greater clinical response at a given dose of cyclosporin.

As used herein, the term "a pharmaceutically effective amount of a low HLB oil component" means an amount effective to solubilize or substantially solubilize a therapeutically effective amount of the poorly water soluble therapeutic agent. As used herein, the term "substantially solubilize" in reference to the solubility of the poorly water soluble therapeutic agent in the low HLB oil component means the poorly water soluble therapeutic agent is soluble in the low HLB oil component oil or has a solubility of more than 1

PCT

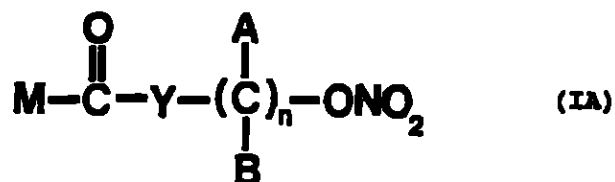
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 203/04, C07D 487/04, 209/28, A61K 31/40, 31/405, 31/21 // (C07D 487/04, 209/00, 209/00)		A1	(11) International Publication Number: WO 95/09831 (43) International Publication Date: 13 April 1995 (13.04.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/03182 (22) International Filing Date: 23 September 1994 (23.09.94) (30) Priority Dates: 930099.5 6 October 1993 (06.10.93) GB M94A000916 10 May 1994 (10.05.94) IT		(51) Designated States: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DE, FI, GB, HU, JP, KR, KP, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MQ, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).	
(71) Applicant (for all designated States except US): NICOX LIMITED (IR/IE); 17 Dame Street, Dublin 2 (IE). (72) Inventor: and (73) Inventor/Applicant (for US only): DEL. SOLDATO, Piero (IT/IT); Via E. Tedi, 22, I-20152 Monza (IT). (74) Agent: TRUFFANO, Roberto; Boverati Europa S.r.l., Piazza Bernini, 6, I-20133 Milano MI (IT).		Published With international search report.	
(54) Title: NITRIC ESTERS HAVING ANTI-INFLAMMATORY AND/OR ANALGESIC ACTIVITY AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION			
$\text{M}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}-(\overset{\text{A}}{\underset{\text{B}}{\text{C}}})_n-\text{ONO}_2 \quad (1A)$			
(57) Abstract The present invention refers to chiral esters of derivatives of propionic acid, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-3-methyl-3-indolylacetic acid, 3-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrazole(1,2-a)pyrrole-1-carboxylic acid, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, having general formula (1A), their pharmaceutical use and the process for their preparation.			

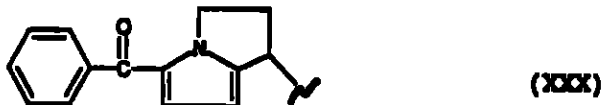
CLAIMS

1. Derivatives of propionic acid, 1-(p-chlorobenzoyl)
 -5- methoxy-2-methyl -3-indolylacetic acid, 5-benzoyl
 -1,2-dihidro -3H- pyrrolo[1,2-a]pyrrole -1-carboxylic
 5 acid, 6-methoxy -2-naphthylacetic acid, characterized
 in that they have the following general formula:



where:

- A and B are chosen among hydrogen, linear or branched,
 substituted or non substituted alkyl chains, M is
 15 chosen among:



12/121

where:

R_4 is chosen among chlorine, bromine, NHR_5 with R_5 hydrogen, linear or branched alkyl chain, A and B are chosen among hydrogen, linear or branched, substituted or non substituted alkyl chains, and n is comprised between 1 and 10, with ensuing production of the relevant monomeric esters or the relevant amides;

- Reaction of said monomeric esters or said amides with an halogenating compound such as PBr_3 or the like, with ensuing production of said monomeric esters or said amides, characterized by the presence of a terminal halogen group;

- Reaction of said monomeric esters or of said amides, characterized by the presence of a terminal halogen group with a nitrating agent such as $AgNO_3$ or the like, with ensuing production of nitric esters (IA).

17. Pharmaceutical compositions having anti-inflammatory activity characterized in that they comprise at least one nitric ester according to claim 1 as active constituent.

18. Pharmaceutical compositions having analgesic activity characterized in that they comprise at least one nitric ester according to claim 1 as active constituent.

122

~~125~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., Enero 17 de 2007

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	02 079 427
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	853
	Folios	0

Título de la solicitud: "Nuevo sistema emulsificante de liberación de fármacos"

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 29 - 48 y el capítulo reivindicatorio de los folios 49 - 51 de la solicitud en estudio.

