

158
153

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Radicacion : 02879431 00010000
Fecha (MM): 2004-08-31 18:33:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 322 PRESENTAC 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 6

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Expediente número 02-079.431.-

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

159
156

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

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

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

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

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

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

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

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

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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

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

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

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

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

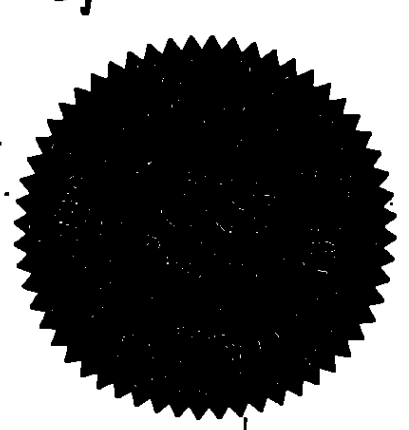
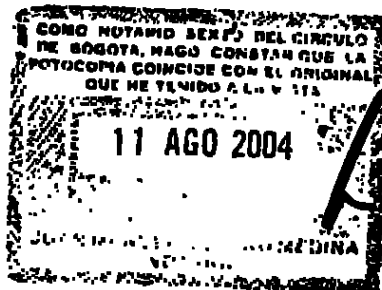
Notary Public (Notario Público).

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

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

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

J. A. [Signature]
Notary Public
Wiltshire
England



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Hailg Ekaerdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No **G479981**

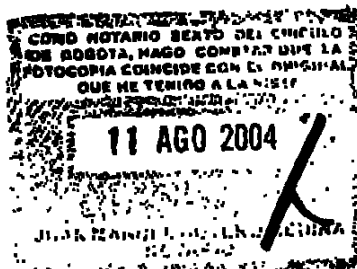
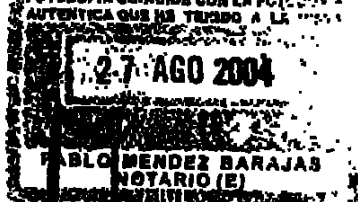
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

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



62 159

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

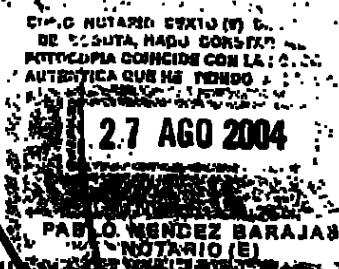
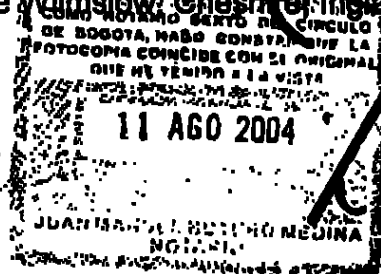
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmshurst, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJSTICIA

163
160

APOSTILLA

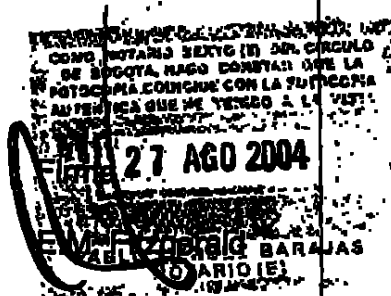
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

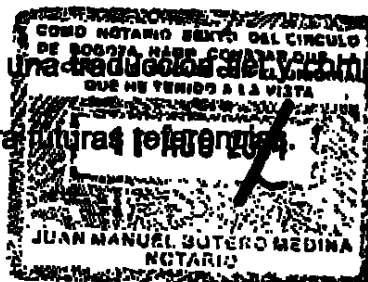
Certificado

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

10.



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



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2.

