

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 079427 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02079427 00000000
Fecha (AMD): 2002-09-05 17:06:22
Trámite : 011 PCT PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 51

**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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O 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: Christina Holmberg y Britta Siekmann

Dirección: Astrazeneca R&D Södertälje, S-151 85, Södertälje y Sjögräsgatan
12, S-234 33 Lomma, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/SE01/00466Fecha: 6-03-01Publicación Internacional No. WO 01/66087 A1Fecha: 13-09-01

⑥

Título (54) **"NUEVO SISTEMA AUTO EMULSIFICANTE DE LIBERACION DE FARMACOS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/113**A61K31/19

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑨

SI ☒NO ☐

SE

8-03-00

0000774-0

Comprobante de Pago No. 2 + 1.232Fecha: 10-01-02

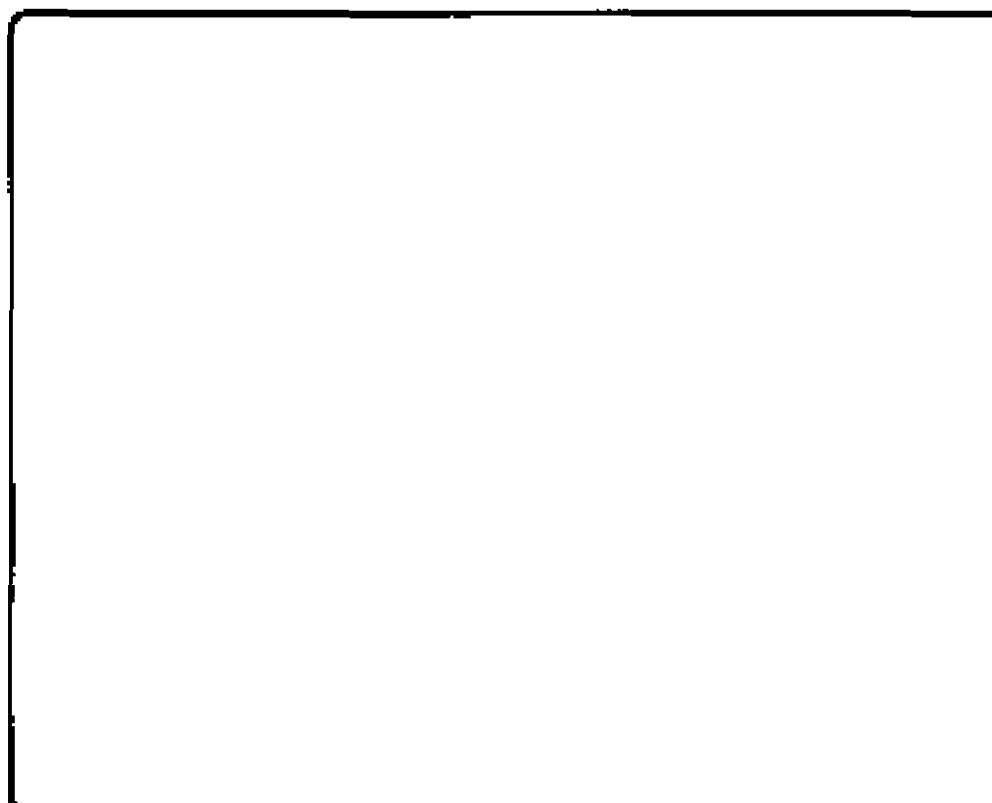
10

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.
- ☐ 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 MOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881-52 T.P. 10.704



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 2 - 1.232
ECNA : ENERO 10 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02079427 00000000 Folios: 51
Fecha (AMM): 2002-09-05 17:06:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

EPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			1222	10/01/2002	2,160,280.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81604	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81605	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81606	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81607	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81608	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81609	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81610	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81611	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81612	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81613	28/12/2001	356,640.00

***** CONCEPTO *****

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

ON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

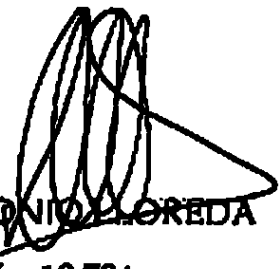
RESPONSABLE :

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 REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE 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 está presentando con esta solicitud. 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

4

TRADUCCION OFICIAL No. 135

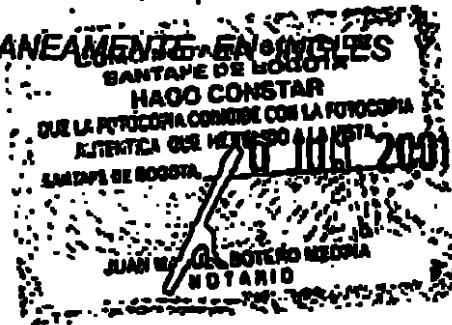
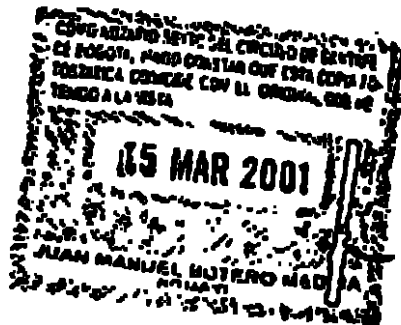
LEGALIZACION de un documento presentado simultáneamente en inglés y español. PODER de representación legal otorgado a JOSÉ LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA por AstraZeneca Aktlebolag.

Dado y firmado: marzo 23, 2000

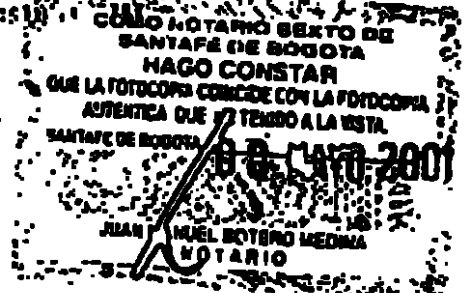
8
Firmado: Susan Margaret Evans
Director, Jefe de Marcas

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Firmado: (firma ilegible)
Notario Público



Klara
Klara Salazar de Abreu
TRADUCTORA DEL
DES MINISTERIO



REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D 617801

Fecha: mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

Quien actúa en su condición de J.B. Hodgson
Notario Público

Firmado por:

B. Amarteño

(firma ilegible)

Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth

COMO NOTARIO PUBLICO SEATO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 15 MAY 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de
Londres.

CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES,
EN ESPAÑOL.

Firmado: Jaime Lozada Perdomo
Cónsul General

Sello del Consulado General de Colombia en Londres

COMO NOTARIO PUBLICO SEATO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 15 MAR 2001
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO PUBLICO SEATO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 15 MAY 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES.

Firmado: JAIME LOZADA PERDOMO

Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SANTA FE DE BOGOTA

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular **JAIME LOZADA**, bajo el número **182199** el día junio 14, 2000.

(Firma ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES

Santafé de Bogotá, D.C.

CONO NOTARIO SEXTO DE
SANTA DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HAY EN MI OFICINA
DE BOGOTA.

20 JUN. 2000

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONFORME CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE SE TIENDE A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 08 MAYO 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

1. **LA LEY DE LA SALAMANCA DE XENES**
 2. **INDUCTORA OFICIAL**
 3. **RES. MINISTROS**

CERO NEGRO MARZO DEL SEGO. DE MARZO
 DE 2001. PUEDE CONSTAR QUE ESTE DIA
 TUBIERA CONOCER CON EL ORDEN QUE ME
 TENIO A LA PUNTA.