Objeto de la invención

La solicitud se relaciona con una composición farmacéutica apropiada para administración oral, en forma de un pre-concentrado para emulsión, que comprende un compuesto de fórmula (I), uno ó más tensioactivos y opcionalmente un aceite o grasa semisólida; la cual forma *in situ* una emulsión aceite en agua luego del contacto con medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica de un principio activo lipófilo, apropiada para administración oral, en forma de un pre-concentrado para emulsión, que forme *in situ* una emulsión aceite en agua con los fluidos acuosos gastrointestinales; evitando así los inconvenientes de administrar la emulsión ya formada y que no requiera una fase lipofílica solubilizante adicional, ni un co-tensioactivo. Que se pueda encapsular.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un pre-concentrado para emulsión, que comprende un compuesto de fórmula (I), uno ó más tensioactivos y opcionalmente un aceite o grasa semisólida.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/113 A 61 K 31/19.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Suecia SE 0000774-0 de marzo 8 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiere;
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple".

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero el mencionar que la composición "forma *in situ* una emulsión aceite en agua luego del contacto con medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales", no la define ni caracteriza. Se recuerda que el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, en este caso por medio de los componentes que la conforman.

La invención no queda definida por el resultado a alcanzar (tal como formar *in situ* una emulsión aceite en agua luego del contacto con medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales), puesto que incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Debe hacerse la corrección necesaria.

Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

124

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hub se transcurrido el plazo previsto en el artículo 40°.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es marzo 8 de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 95 09831	Nitric esters having anti-inflammatory and/or analgesic activity and process for their preparation	Abr 13, 1995
D2	WO 99 58727	Solvent/co-solvent free microemulsion and emulsion concentrate drug delivery systems	Nov 11, 1999

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Comparando los elementos que caracterizan a la composición reivindicada, es decir:

- ♦ Que es apropiada para administración oral,
- ♦ Está en forma de un pre-concentrado para emulsión,
- ♦ comprende un compuesto de fórmula (I),
- ♦ uno ó más tensioactivos y
- ♦ opcionalmente un aceite o grasa semisólida;

Con los de D1, se observa que estos son comunes, excepto porque D1 no contiene el compuesto de fórmula (I). Pero sí contiene agentes terapéuticos lipofílicos poco solubles en agua (tales como analgésicos, antialérgicos, antifúngicos, antibióticos, antineoplásicos, corticosteroides), lo cual sugiere la sustitución por agentes terapéuticos lipofílicos poco solubles en agua tal como el analgésico de fórmula (I) de esta solicitud.

El problema técnico planteado es la necesidad de proporcionar una

128 125

composición farmacéutica de un principio activo lipófil , apropiada para administración oral, en forma de un pre-concentrado para emulsión, que forme *in situ* una emulsión aceite en agua con los fluidos acuosos gastrointestinales; evitando los inconvenientes de administrar la emulsión ya formada y que no requiera una fase lipofílica solubilizante adicional, ni un co-tensioactivo. Que se pueda encapsular.

Este problema, como se observa en las pág 7, 8 y 14 de D1, ya se había solucionado, porque allí también se presenta un pre-concentrado para emulsión que tiene un principio activo lipófilo, apropiado para administración oral, forma *in situ* una emulsión aceite en agua con los fluidos acuosos gastrointestinales, evita los inconvenientes de administrar la emulsión ya formada, no requiere una fase lipofílica solubilizante adicional, ni un co-tensioactivo y se puede encapsular.

De manera que no hay nivel inventivo.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo si presentara propiedades sorprendentes en comparación con el compuesto del estado del arte y resolviera un problema que no se hubiese resuelto en la técnica.

Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 95 09831	1 - 25	Nivel inventivo
D2	WO 99 56727	1 - 25	Nivel inventivo

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 26 ENE 2007.

CONCEPTO TÉCNICO No. 88	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------------	--

126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 2-79427

EDICTO No. 9617

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia prolija Resolución No. 14114 de 17-MAY-2007. Que el contenido de la parte resolutoria es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

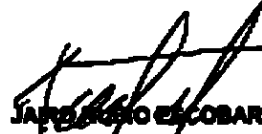
correspondiente a "NUEVO SISTEMA AUTO EMULSIFICANTE DE LIBERACION DE FARMACOS", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Llorada Ricaurto, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de AstraZeneca AIL, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a esa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **11.7 JUN 2007**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME AUGUSTO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8.00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 05-JUN-2007
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 9617

Este edicto se desliza hoy 20-JUN-2007 a las 4:30 p.m.