Summary

11118
Acan. egw

COM. MARTIN SIXTO (S) DEL CIRCULO
PROCESANDO CONSTA QUE LA
PROMESA CONTIENE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE SE TIENDE A LA VISTA
22 AGO 2004
PARLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

NOTARIO SEÑO DEL CIRCULO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

11 AGO 2004

BOGOTA, D. C. MEDINA
C. T. ARL

(51) International Patent Classification: A61K 9/107	A2	(11) International Publication Number: WO 99/56727 (43) International Publication Date: 11 November 1999 (11.11.99)
(21) International Application Number: PCT/IE99/00031 (22) International Filing Date: 7 May 1999 (07.05.99) (30) Priority Data: 60/084,518 7 May 1998 (07.05.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): ELAN CORPORATION, PLC [IE/IE]; Lincoln House, Lincoln Place, Dublin 2 (IE). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): RAMTOOLA, Zubumina [IE/IE]; 163 Charlemont, Griffith Avenue, Dublin 9 (IE). CLARKH, Nuala, Marie [IE/IE]; 70 Castlefield Court, Clonsilla, Dublin 15 (IE). (74) Agent: ANNE RYAN & CO.; 60 Northumberland Road, Ballsbridge, Dublin 4 (IE).		(51) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Russian 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
(54) Title: SOLVENT/COSOLVENT FREE MICROEMULSION AND EMULSION PRECONCENTRATE DRUG DELIVERY SYSTEMS (57) Abstract Self-emulsifying microemulsion or emulsion preconcentrate pharmaceutical compositions capable of forming an oil-in-water microemulsion or emulsion upon dilution with an aqueous solution are disclosed. The preconcentrate contains a therapeutically effective amount of a poorly water soluble therapeutic agent; a pharmaceutically effective amount of a low HLB oil component; and a surfactant system consisting essentially of at least one surfactant having an HLB of from about 10 to 20 and is substantially free or contains only minor amounts of a hydrophilic solvent system. Microemulsions or emulsions formed by diluting the self-emulsifying preconcentrate with an aqueous solution are also provided.		

Omega-3 fatty acid oils possess properties that can be used for numerous therapeutic advantages, including treatment of autoimmune and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis;

5 immunosuppressive treatment; hypertension prophylaxis in normal humans and in heart transplant patients; coronary heart disease; hyperlipidemia; hypertriglyceridemia; improvement of renal function and nephrotoxicity reduction. US 4,678,808 describes the use of these oils to treat disorders associated with arachidonic acid metabolites, including autoimmune

10 syndromes, acute and chronic inflammatory diseases, atherosclerosis, stroke, myocardial infarction, deep vein thrombosis, surgery, hyperlipidaemic states, hypertension, enhanced platelet responsiveness, vascular lesions and occlusions, vascular spasm and diabetes. According to US 5,225,441, which describes compositions for treating gingivitis and periodontitis, omega-3

15 polyunsaturated fatty acids compete with omega-6 polyunsaturated fatty acids as a substrate in the arachidonic acid cascade and can therefore alter the synthesis of prostaglandin and leukotrienes, both of which are powerful mediators of inflammation and immune response. Other uses of omega-3 fatty acid oils are described in US 5,034,415 (diabetes mellitus), US

20 4,843,095 (rheumatoid arthritis), JP 2253629 (anticancer), US 4,879,312 (enhancing angiogenesis), JP 1290825 (improvement of cerebral function), EP 378,824 (anti-cachexia, cholesterol and triglyceride levels reduction, platelet aggregation inhibition, colon adenocarcinomas growth inhibition), US 5,457,130 (cancer cachexia, malignant tumors, abnormal cAMP levels in

25 adipose tissue, lipolytic activity inhibition) and US 5,436,269 (hepatitis).

It is an object of the present invention to provide a stable, self-emulsifying microemulsion or emulsion preconcentrates and/or a microemulsions or emulsions containing a poorly water soluble therapeutic agent which are capable of enhancing the bioavailability of the therapeutic

30 agent while minimizing the inter- and intra-patient or food variability in the bioavailability of the therapeutic agent. A further object is to provide self-emulsifying preconcentrates or corresponding microemulsions and emulsions having increased therapeutic agent dosing reproducibility compared to conventional formulations. An additional object is to provide self-emulsifying

35 preconcentrates or corresponding microemulsions or emulsions containing a

poorly water soluble therapeutic agent which provide for an enhanced amount of the therapeutic agent in a single dosage unit.