15 MAR 2001

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 LOS TARIAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
H. 4740.
Alfonso
ROSA FIBLA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SESPENSA
FALSIFICACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 JUN 19 17:06

JEFE DE CALIFICACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
 TELEPHONE 020-7637 6893 • TELEFAX 020-7637 6894
 E-MAIL: consuleco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, J. B. HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por R. AMARTEFIO, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, ASTRAZENECA AKTIEBOLAG, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertälje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, SUSAN MARGARET EVANS, en su calidad de Directora de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por J. B. HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

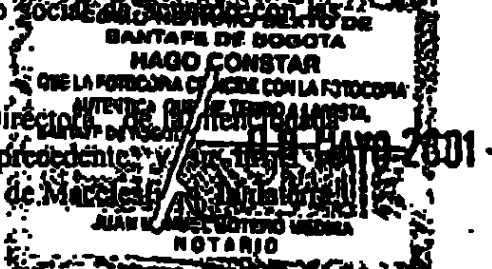
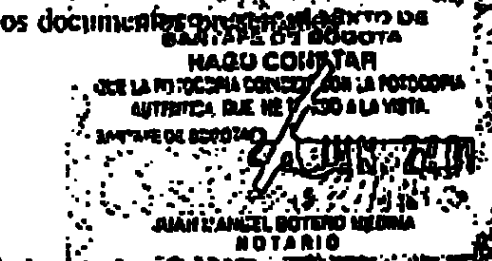
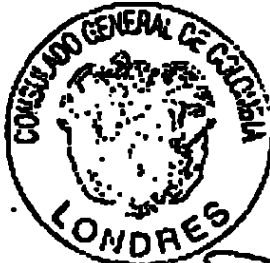
El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del Mayo de 2000.

Certificación No. 05/0681
 Derechos: US 106,00 CANCELADOS

[Signature]
 JAIMÉ BOZADA PERDOMO
 Cónsul General

IH



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 197199
 DOCUMENTO DESAPARECE EN EL
 LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TES
 2000 JUN 14 A 2
 EFE DE LEGALIZACION
 SANTAFE DE BOGOTA

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

con domicilio en

Södertälje, Suecia,

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-35, piso 6o., nuestras representantes legales y verdaderas en negocio, 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 JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, 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 ser ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abogar todos los impuestos y costas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llevar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, presentar los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervenciones como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, señalar árbitros, desistir, albir 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 JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, 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, así como para substituirlos presente.

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned, AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

at

Södertälje, Sweden,

have hereby appointed JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said city, Sixth Floor, our true and legal representatives in business, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them designated, especially empowered to represent us before the said authorities, judicial or police authorities of Colombia, all proceedings pertaining to industrial property, for which we hereby authorize them before the said authorities, to file petitions, declarations and administrative information; to make amendments, oppositions and appeals; 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 in case of opposition, to present the antecedents to the courts, we hereby authorize them to act on our behalf, as demandants or demandees, to select the competent judges, with full power to transact, to submit to arbitrators, to albid, to appeal, in short, with all such further powers as may be necessary, and we hereby declare from now on valid and good when the representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, 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, as well as to substitute them present.

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

SHE Evans
SHEAN MARGARET EVANS
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

A los días del mes de
compañía

a quien doy fe de conocer y me consta que es la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of 19 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

A los días del mes de
compañía

a quien doy fe de conocer y me consta que es la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of 19 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

Los días 23 de Marzo de 2000, compareció Susan Margaret Evans, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Director, José de Marcos de AstroZeneca Aktiebolag.

La compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia.

Está domiciliada en la ciudad de Sodertalje, Suecia.

La compañía es legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha determinado; 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 objeto de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en , 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, según cual de lo.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of
County of

On this 23 day of March of 2000, I, personally came SUSAN MARGARET EVANS 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

DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARK
of AstroZeneca

Aktiebolag, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at the City of Sodertalje, Sweden.

and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereto 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 read the articles of Incorporation of said Corporation, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true and correct.

9.

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

Notary Public
MAGO CONSTAN
15 MAR 2001
JUAN MANUEL NOTARIO MEDINA
B. Hadgton

15 MAR 2001
JUAN MANUEL NOTARIO MEDINA
B. Hadgton

Notary Public

Signed by: B. Ar...

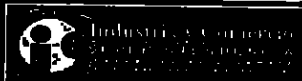
[Signature]

MAGO CONSTAN
15 MAR 2001
JUAN MANUEL NOTARIO MEDINA
B. Hadgton



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

9



F R M A T DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royani
Technologies S.A.
Integrated Content Management & CRM

10.

Expediente No		02079427.	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Patentabilidad Internacional No.
PCT/SE01/00466

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: A61K 9/113

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación impresa buscada (sistema de clasificación según los símbolos de clasificación)

IPC7: A61K

Documentación buscada fuera de documentación impresa hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados

SE, DK, FL NO clasica como las arriba nombradas

Base de datos electrónicas consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI DATOS, CILEM.ABS. DATOS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Clasif. de documentos, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Referencia a la reivindicación No.
A	WO 9508983 A1 (GATTEFOSSE S.A.), Abril 6 1995	1-30
A	WO 9509831 A1 (NICOX LIMITED), Abril 13 1995	1-30
A	WO 9956727 A2 (ELAN CORPORATION, PLC), Noviembre 11 1999 (11.11.99)	1-30

☐ En el apartado C se enumeran más documentos.

☒ En el Anexo se encuentran 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

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la novedad pero citado para entender el principio o teoría que sustentan la invención

'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'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

'L' documento que puede servir como sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otro elemento u otra razón especial (según se especifica)

'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

'U' documento que se refiere a una revelación oral, una exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Julio 27 de 2001

Julio 30 de 2001

Nombre y dirección de correo de ISA
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 Stocolmo
Facsimil No. 46 8 666 0286

Funcionario autorizado
Carolina Gómez Lagerlöf/BS
Teléfono No. 46 8 782 25 00

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE01/00466**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 29-30

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver hoja anexa

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieran investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE01/0046615
12

Las reivindicaciones 29-30 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia/métodos de diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal/Regla 39.1 (iv). No obstante, no ha ejecutado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

02/07/01

Solicitud Internacional No.

PCT/SE01/00466

Documento de patente citados en el informe de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación	
WO	9508983	A1	06/04/95	AT	152613	T	15/05/97
				DE	69403057	D,T	14/08/97
				EP	0670715	A,B	13/09/95
				ES	2101574	T	01/07/97
				FR	2710535	A,B	07/04/95
				US	6054130	A	25/04/00
WO	9509831	A1	13/04/95	AT	168986	T	15/05/98
				AU	678063	B	15/05/97
				AU	7809294	A	01/05/95
				BR	9407749	A	12/02/97
				CA	2173582	A	13/04/95
				DE	69412109	D,T	21/01/99
				DK	722434	T	16/11/98
				EP	0722434	A,B	24/07/96
				SE	0722434	T3	
				ES	2120070	T	16/10/98
				GB	2283238	A,B	03/05/95
				GB	9320599	D	00/00/00
				HK	1004916	A	00/00/00
				HU	74446	A	30/12/96
				HU	218923	B	28/12/00
				HU	9600874	D	00/00/
				JP	9503214	T	31/03/97
				KU	2136653	C	10/09/99
				SI	722434	T	00/00/00
				US	5700947	A	23/12/97
				US	5780495	A	14/07/98
				AT	164589	T	15/10/99
				AU	702662	B	25/02/99
				AU	2215695	A	29/11/95
				BR	9507634	A	23/09/97
				CA	2190087	A	16/11/95
				DE	69512232	D,T	24/02/00
				DK	739809	T	20/12/99
				EP	0759879	A,B	05/03/97
				SE	0759879	T3	
				ES	2139199	T	01/02/00
				GR	3032075	T	31/03/00
				HU	75961	A	28/05/97
				HU	9601107	D	00/00/00
				IL	113255	D	00/00/00
				IT	1269735	B	15/04/97
				IT	MI940916	D	00/00/00
				JP	9512798	T	22/12/97
				KU	2145595	C	20/02/00
				SI	759899	T	00/00/00
				US	5861426	A	19/01/99
				WO	9530641	A	16/11/95
WO	9956727	A2	11/11/99	AT	3843999	A	23/11/99
				EP	1075252	A	14/02/01
				US	5976063	A	02/11/99

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Julio 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT.

International application No.