5 An additional object of this invention is to provide stable self-emulsifying preconcentrates, microemulsions or emulsions containing a poorly water soluble therapeutic agent which are substantially free or contain only minor amounts of a hydrophilic solvent system. In this manner, the disadvantages of prior art systems containing hydrophilic solvent systems, such as stability problems, therapeutic agent precipitation problems and/or toxicity problems, are avoided.

10 A further object of this invention is to provide a stable self-emulsifying concentrate and/or a microemulsion or emulsion in which the poorly water soluble therapeutic agent is substantially soluble in the oil component, thus eliminating or drastically reducing the need for substantial amounts of a hydrophilic solvent system.

15 It is an additional object of this invention to provide a stable self-emulsifying microemulsion or emulsion concentrate and/or a microemulsion or emulsion containing a poorly water soluble therapeutic agent in which the oil component and surfactant system are chosen so as to render the presence of a hydrophilic solvent system unnecessary.

20 An additional object of this invention is to provide a stable self-emulsifying concentrate and/or a microemulsion or emulsion containing a poorly water soluble therapeutic agent and a low HLB oil component that is free or substantially free of a hydrophilic solvent system.

25 A further object of this invention is to provide a stable self-emulsifying microemulsion or emulsion concentrate formulation and/or a microemulsion or emulsion containing a poorly water soluble therapeutic agent which is suitable for formulation into soft or hard capsules for oral administration.

30 A still further object of this invention is to provide a stable self-emulsifying microemulsion or emulsion concentrate soft or hard capsule formulation containing an oil component and a poorly water soluble

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

Disclosure of Invention

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

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

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

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

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

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

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

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

Brief Description Of Drawings

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

DHA, triglycerides thereof, ethyl esters thereof and mixtures thereof. The omega-3 fatty acids or their esters, derivatives, precursors, salts and mixtures thereof can be used either in their pure form or as a component of an oil such as fish oil (otherwise known as marine oil), preferably highly purified fish oil concentrates, or perilla oil or marine microalgae oil. Suitable fish oils are, for example, those types which are recovered in substantial quantities from cold-water fish, such as pilchard oil, menhaden oil, Peruvian fish oil, sardine oil, salmon oil, herring oil, and mackerel oil. Preferably, the fish oil has a high omega-3 fatty acid oil content, such as 50% or higher, more preferably, 70% or higher, most preferably 80% or higher. Examples of suitable omega-3 fatty acid oils include the following oils available from Croda Oleochemicals (England): Incromega TG3525 (35:25 EPA:DHA ratio; triglycerides), Incromega E5015 (50:15 EPA:DHA ratio; ethyl esters) and the following oils available from Pronova Biocare (Sandefjord, Norway): EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE and EPAX7010EE (further details listed in Table 1 herein). Preferred mixtures include mixtures of fatty acid ethyl esters and fatty acids; fatty acid ethyl esters and fatty acid triglycerides; fatty acids and fatty acid triglycerides; and fatty acid esters, fatty acid triglycerides and fatty acids such as mixtures containing K85EE and EPAX6000FA; EPAX5000TG and EPAX6000FA; K85EE and EPAX5000TG; and K85EE, EPAX6000FA and EPAX5000TG.

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

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

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

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

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

134
168

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

The following formulation was prepared and encapsulated in softgel capsules.

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

5

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

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

CLAIMS: -

1. A self-emulsifying concentrate pharmaceutical composition capable of forming an oil-in-water microemulsion or emulsion upon dilution with an aqueous solution, comprising:
 - a) a therapeutically effective amount of a poorly water soluble therapeutic agent;
 - b) a pharmaceutically effective amount of a low HLB oil component; and
 - 10 c) a surfactant system consisting essentially of at least one surfactant having an HLB of from about 10 to 20;wherein the composition contains minor amounts or is substantially free of a hydrophilic solvent system.
- 15 2. A composition according to Claim 1, wherein the composition is a microemulsion concentrate.
3. A composition according to Claim 1, wherein the composition is an emulsion concentrate.
4. A composition according to any preceding claim, wherein the composition is adapted for oral administration.
5. A composition according to any preceding claim, wherein the low HLB oil component is present in an amount ranging from 5 to 70% by weight.
6. A composition according to any preceding claim, wherein the therapeutic agent is selected from a cyclosporin, nifedipine and indomethacin.
- 25 7. A composition according to any preceding claim, wherein the low HLB oil component comprises a low HLB oil component selected from Labrafil M1944CS; Labrafil M2125CS; oleic acid; ethyl oleate; EPA, salts of EPA, DHA, salts of DHA, triglycerides of EPA, triglycerides of DHA, ethyl esters of EPA, ethyl esters of DHA and mixtures thereof.
- 30

D2 170
123

(12) UK Patent Application (18) GB (11) 2 315 216 (13) A

(43) Date of A Publication 28.07.1998

(21) Application No 9722988.7

(22) Date of Filing 23.05.1994

Date Lodged 30.10.1997

(30) Priority Data

(31) 9339463.4 (32) 05.10.1993 (33) GB

(52) Divided from Application No 9410252.2 under Section 18(4) of the Patents Act 1977

(71) Applicant(s)

Novartis AG

(Incorporated in Switzerland)

Schwarzwaldallee 215, CH 4055 Basel, Switzerland

(72) Inventor(s)

Gerd Fricker

Barbara Heuberlin

Anna Malmgren

Joëly Vondruschek

(51) INT CL⁸

A61K 8/187

(53) UK CL (Edition P)

A68 BKA B180 B21Y B216 B25Y B34Y B343 B322

(54) Documents Cited

GB 2222770 A EP 0493842 A1 WO 93/20693 A1

(55) Field of Search

UK CL (Edition O) A68 BKA

INT CL⁸ A61K 8/16 8/187

ONLINE: CAS ONLINE, WPI

(74) Agent and/or Address for Service

B A Yorke & Co

Cowsh House, 7 St John's Road, Isleworth,
Middlesex, TW7 6NH, United Kingdom

(54) Microemulsion preconcentrates comprising FK 506

(57) A pharmaceutical composition for oral administration in the form of a microemulsion preconcentrate contains FK 506 in a carrier medium. The carrier medium comprises a hydrophilic phase, a lipophilic phase and surfactant. The compositions may be encapsulated in gelatin and are stable with improved absorption characteristics.

GB 2 315 216 A

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for oral administration which is a microemulsion concentrate comprising FK506 as active ingredient in a carrier medium which comprises

- i) a hydrophilic component,
- ii) a lipophilic component, and
- iii) a surfactant.

the relative proportion of the FK506 compound and components i), ii) and iii) being such that on dilution with water, a microemulsion having an average particle size of $< 1.500 \text{ \AA}$ is spontaneously formed.

2. A composition as claimed in claim 1 wherein the hydrophilic component is selected from Transcutanol, Glycofurol and 1,2-propylene glycol or mixtures thereof.

3. A composition as claimed in claim 1 or 2 wherein the hydrophilic component includes further hydrophilic co-components selected from lower alkanols.

4. A composition as claimed in claim 3 wherein the hydrophilic co-component is ethanol.

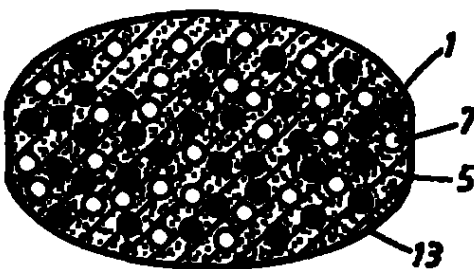
5. A composition according to any preceding claim in which the lipophilic component is selected from medium chain fatty acid triglycerides, mixed mono-, di-, tri-glycerides, and transesterified ethoxylated vegetable oil.