PCT/SE 01/00466

160
42231-IPC
13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 9/113

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)

IPC7: A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

WPI DATA, 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.
A	WO 9508983 A1 (GATTEFOSSE S.A.), 6 April 1995 (06.04.95)	1-30
	--	
A	WO 9509831 A1 (NICOX LIMITED), 13 April 1995 (13.04.95)	1-30
	--	
A	WO 9956727 A2 (ELAN CORPORATION, PLC), 11 November 1999 (11.11.99)	1-30
	--	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

L documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as 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 cited documents, each 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

27 July 2001

Date of mailing of the international search report

30-07-2001

Name and mailing address of the ISA

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 03 86

Authorized officer

Carolina Gómez Lagerlöf/BS
Telephone No. +46 8 782 35 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT (2)
A2251-1P CO

In. international application No.
PCT/SE01/00466

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A 2251-1P CO

International application No
PCT/SE01/00466

④ 13

4

Claims 29-30 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A2251-AP 00

6

Information on patent family members

02/07/01

International application No.

PCT/SE 01/00466

Parent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9508983	A1	06/04/95	AT	152613 T	15/05/97
				DE	69403057 D,T	14/08/97
				EP	0670715 A,B	13/09/95
				ES	2101574 T	01/07/97
				FR	2710535 A,B	07/04/95
				US	6054136 A	25/04/00
WO	9509831	A1	13/04/95	AT	168986 T	15/08/98
				AU	678063 B	15/05/97
				AU	7809294 A	01/05/95
				BR	9407749 A	12/02/97
				CA	2173582 A	13/04/95
				DE	69412109 D,T	21/01/99
				DK	722434 T	16/11/98
				EP	0722434 A,B	24/07/96
				SE	0722434 T3	
				ES	2120070 T	16/10/98
				GB	2283238 A,B	03/05/95
				GB	9320599 D	00/00/00
				HK	1004916 A	00/00/00
				HU	74446 A	30/12/96
				HU	218923 B	28/12/00
				HU	9600874 D	00/00/00
				JP	9503214 T	31/03/97
				RU	2136653 C	10/09/99
				SI	722434 T	00/00/00
				US	5700947 A	23/12/97
				US	5780495 A	14/07/98
				AT	184589 T	15/10/99
				AU	702662 B	25/02/99
				AU	2215695 A	29/11/95
				BR	9507634 A	23/09/97
				CA	2190087 A	16/11/95
				DE	69512232 D,T	24/02/00
				DK	759899 T	20/12/99
				EP	0759899 A,B	05/03/97
				SE	0759899 T3	
				ES	2139199 T	01/02/00
				GR	3032078 T	31/03/00
				HU	75961 A	28/05/97
				HU	9603107 D	00/00/00
				IL	113255 D	00/00/00
				IT	1269735 B	15/04/97
				IT	MI940916 D	00/00/00
				JP	9512798 T	22/12/97
				RU	2145595 C	20/02/00
				SI	759899 T	00/00/00
				US	5861426 A	19/01/99
				WO	9530641 A	16/11/95
WO	9956727	A2	11/11/99	AU	3843999 A	23/11/99
				EP	1075252 A	14/02/01
				US	5976963 A	02/11/99

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

13 de Septiembre de 2001 (13.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/66087 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 9/113

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE01/00466

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Marzo de 2001
(06.03.2001)

(25) Idioma de registro: INGLÉS

(26) Idioma de Publicación: INGLÉS

(31) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, DZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EP, ES, FI, FR, GB, GR, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VX, YU, ZA, ZW.

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

(30) Información de Prioridad:
0000774-0 8 de Marzo de 2000 (08.03.2000) SE

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SR]; S-151 85 Södertälje (SE).

Publicados
con reporte de búsqueda internacional
antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y se publican de nuevo en el caso de
necesario de modificaciones

(72) Inventores: y

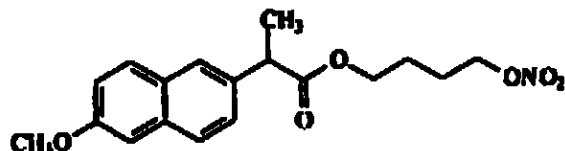
(73) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): Christina Flomberg [SE/SE]; Astrazeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). Britta Sjöström [DE/SE]; Söptings- 12, S-234 33 Lomma (SE).

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

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
ASTRAZENECA AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(54) Título:

"NUEVO SISTEMA AUTO EMULSIFICANTE DE LIBERACION DE FARMACOS"



(I)

(57) Resumen: La presente invención reivindica y revela una composición farmacéutica adecuada para administración oral, en la forma de un pre-concentrado para emulsión, que comprende:

- (i) un compuesto de fórmula (I);
- (ii) una o más tensioactivos;
- (iii) opcionalmente un aceite o grasa emulsificable;

en donde dicha composición forma in situ una emulsión aceite en agua (uego del contacto con medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales. La composición puede además incluir opcionalmente uno o más alcoholes de cadena corta. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento del dolor e inflamación.

1.7b 19
A 2751-1860
016

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
3, rue de la Harpe, 1201 Genève, Suisse
P.O. Box 6809, 1211 Genève, Suisse
P.O. Box 17, 2210 Lausanne, Suisse

(43) International Publication Date
13 September 2001 (13.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/66087 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/113

(21) International Application Number: PC17SE01/00466

(22) International Filing Date: 6 March 2001 (06.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0000774-0 8 March 2000 (08.03.2000) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicants (for US only): HOLMBERG,
Christina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151
85 Södertälje (SE). STECKMANN, Britta [DE/SE]; Sjö-
gallsgatan 12, S-234 33 Lomma (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, 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,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TH, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, 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:

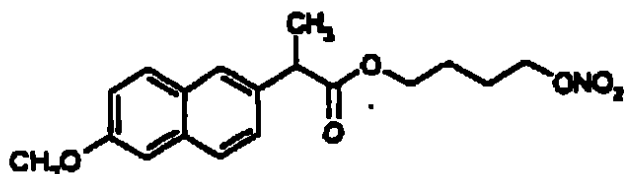
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

WO 01/66087 A1

WO 01/66087 A1

(54) Title: NEW SELF EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM



(57) Abstract: The present invention claims and discloses a pharmaceutical composition suitable for oral administration, in form of an emulsion pre-concentrate, comprising (i) a compound of formula (I); (ii) one or more surfactants; (iii) optionally an oil or semi-solid fat; said composition forming an

in-situ oil-in-water emulsion upon contact with aqueous media such as gastrointestinal fluids. The composition may optionally also comprise one or more short-chain alcohols. The pharmaceutical composition is useful in the treatment of pain and inflammation.

20
17

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes A2251-1 WO	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/SE01/00466	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/03/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/03/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC, A61K 9/113

Solicitante ASTRAZENECA AB

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>4</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Esta 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) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas 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 26.09.2001	Fecha de terminación de este reporte 11.04.2002
Nombre y dirección de correo de IPEA/SE Patente-och Registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimil No. 08-667 72 888	Funcionario autorizado Carolina Gómez Lagerlöf/BS Teléfono 08-782 2300

21
18

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☐ la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron
páginas _____, presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____, como originalmente se presentaron
páginas _____, según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
páginas _____, presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

páginas _____, como originalmente se presentaron
páginas _____, presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas _____, como originalmente se presentaron
páginas _____, presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____

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

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

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, página/fig _____

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

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este informe.

72
19

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SIBI/00466

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

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 29-30

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 29-30 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

Ver regla PCT 67.1. (iv): Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de cirugía o terapia, así como

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. _____

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 falta 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.

2/3
20

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE01/00466

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	NO
Paso inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Durante la búsqueda se encontraron los siguientes documentos:

A WO 9508983

B WO 9509831

C WO 9956727

El documento A revela una composición que forma una microemulsión al entrar en contacto con fluidos biológicos.

El documento B se relaciona con el ingrediente activo reivindicado pero no en la forma de una emulsión preconcentrada.

El documento C revela una emulsión preconcentrada capaz de formar una emulsión aceite en agua al diluirse con una solución acuosa.

El documento muestra el estado general de la técnica.

Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-28 cumplen con los requisitos de novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial;

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference A2251-1 WO	WITH FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPC/EA-41a)	
International application No. PCT/SE01/00466	International filing date (day/month/year) 06.03.2001	Priority date (day/month/year) 05.03.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and UIC: A61K 9/111		
Applicant: AstraZeneca AB et al		

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 4 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 507 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 26.09.2001	Date of completion of this report 11.04.2002
Name and mailing address of the IPHA/SE Excent- och registreringsavdel. Box 5625 S-102 12 STOCKHOLM Facsimile No 08-667 72 83 Form PCT/IPC/EA-41a (cover sheet) (January 1998)	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/BS Telephone No. 08-782 25 00

Telex
17576
ZKROFFS-S

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00466

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19.
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

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

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences 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, sheet(s) _____

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, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* 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 annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70, 16 and 70.17).

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/SE01/C0466

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. 29-30

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 29-30
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ 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 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.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00466

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)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

During the search the following documents were found:

A WO 9508983

B WO 9509831

C WO 9956727

Document A discloses a composition that forms a microemulsion when in contact with biological fluids.

Document B relates to the claimed active ingredient but not in form of an emulsion pre-concentrate.

Document C discloses an emulsion pre-concentrate capable of forming an oil-in-water emulsion upon dilution with an aqueous solution.

The documents show the general state of the art.

Thus, claims 1-28 are considered to fulfil the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability.

NUEVO SISTEMA AUTO-EMULSIFICANTE DE LIBERACION DE FARMACOS

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención reivindica y revela una composición farmacéutica adecuada para administración oral, en la forma de un pre-concentrado para emulsión, que comprende:

- (i) un compuesto de fórmula (I);
- (ii) una o más tensioactivos;
- (iii) opcionalmente un aceite o grasa semisólido;

en donde dicha composición forma in situ una emulsión aceite en agua luego del contacto con medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales. La composición puede además incluir opcionalmente uno o más alcoholes de cadena corta. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento del dolor e inflamación.

29
26

NUEVO SISTEMA AUTO-EMULSIFICANTE DE LIBERACION DE FARMACOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica en forma de un pre-concentrado para emulsión, una forma de dosificación unitaria que comprende dicha composición, su uso en terapia así como también un proceso para su preparación.

Antecedentes de la Invención y Estado Anterior de la Técnica

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas, comúnmente abreviadas NSAIDs (AINEs, en español), son drogas bien conocidas para el tratamiento del dolor y la inflamación. Una de las principales desventajas de las NSAIDs es que producen severos efectos secundarios gastrointestinales. Los pacientes sometidos a tratamiento con NSAIDs durante un prolongado período de tiempo, como por ejemplo con naproxen, suelen experimentar problemas con los efectos secundarios gastrointestinales, principalmente estomacales.

Se ha encontrado recientemente que los compuestos NSAID que liberan óxido de nitrógeno (en adelante NSAIDs liberadoras de NO) exhiben un perfil de efectos secundarios mejorado (véase v.g., WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 y WO 95/30641).

Las NSAIDs liberadoras de NO son compuestos lipofílicos con pobre solubilidad en medio acuoso. Tales compuestos pueden clasificarse en la clase 2 de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica (Biopharmaceutical Classification System) propuesto por Amidon et al. (*Pharm. Res.* 12 (1995) pp. 413-420). Las drogas de esta clase se caracterizan por su baja solubilidad en agua, sin embargo, poseen una permeabilidad razonablemente buena. Un problema biofarmacéutico con estos compuestos es que su absorción desde el tracto gastrointestinal (GIT, sigla en inglés) puede ser limitada por la tasa de disolución, dando como resultado una pobre biodisponibilidad luego de su administración oral.

30
21

La patente mundial WO 95/08983 revela una composición auto-emulsificante para administración oral la cual forma una microemulsión *in situ* cuando entra en contacto con los fluidos biológicos. Esta composición puede catalogarse como un sistema auto-microemulsificante de liberación de fármacos (SMEDDS, siglas en inglés de self-microemulsifying drug delivery system), sistema que comprende por lo menos:

- un compuesto activo,
- una fase lipofílica compuesta por una mezcla de glicéridos y ésteres de ácidos grasos,
- un agente tensioactivo (surfactante),
- un co-tensioactivo, y
- una fase hidrofílica la cual se logra después de la ingestión gracias al líquido fisiológico presente en el medio digestivo.

La presente invención se diferencia en varios aspectos de la patente WO 95/08983 y de otros sistemas SMEDDS. Mientras que las composiciones reveladas en la patente WO 95/08983 forman una microemulsión *in situ*, las composiciones de la presente invención forman una emulsión. El SMEDDS de la WO 95/08983 exige la presencia de una fase lipofílica para solubilizar el compuesto activo. Tal fase lipofílica solubilizante no se requiere en la presente invención debido a que el compuesto activo, la NSAID liberadora de NO, es capaz por sí sola de constituir la fase oleosa de la emulsión *in situ*. Las composiciones de la WO 95/08983 comprenden, *inter alia*, un co-tensioactivo además de un agente tensioactivo. La presencia de un co-tensioactivo no es necesaria en las composiciones de la presente invención, reduciendo así la preocupación toxicológica a un mínimo.

La patente EP 274 870 revela una composición farmacéutica que comprende una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID) y un tensioactivo, composición la cual tiene la capacidad de formar micelas que contienen la NSAID luego de su administración oral. Se ha encontrado que tales micelas representan una forma particularmente apropiada de administrar NSAIDs por vía oral, aliviando sus efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal (GIT). Las micelas son agregados en los cuales las moléculas de tensioactivo se ordenan generalmente en una estructura esferoidal en donde la región hidrofóbica se sitúa en el centro protegido,

dentro de una solución acuosa, del agua por un manto de regiones hidrofílicas exteriores. La droga usualmente es solubilizada en el tensioactivo. Las micelas contrastan, en términos de su estructura, con las emulsiones formadas por las composiciones de la presente invención. Mientras que las micelas son sistemas monofásicos termodinámicamente estables (según la ley de fases de Gibbs), en los cuales los agregados usualmente tienen un diámetro de aproximadamente dos longitudes de la molécula de tensioactivo que los forma, v.g. del orden de diez a cientos de Angstroms (Å), las emulsiones son agregados mucho más grandes, con diámetros del orden de nanómetros a micrómetros, agregados conformados por un núcleo oleoso el cual va rodeado por una o varias capas de tensioactivo. Las emulsiones son generalmente sistemas de dos fases, y son termodinámicamente inestables (aunque pueden ser cinéticamente estables). Otra diferencia importante entre las composiciones de la EP 274 870 y las de la presente invención es la naturaleza del compuesto activo. Mientras que las NSAIDs son polvos cristalinos por naturaleza, los NSAIDs liberadores de NO, ó las mezclas de NSAIDs liberadores de NO, usadas en la presente invención, se encuentran en forma de aceite o de un semisólido de ablandamiento por el calor (termoablandable). Más aún, las micelas usualmente requieren una proporción droga : tensioactivo mucho más alta en comparación con la relación aceite : tensioactivo requerida para formar una emulsión.

Una de las características exclusivas de las NSAIDs liberadoras de NO es que muchos de estos compuestos son aceites o semisólidos termoablandables, prácticamente insolubles en agua. Con las NSAIDs liberadoras de NO que requieren dosis altas, v.g., cuando la dosis es superior a aprox. 350 mg, resulta difícil formular una tableta de tamaño razonable dado el gran volumen o cantidad de aceite o de semisólido a utilizar. Las NSAIDs liberadoras de NO lipofílicas pueden, sin embargo, formularse a manera de emulsiones aceite en agua -en donde el compuesto constituye, o forma parte de la fase oleosa emulsificada en agua- a través del uso de uno o más tensioactivos.