6. A composition as claimed in claim in any preceding claim wherein the surfactant is selected from polyethyleneglycol-hydrogenated castor oils, polyoxyethylene-sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene fatty acid esters, or polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers and block co-polymers.

7. A composition as claimed in claim 6 wherein the surfactant is polyoxyethylene sorbitan monolaurate, a polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, polyoxyethylene sorbitan stearate or a polyoxyethylene sorbitan olcate.

8. A composition as claimed in any preceding claim in which the lipophilic component comprises 10 to 85% by weight of the carrier medium.
9. A composition as claimed in any preceding claim in which the surfactant comprises 5 to 80% by weight of the carrier medium.
10. A composition as claimed in any preceding claim in which the hydrophilic component, and co-components if present, comprises 10 to 50% by weight of the carrier medium.
11. A composition as claimed in any preceding claim in which FK 506 is present in an amount of 1 to 15 % by weight of the composition.
12. A composition as claimed in any preceding claim in a soft gelatine encapsulated form.
13. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the carrier medium comprises
 - i) 1,2-propylene glycol.
 - ii) a transesterification product of a vegetable oil and glycerol comprising predominantly linoleic acid or oleic acid, mono-, di-, and tri-glycerides or a polyoxyalkylated vegetable oil,
 - iii) a reaction product of a castor oil and ethylene oxide, and
 - iv) ethanol.
14. A composition according to claim 1 substantially as described in this specification with reference to any one of the Examples.
15. Use of a microemulsion concentrate as defined in any preceding claim in the preparation of medicament suitable for oral administration.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 45/06, 31/44, 31/19, 31/54, 9/26, 9/54	A1	(11) International Publication Number: WO 97/25064 (43) International Publication Date: 17 July 1997 (17.07.97)
(21) International Application Number: PCT/SE96/01735 (22) International Filing Date: 20 December 1996 (20.12.96) (30) Priority Data: 9600070-8 8 January 1996 (08.01.96) SE (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): DEPUL, Helene [FR/SE]; Wangelagatan 7B, S-416 62 Göteborg (SE). LUNDBERG, Per, Johan [SE/SE]; Torngatan 6, S-431 38 Mölndal (SE). (74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS COMPRISING A PROTON PUMP INHIBITOR AND A NSAID (57) Abstract An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor and one or more NSAIDs in a fixed formulation, wherein the proton pump inhibitor is protected by an enteric coating layer. The fixed formulation is in the form of an enteric coating layered tablet, a capsule or a multiple unit tableted dosage form. The multiple unit dosage forms are most preferred. The new fixed formulation is especially useful in the treatment of gastrointestinal side-effects associated with NSAID treatment. 		

CLAIMS

1. An oral pharmaceutical dosage form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor together with at least one Non Steroidal Antiinflammatory Drug (NSAID) and optionally pharmaceutically acceptable excipients, characterized in that the dosage form is in the form of a fixed unit dosage form comprising at least two pharmaceutically active components, and wherein at least the proton pump inhibitor is protected by an enteric coating layer.
2. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a tablet formulation.
3. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form is a capsule formulation.
4. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is protected by two layers, an enteric coating layer and a layer separating the enteric coating from the proton pump inhibitor.
5. A dosage form according to claim 1, wherein the dosage form comprises a proton pump inhibitor and one NSAID.
6. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole, an alkaline salt thereof, one of its single enantiomer or an alkaline salt thereof.
7. A dosage form according to claim 6, wherein the proton pump inhibitor is S-omeprazole magnesium salt.
8. A dosage form according to claim 1, wherein the proton pump inhibitor is lansoprazole, or one of its single enantiomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Febrero 5 de 2007

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	02 079 431
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2607
	Folios	10

Solicitante: Astrazeneca AB

Título de la solicitud: "Nuevo sistema autoemulsificante para liberación de medicamento"

Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 30 – 66, el capítulo reivindicatorio de los folios 67 – 78 y la oposición de los folios 103 – 135 y 142 – 156 de la solicitud en estudio.