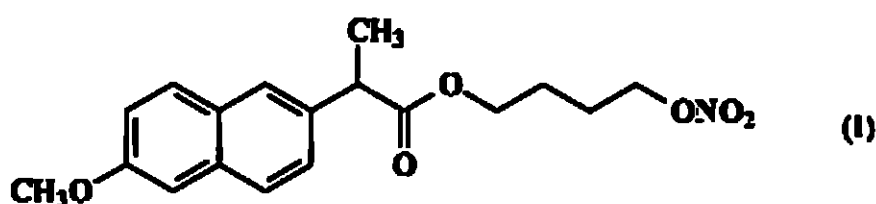
En los estudios farmacocinéticos realizados en animales, se ha encontrado sorprendentemente que tales emulsiones aceite en agua de NSAIDs liberadoras de NO, exhiben una biodisponibilidad mucho mejor en comparación con la sustancia

no emulsificada. Un problema de las emulsiones es, sin embargo, que son termodinámicamente inestables y tienen una pobre estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo, debido a que generalmente tienden a desarrollar coalescencia, cremado/sedimentación o se presenta separación de fases. Además, no representan de por sí una forma de dosificación conveniente para la administración oral, en razón a que con frecuencia se requieren grandes volúmenes para incorporar una dosis, y su sabor amargo o jabonoso poco agradable puede constituir un problema importante. Entre otras cosas, no es posible efectuar el llenado de emulsiones aceite en agua en cápsulas de gelatina debido a que el alto contenido de agua de la emulsión es incompatible con el casquillo de la cápsula y podría disolverlo.

Descripción de la invención

Los problemas antes mencionados se han resuelto ahora gracias al suministro de un novedoso sistema auto-emulsificante de liberación de fármacos (Self Emulsifying Drug Delivery System), comúnmente conocido como SEDDS, apropiado para la administración oral. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica apropiada para la administración oral, en forma de un pre-concentrado para emulsión, que comprende:

- (i) un compuesto de fórmula (I);



- (ii) uno o más tensioactivos;

- (iii) opcionalmente un aceite ó grasa semisólida,

en donde dicha composición forma *in situ* una emulsión aceite en agua luego del contacto con medios acuosos tales como los fluidos gastrointestinales.

La composición acorde con la presente invención puede opcionalmente comprender además uno o más alcoholes de cadena corta.

La composición formará *in situ* una emulsión aceite en agua compuesta por pequeñas gotas con un tamaño entre nanómetros y micrómetros luego del contacto con los fluidos gastrointestinales, gotas que están constituidas por un compuesto de fórmula (I) que forma el núcleo de la gota que se encuentra cubierto por una o varias capas de tensioactivo. La emulsión aceite en agua formada *in situ* proporcionará una excelente biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) luego de su administración oral. La estabilidad durante el almacenamiento de la emulsión no será preocupación debido a que la emulsión no se formará sino hasta que el pre-concentrado haya sido ingerido por el paciente, v.g., después del momento de la administración. El posible sabor desagradable del pre-concentrado no es problema por cuanto va contenido dentro de la cápsula.

La composición farmacéutica acorde con la presente invención es un pre-concentrado para emulsión en el instante de la administración a un paciente. El pre-concentrado para emulsión puede llenarse en formas de dosificación unitaria sencillas tales como las cápsulas, las ampollas bebibles y los cojines de dosificación, o puede alternatively acondicionarse a manera de otras formas de dosificación apropiadas tales como las tabletas blandas masticables y los trociscos con base masticable.

Con el contacto con los medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales, el pre-concentrado para emulsión se transforma en una emulsión aceite en agua. Por consiguiente, la composición formará *in situ* una emulsión aceite en agua en el tracto gastrointestinal. La rata (velocidad) de liberación de droga de la composición la determina el tamaño de las gotas de la emulsión *in situ* y la polaridad de las gotas de la emulsión, ésta última regulada por el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de la mezcla droga/tensioactivo, y por la concentración de tensioactivo. Generalmente, un tamaño de gota pequeño y una alta polaridad da lugar a una alta liberación de la droga (N.H. Shah et al., *Int. J Pharm.* 106 (1994), pp. 15-23).

El compuesto de fórmula (I) está constituido por naproxen, un espaciador butilo y una porción molecular liberadora de NO, en donde dichas tres partes se encuentran unidas en una sola molécula. El naproxen se encuentra por naturaleza en forma de polvo, mientras que el compuesto naproxen liberador de NO de la fórmula (I)

proporciona un compuesto en forma de aceite a temperatura ambiente, debido a la presencia del espaciador. Esta característica exclusiva proporciona la ventaja de que no se necesita agregar ninguna matriz externa lipofílica oleosa o semisólida al pre-concentrado para emulsión, en razón a que ésta es una característica inherente de la droga. Adicionalmente, puede agregarse un aceite o grasa semisólida farmacológicamente inerte a la composición farmacéutica, a manera de un material de relleno, o a manera de un regulador de la viscosidad. Puede requerirse un agente auxiliar de llenado para incrementar la precisión de la dosificación en el caso de compuestos de uso a muy bajas dosis. Puede requerirse un regulador de la viscosidad con el fin de ajustar la viscosidad óptima para efectuar el llenado de la composición en, v.g., cápsulas. En particular, el llenado de un material líquido a alta velocidad en las cápsulas exige un cuidadoso ajuste de la viscosidad dentro de un rango que prevenga las salpicaduras en el extremo de baja viscosidad y la formación de hilos en el extremo de alta viscosidad. Además, el rango de viscosidad debe escogerse de modo que produzca una formulación bombeable. El rango de viscosidad típicamente requerido para el llenado de líquido en las cápsulas va de 0,1 a 25 Pas.

La cantidad total de compuesto de fórmula (I) usado en la composición de la invención se sitúa preferiblemente en el rango entre 50-1500 mg por dosis unitaria. En una práctica aún más preferida, la cantidad de compuesto de fórmula (I) usado en la composición es de 125-500 mg por dosis unitaria.

El término "dosis unitaria" se refiere a la cantidad de compuesto activo administrado en una sola cápsula, o disuelto en un vaso de agua.

El término "tensioactivo" se refiere a compuestos anfifílicos de tensión superficial tales como los co-polímeros de bloque. Los tensioactivos preferidos, de acuerdo con la presente invención, son los tensioactivos no iónicos, por ejemplo aquellos que contienen cadenas de polietilenglicol (PEG), particularmente los co-polímeros de bloque tales como los poloxámeros.

Ejemplos de poloxámeros apropiados son: Poloxamer 407 (Pluronic F127®); Poloxamer 401 (Pluronic L121®); Poloxamer 237 (Pluronic F87®); Poloxamer 338

(Pluronic F138®); Poloxamer 331 (Pluronic L101®); Poloxamer 231 (Pluronic L81®); copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno tetrafuncional de etilendiamina, conocidos como Poloxamine 908 (Tetronic 908®); Poloxamine 1307 (Tetronic 1307); Poloxamine 1107; y el copolímero de bloque polioxietileno-polioxibutileno, conocidos como Polyglycol BM45. Esta lista tiene solamente la intención de ejemplificar los tensioactivos que pueden usarse para los efectos de la presente invención, y no deberán de ninguna manera considerarse como exhaustiva o limitante de la invención.

Todos los tensioactivos antes descritos se encuentran a disposición en el comercio, y son producidos por firmas como, v.g., BASF, Dow Chemicals, y Gattefosse.

La cantidad total de tensioactivo o tensioactivos acordes con la invención, puede encontrarse en el rango entre 12,5 - 6000 mg, preferiblemente entre 100-500 mg. La proporción entre la NSAID liberadora de NO : tensioactivo puede variar desde 1:0,1 a 1:10, preferiblemente de 1:0,3 a 1:3.

Si se agrega un aceite adicional a la composición farmacéutica, éste puede tratarse de cualquier aceite siempre y cuando sea inerte y compatible con el material de fabricación del casquillo de la cápsula, así como también deberá ser aceptable para uso en productos farmacéuticos. Un experto en este campo de la técnica podrá apreciar cuál aceite seleccionar para el propósito pretendido. Entre los ejemplos de aceites apropiados que pueden usarse, de acuerdo con la presente invención, se incluyen los aceites vegetales tales como el aceite de coco, aceite de maíz, aceite de soya, aceite de colza, aceite de cártamo y el aceite de castor. Son apropiados también los aceites de origen animal tales como el aceite y los triglicéridos de pescado para los propósitos de la presente invención.

Si se usa una grasa semisólida como material de relleno de la composición farmacéutica, ésta puede preferiblemente seleccionarse entre mono-, di- y triglicéridos, alcoholes de ácidos grasos tales como el alcohol estearílico, los Gelucires 33/01®, 39/01®, y 43/01®; el palmitocstearato de glicerilo tal como el Precirol ATOS. Gelucire es una mezcla obtenida por la combinación de mono-, di-, y tri-ésteres de glicerol; mono- y di-ésteres de PEG, o libres de PEG.

Si un aceite o grasa semisólida adicional se usa en la composición farmacéutica acorde con la invención, tal material puede servir como material de relleno o como regulador de la viscosidad.

El término "alcoholes de cadena corta" usado en la presente invención, se refiere a mono-, di- o tri-alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1-6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de tales alcoholes útiles para la presente invención se mencionan el etanol, propilenglicol y el glicerol (glicrina).

En caso de que se agregue un alcohol de cadena corta a la composición farmacéutica acorde con la invención, esto se efectúa para mejorar la solubilidad, con lo cual se requerirá una cantidad más pequeña de tensioactivo.

La composición farmacéutica de la invención se llena en formas de dosificación unitaria apropiadas para la administración oral, tales como cápsulas, ampollitas bebibles y cojines de dosificación, ó pueden alternativamente formularse a manera de otras formas de dosificación apropiada tales como las tabletas blandas masticables y los trociscos con base masticable.

En una práctica preferida de la invención, la composición farmacéutica se llena en cápsulas de gelatina dura, si bien puede también usarse cápsulas fabricadas de materiales alternativos, tales como los casquillos basados en metilcelulosa, y cápsulas de gelatina blanda.

En una práctica alternativa de la invención, la composición farmacéutica puede disolverse en, v.g., un vaso de agua, con lo cual se permite que el pre-concentrado forme una emulsión que puede ser tomada a manera de una solución oral. Las composiciones diseñadas para disolución antes de su administración pueden llenarse, v.g., en cápsulas de gelatina blanda, cojines de plástico o aluminio, ó en ampollitas de plástico o vidrio. Este atributo es particularmente ventajoso para las composiciones de uso a altas dosis que puedan necesitar una cápsula grande, como también para aquellos pacientes que tengan dificultad para deglutir las cápsulas, y para pacientes pediátricos.

37
34.

En una práctica preferida, la composición farmacéutica de la presente invención se llena en cápsulas. Las cápsulas preferidas son las de gelatina, bien sea blandas o duras. La cápsula de gelatina dura consta de dos piezas, una tapa y un cuerpo, una acoplada dentro de la otra. Las cápsulas de gelatina dura son fabricadas vacías, y se llenan en una operación diferente. Las cápsulas de gelatina blanda es una cápsula que se manufactura y llena en una sola operación.

Tal como se mencionó antes, el pre-concentrado para emulsión se transforma en una emulsión aceite en agua apenas entre en contacto con los fluidos gastrointestinales, en donde se libera el ingrediente activo. Por lo tanto, la composición formará *in situ* una emulsión aceite en agua en el tracto gastrointestinal.

La composición farmacéutica de la presente invención es particularmente útil en el tratamiento del dolor y la inflamación. El término "dolor" pretende incluir, pero sin limitación a, el dolor nociceptivo y neuropático o combinaciones de éstos; dolor agudo, dolor intermitente y dolor crónico; dolor causado por cáncer, migraña y cefaleas de origen similar. El término "inflamación" pretende abarcar, pero sin limitación a, las inflamaciones propias de la artritis reumatoidea; osteoartritis; y artritis juvenil.

Métodos de preparación

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse principalmente mediante los siguientes métodos alternativos:

1. Mezclado

a) Se carga en un recipiente el compuesto de fórmula (I) oleoso, y se agrega el tensioactivo sólido y la grasa sólida/oleosa (opcional). La mezcla se calienta a la temperatura correspondiente al punto de fusión de los excipientes, haciendo la formulación fluida, luego se mezcla completamente hasta lograr homogeneidad (inspección visual) y el pre-concentrado se llena en cápsulas apropiadas para administración oral.

b) Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) oleoso se coloca en un recipiente y se agrega el tensioactivo fluido. La mezcla se somete a mezclado completo hasta lograr homogeneidad (inspección visual) y el pre-concentrado se llena en cápsulas apropiadas para administración oral.

c) En un método alternativo más, el compuesto de fórmula (I) oleoso se coloca en un recipiente, para luego agregar el tensioactivo sólido finamente molido (tamaño de partícula $< 177 \mu\text{m}$). La mezcla líquida se mezcla completamente hasta lograr homogeneidad (inspección visual) y el pre-concentrado se llena en cápsulas apropiadas para administración oral.

d) En otro método alternativo más, el ó los tensioactivos sólidos/semisólidos se colocan en un recipiente, y se agregan uno o más alcoholes. La mezcla se calienta a la temperatura correspondiente al punto de fusión de los excipientes, haciendo la formulación fluida, se mezclan completamente hasta lograr homogeneidad (inspección visual). Se agrega el compuesto de fórmula (I) oleoso, y la mezcla se somete a mezclado completo hasta lograr homogeneidad (inspección visual). El pre-concentrado se llena en cápsulas apropiadas para administración oral.

e) En incluso otro método alternativo, el ó los tensioactivos líquidos se colocan en un recipiente, y se agrega uno o más alcoholes. La mezcla pasa por una operación de mezclado completo hasta lograr homogeneidad (inspección visual). Se agrega el compuesto de fórmula (I) oleoso, y la mezcla se somete a mezclado completo hasta lograr homogeneidad (inspección visual). El pre-concentrado se llena en cápsulas apropiadas para administración oral.

A fin de llenar una cápsula de dos piezas ó una cápsula de gelatina blanda con un líquido, la formulación debe encontrarse dentro de cierto rango de viscosidad, determinado por el fabricante, y a la temperatura de llenado apropiada para el proceso. Para el caso de una cápsula de dos piezas, la temperatura de llenado máxima es de aprox. 70°C . La viscosidad de la formulación deberá normalmente estar en el rango de 50-1000 cPoisies ($\approx 0,05 - 1 \text{ Pas}$) a la temperatura seleccionada para el proceso de llenado. Para llenar la formulación en la cápsula de gelatina blanda, la temperatura del proceso no debe superar los $30-40^{\circ}\text{C}$ (la temperatura

exacta dependerá de lo indicado por el fabricante). La formulación debe ser líquida y presentar una viscosidad que le permita ser bombeable a la temperatura de llenado. Con el fin de hacer la formulación líquida con una viscosidad aceptable, pueden usarse diversos aditivos, por ejemplo, el Cremophor EL®.

II. Llenado

Para el procedimiento de llenado, se requiere que la composición esté en forma líquida a la temperatura de llenado. Las composiciones semisólidas termoablandables son por lo tanto llenadas a una temperatura por encima de la temperatura de licuefacción. Las cápsulas de gelatina blanda son manufacturadas y llenadas en una sola operación, y pueden llenarse a temperaturas de hasta 40 °C, en tanto que las cápsulas de gelatina dura pueden llenarse a temperaturas de hasta 70°C. Las cápsulas de gelatina dura llenadas con composiciones que permanecen líquidas a la temperatura de almacenamiento requieren un sellado, v.g., mediante un vendaje de gelatina, para prevenir fugas. El proceso de llenado de líquidos en cápsulas de gelatina dura y los requerimientos del producto se encuentran descritos, v.g., en *W.J. Bowtle, Pharmaceutical Technology Europe, October 1998*; *V.M. Young, Pharmaceutical Manufacturing and Packaging Sourcer, March 1999*; y en *E. T Coole, Pharmaceutical Technology International, September/October 1989*. El uso de cápsulas de dos piezas permite el llenado de más de una fase en una sola cápsula, lo cual puede ser deseable en el caso de la liberación de drogas bi o multifásicas (*W.J. Bowtle et al., Int. J. Pharm. 141 (1996), pp 9-16*). Varias fases del material solidificado pueden llenarse en etapas individuales. La fase final puede ser líquida, si así se requiere. El número de fases es solamente restringido por el tamaño de la cápsula, y el volumen de cada una de las fases. Esta característica especial puede también permitir la liberación controlada o la separación de diferentes sustancias medicamentosas formuladas en la misma cápsula. Por otra parte, las cápsulas pueden modificarse adicionalmente, v.g., para que presenten un revestimiento entérico.

III. Caracterización de las formulaciones

Con el fin de caracterizar o evaluar las formulaciones, se determina el tiempo

40
39

requerido para que la formulación forme una emulsión aceite en agua ante el contacto con fluido gástrico simulado, SGF [sigla en Inglés de simulated gastric fluid], (sin enzimas), y se evalúa o caracteriza la emulsión formada. El SGF comprende 7 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, 2 gramos de cloruro de sodio y agua destilada en cantidad suficiente para llevar la solución a un volumen final de 1 L. La "prueba de formación de emulsión" se realiza en tubos de ensayo (beakers) con agitación magnética. El tubo de ensayo, que contiene un pequeño imán, se llena con 12,5 ml de SGF libre de enzimas, correspondiente a una décima del volumen promedio del fluido gástrico de humanos, y se agrega la cantidad de formulación correspondiente a una décima de la dosis del compuesto de fórmula (I).

El tiempo requerido para la formación de la emulsión variará de 30 segundos a 15 minutos, dependiendo de la composición de la formulación. Si se ha agregado uno o más alcoholes de cadena corta, el tiempo de formación de la emulsión variará entre 2-3 segundos y 3-4 minutos. Se estudia también el tamaño de partícula promedio de la emulsión formada mediante Difracción de Rayos Láser (Laser Diffraction, LD), o Espectroscopia de Correlación de Fotones (Photon Correlation Spectroscopy, PCS). Los dos métodos pueden usarse dependiendo del tamaño de partícula.

Descripción detallada de la invención

La invención será ahora descrita en mayor detalle a través de los siguientes Ejemplos, los cuales no pretenden ser exhaustivos ni limitar la invención.

Se prepararon los siguientes pre-concentrados para emulsión.

Ejemplo 1

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	1000
(ii) Pluronic F127®	1000

Se preparó una formulación semisólida a través de la fundición de 1 kg de Pluronic F127® (Poloxamer 407) por calentamiento a 62 °C. El fundido se agitó completamente para asegurar que ninguna partícula sólida estuviera presente. Se agregó 1 kg del compuesto de fórmula (I) al Pluronic F127® fundido, y se permitió que la mezcla alcanzara una temperatura de 62°C. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual). La formulación líquida resultante luego se llenó en cápsulas de gelatina dura. La formulación se torna semisólida con el enfriamiento (dentro de la cápsula).

Caracterización

Se colocaron 150 miligramos de la formulación en 12,5 mililitros de SGF (sin enzimas) y agitación magnética. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 13 minutos

Tamaño de partícula promedio: 2-3 µm

La viscosidad se midió en un cono Stress Tech y en un viscosímetro de placa, sistema de medición C 40 4 PC, a una velocidad de corte de 20 s⁻¹. El flujo fue más o menos Newtoniano.

Ejemplo 2

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	1000
(ii) Pluronic L121®	1000

Se preparó una formulación líquida mediante el mezclado de 1 kg del tensioactivo líquido Poloxamer 401, con 1 kg del compuesto de fórmula (I) a temperatura ambiente. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual). La formulación líquida resultante luego se llenó en cápsulas de gelatina dura.

Caracterización

Se colocaron 150 miligramos de la formulación en 12,5 mililitros de SGF (sin enzimas) y agitación magnética. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 20 segundos

Tamaño de partícula promedio:

11 μm

$$ES \ 2 \ 228 \ 014 \rightarrow \frac{0,2 \times 10^{-6} \text{ m}}{11 \times 10^{-6} \text{ m}}$$

Ejemplo 3

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	1000
(ii) Polyglycol BM 450	1000
(iii) dodecilsulfato de sodio	40

Se obtuvo una formulación por mezcla de 1 kg de Polyglycol BM 450 (Poloxaminc 107), 40 gramos de dodecilsulfato de sodio, a modo de co-tensioactivo, y 1 kg del compuesto de fórmula (I). La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual). La formulación líquida resultante luego se llenó en cápsulas de gelatina dura.

Caracterización

Se colocaron 150 miligramos de la formulación en 12,5 mililitros de SGF (sin enzimas) y agitación magnética. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 15 minutos

Tamaño de partícula promedio:

0,7 μm

Ejemplo 4

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	1000
(ii) Pluronic F127®	500
(iii) Cremophor EL®	500

Para que se pueda llenar la formulación semisólida en cápsulas de gelatina blanda, las temperaturas del proceso deben encontrarse por debajo de 30-40 °C (la temperatura específica la sugiere el fabricante). Esto significa que la formulación debe ser fluida y bombeable a temperaturas inferiores a 30-40 °C. Para obtener una formulación fluida a dicha temperatura, parte del tensioactivo se reemplazó con Cremophor EL®. Se preparó una mezcla fundida como la descrita en el Ejemplo 1, excepto la sustitución de 0,5 kg de tensioactivo por la misma cantidad de Cremophor EL®.

Caracterización

Se colocaron 150 miligramos de la formulación en 12,5 mililitros de SGP (sin enzimas) y agitación magnética. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 9 minutos
 Tamaño de partícula promedio: 4-5 µm

Ejemplo 5

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	1250
(ii) Pluronic F127®	1500
(iii) Aceite fraccionado de coco	1880

Para garantizar que las formulaciones con bajas dosis presenten una buena precisión en el llenado, y para llenar una cápsula de un cierto volumen y minimizar la cantidad de aire presente, el compuesto activo puede llenarse hasta el volumen con una parte alícuota de aceite de coco. Se obtuvo una formulación semisólida a través de la fundición de 1,500 kg de Pluronic F127® (Poloxamer 407) por calentamiento a 62 °C. El fundido se agitó completamente para asegurar que

ninguna partícula sólida estuviera presente. Se agregó luego 1,250 kg del compuesto de fórmula (I) y 1,880 kg de aceite fraccionado de coco al fundido de Pluronic F127 ®, y se permitió que la mezcla alcanzara una temperatura de 62°C. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual). La formulación líquida resultante luego se llenó en cápsulas de gelatina dura.

Caracterización

Una décima parte de la formulación se colocó en 12,5 mililitros de SGF (sin enzimas), con agitación magnética. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 10 minutos
Tamaño de partícula promedio: 5 µm

Ejemplo 6

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	62,5
(ii) Pluronic F127®	375
(iii) Aceite fraccionado de coco	312,5

La formulación se preparó en la forma descrita para el Ejemplo 5 anterior.

Caracterización

La caracterización se llevó a cabo en forma similar al Ejemplo 5 anterior. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 10 minutos
Tamaño de partícula promedio: 36 µm

Ejemplo 7

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	62,5
(ii) Pluronic F127®	375
(iii) Aceite de castor fraccionado	312,5

La formulación se preparó en la forma descrita para el Ejemplos 5 anterior.

45
42**Caracterización**

La caracterización se llevó a cabo en forma similar al Ejemplo 5 anterior. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 10 minutos
Tamaño de partícula promedio: 81 μm

Ejemplo 8

	<u>cantidad [g] [a]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	3
(ii) Pluronic L127®	0,843
(iii) monolaurato de sorbitán	0,282
(iv) glicerol	0,375

Se preparó una formulación semisólida a través de la fundición de 0,843 gramos de Pluronic F127® (Poloxamer 407), 0,282 gramos de monolaurato de sorbitán y 0,375 gramos de glicerol por calentamiento a 62 °C. El fundido se agitó completamente para asegurar que ninguna partícula sólida estuviera presente. Se agregaron 3 gramos del compuesto de fórmula (I) a la mezcla, y se permitió que la mezcla alcanzara una temperatura de 62°C. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual). La formulación líquida resultante se dejó enfriar a una temperatura de 30 °C, y luego se llenó en cápsulas de gelatina blanda. La formulación se torna semisólida con el enfriamiento (dentro de la cápsula).

Caracterización

112 miligramos de la formulación se colocaron en 12,5 mililitros de SGF (sin enzimas) y bajo agitación magnética. Se obtuvo el siguiente resultado:

Tiempo de formación de emulsión: 2,5 – 3,5 minutos

Ejemplo 9

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (I)	3
(ii) Pluronic L127®	0,843

(iii)	monolaurato de sorbitán	0,282
(iv)	propilenglicol	0,375

Se preparó una formulación semisólida a través de la fundición de 0,843 gramos de Pluronic F127® (Poloxamer 407), 0,282 gramos de monolaurato de sorbitán y 0,375 gramos de propilenglicol por calentamiento a 62 °C. El fundido se agitó completamente para asegurar que ninguna partícula sólida estuviera presente. Se agregaron 3 gramos del compuesto de fórmula (I) a la mezcla, y se permitió que la mezcla alcanzara una temperatura de 62°C. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual). La formulación líquida resultante se dejó enfriar a una temperatura de 30°C, y luego se llenó en cápsulas de gelatina blanda. La formulación permanece líquida con el enfriamiento (dentro de la cápsula).

Caracterización

Se colocaron 112 miligramos de la formulación en 12,5 mililitros de SCF (sin enzimas) y agitación magnética. Se obtuvo el siguiente resultado:

Tiempo de formación de emulsión: en el término de 20 segundos

Ejemplo 10

	cantidad [g]	
(i)	Compuesto de fórmula (Ia)	3
(ii)	Pluronic L101®	0,506
(iii)	monolaurato de sorbitán	0,169
(iv)	etanol	0,225

Se preparó una formulación líquida. Se mezcló una solución de 0,506 gramos de Pluronic L101® (Poloxamer 331), 0,169 gramos de monolaurato de sorbitán y 0,225 gramos de etanol, hasta lograr su homogeneidad (verificada por inspección visual). Se agregaron 3 gramos del compuesto de fórmula (I) a la mezcla, a temperatura ambiente. La formulación líquida resultante luego se llenó en cápsulas de gelatina blanda.

Caracterización

47
44

Se colocaron 97 miligramos de la formulación en 12,5 mililitros de SGF (sin enzimas), con agitación magnética. Se obtuvo el siguiente resultado:

Tiempo de formación de emulsión: al cabo de 20 segundos

Estudio *in vivo* de las formulaciones en mini pigs

Se ejecutó un estudio de biodisponibilidad de las formulaciones acordes con la presente invención, después de la administración oral en mini pigs (cerdos de raza pequeña) en ayunas.

6 minipigs macho Göttingen SPF se usaron en el estudio. Al inicio del período de aclimatación, los animales tenían 4 meses de edad y pesos corporales entre 7,7 y 10,1 kg. Los animales se dejaron en ayuno durante 12 horas antes de iniciar el tratamiento y hasta el momento de la toma de las muestras de sangre, lo cual se efectuó 4 horas después de haber tomado el tratamiento. También se suministró una ración de heno autoclavada diariamente a los cerdos. Dos veces al día, se ofreció a los animales agua de bebida de calidad doméstica.

Se administró a cada animal una composición farmacéutica de la invención, llenada en una apropiada forma de dosificación unitaria acorde con la invención. Los niveles de dosificación fueron aproximadamente de 15 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal. Se suministró 10 mL de agua del grifo para facilitar el tragado de la cápsula o de la correspondiente unidad de dosificación.

Se registraron diariamente todos los signos visibles de cambios en la salud y todos los cambios en el comportamiento. Toda desviación de lo normal se registró con respecto al tiempo de iniciación, duración y severidad.

Además de los chequeos diarios de la salud, se efectuaron observaciones de la consistencia de las heces. Todos los animales se pesaron al momento de su llegada al laboratorio y en el primer día de cada tratamiento.

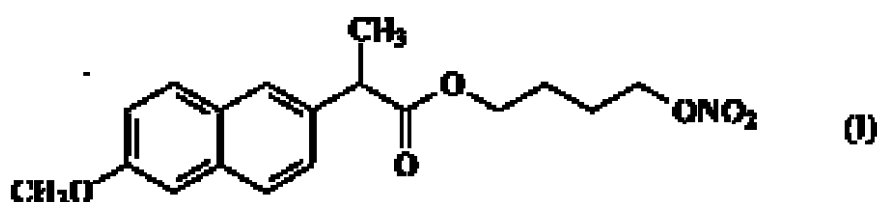
48
45

Se tomaron muestras de sangre (5 mL) de la vena yugular dentro de tubos Vacutainer que contenían heparina. Se tomaron muestras de sangre antes del tratamiento (0) y a los 15, 30 y 45 minutos; 1, 1,5, 2,4, 7 y 24 horas después del tratamiento.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica apropiada para administración oral, en forma de un pre-concentrado para emulsión, que comprende:

(i) un compuesto de fórmula (I)



(ii) uno ó más tensioactivos;

(iii) opcionalmente un aceite o grasa semisólida;

en donde dicha composición forma *in situ* una emulsión aceite en agua luego del contacto con medios acuosos como lo son los fluidos gastrointestinales.

2. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1, la cual adicionalmente comprende uno ó más alcoholes de cadena corta.

3. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1 ó 2, en donde la cantidad de compuesto de fórmula (I) va desde 50 - 1 500 mg por dosis unitaria.

4. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 3, en donde la cantidad de compuesto de fórmula (I) es de 125 - 500 mg por dosis unitaria.

5. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el tensioactivo es un co-polímero de bloque.

6. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el tensioactivo es un tensioactivo no

iónico.

7. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 6, en donde el tensioactivo no iónico es un poloxámero.
8. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 7, en donde el tensioactivo se selecciona entre Poloxamer 407; Poloxamer 401; Poloxamer 237; Poloxamer 338; Poloxamer 331; Poloxamer 231; Poloxamine 908; Poloxamine 1307; Poloxamine 1107; y el copolímero de bloque polioxietileno-polioxibutileno.
9. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad total de tensioactivo(s) se sitúa entre 12,5 - 6 000 mg.
10. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 9, en donde la cantidad total de tensioactivo(s) se sitúa entre 100 - 500 mg.
11. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la proporción entre el compuesto de fórmula (I) : tensioactivo se sitúa en el rango entre 1:0,1 y 1:10.
12. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 11, en donde la proporción entre compuesto de fórmula (I) : tensioactivo se sitúa en el rango entre 1:0,3 y 1:3.
13. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde está presente un aceite.
14. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 13, en donde el aceite es un aceite vegetal.
15. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 14, en donde el aceite vegetal se selecciona entre aceite de coco, aceite de maíz, aceite de soya, aceite de colza, aceite de cártamo y aceite de castor.

81
48

16. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 13, en donde el aceite es un aceite de origen animal.
17. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 16, en donde el aceite de origen animal es un aceite de pescado ó uno ó más mono, di ó triglicéridos.
18. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde una grasa semisólida es usada como material de relleno.
19. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 18, en donde la grasa semisólida se selecciona entre mono, di y triglicéridos.
20. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 19, en donde los mono, di y triglicéridos se seleccionan entre palmitoestearato de glicerilo, ó una mezcla de mono, di y triésteres del glicerol, mono y diésteres del polietilenglicol ó polietilenglicol libre.
21. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 2 - 20, en donde el alcohol de cadena corta se selecciona entre etanol, propilenglicol y glicerol.
22. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, la cual adicionalmente comprende un co-tensioactivo.
23. Una forma de dosificación unitaria llenada con una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes.
24. Una forma de dosificación unitaria acorde con la Reivindicación 23, seleccionada entre cápsulas, ampollitas bebibles, cojines de dosificación, tabletas blandas masticables, y trociscos con base masticable.
25. Una forma de dosificación unitaria acorde con la Reivindicación 24, en forma de una cápsula.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

PCT

MODELO DE UTILIDAD []

Indicación de que se solicita la concesión de una patente

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

- Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de Pago de las tasas establecidas

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.

- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.

- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño .

Comprobante de pago de las tasas establecidas.

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.

Representación gráfica del esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas.

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____