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Una composición para administración oral en forma de un pre-concentrado para emulsión que comprende:

- ♦ una o más NSAIDs liberadoras de NO
- ♦ uno o más tensioactivos
- ♦ opcionalmente un aceite o grasa semisólida
- ♦ opcionalmente uno ó más alcoholes (reivindicaciones 1–31), la forma de dosificación que la contiene (reivindicaciones 32–36), una solución oral que la contiene (reivindicación 37) un kit que la contiene (reivindicaciones 38 – 40) y un método de tratamiento (reivindicaciones 41 – 42).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición que contiene una o más NSAIDs liberadoras de NO para tratamiento del dolor e inflamación y en combinación con un inhibidor de bomba de protones, que tenga buena biodisponibilidad, contenga una dosis alta, sea

estable y no tenga sabor desagradable.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un pre-concentrado para emulsión que comprende una o más NSAIDs liberadoras de NO y uno o más tensioactivos.

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

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Suiza No. 0000773-2 de marzo 8 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Se observa que el método de tratamiento de las reivindicaciones 41 – 42, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal no son patentables*.

En conclusión, el método de tratamiento de las reivindicaciones 41 – 42 no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486 establece: *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*.

Las reivindicaciones 6 y 38 – 40, que se refieren a una composición que contiene además un inhibidor de protones y un kit respectivamente, no son invenciones relacionadas entre sí por un único concepto inventivo, concepto inventivo que sea técnico, cumpla por sí mismo con los requisitos de novedad y nivel inventivo y sea común a todas las reivindicaciones. Por lo cual no hay unidad de invención.

Debe hacerse la corrección respectiva.

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

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

a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;

b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;

c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;

d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;

e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,

f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

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

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

La reivindicación 37 no es clara. Porque menciona una solución formada por una composición de las reivindicaciones 1 – 31, lo cual no tiene sentido porque tal composición formaría una emulsión y no una solución. Debe hacerse la corrección necesaria.

Determinación del Estado de la Técnica

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

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

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

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 99 56727	Solvent/cosolvent free microemulsion and emulsion concentrate drug delivery systems	Nov 11 de 1999
D2	GB 2 315 216	Preconcentrados en microemulsión que comprenden FK 506	Ene 28 de 2001
D3	WO 97 25064	Oral pharmaceutical dosage forms comprising a proton pump inhibitor and a NSAID	Jul 17 de 1997

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

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

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

en la solicitud en estudio.

El objeto de la solicitud es una composición para administración oral en forma de un **pre-concentrado para emulsión** que comprende:

- ♦ una o más **NSAIDs liberadoras de NO**
- ♦ uno o más **tensioactivos**
- ♦ **opcionalmente un aceite o grasa semisólida**
- ♦ **opcionalmente uno ó más alcoholes**

D1 enseña una microemulsión autoemulsificante ó **preconcentrado** capaz de formar una microemulsión aceite en agua ó una emulsión con una solución acuosa. Contiene:

- ♦ un **compuesto activo poco soluble en agua**,
- ♦ al menos un **tensioactivo** y
- ♦ un **componente oleoso**.

Incluye dentro de los compuestos activos **agentes antiinflamatorios como indometacina y la combinación de drogas poco solubles** (página 11, folio 169).

D2 enseña una composición en forma de emulsión ó microemulsión **preconcentrada** para administración oral que comprende:

- ♦ **macróido ó ciclosporina**
- ♦ un **medio portador hidrofílico** (transcutanol, Glycofurol 1,2-propilenglicol)
- ♦ otro **componente lipofílico** (aceite vegetal transesterificado etoxilado, mezcla de mono-, di- y tri- glicéridos, un mono- ó di-éster de ácido graso del propilenglicol ó un éster de ácido graso y un alcohol primario) y
- ♦ un **tensioactivo**.

Y la cápsula de gelatina blanda o gelatina dura que contiene la emulsión ó microemulsión preconcentrada. Estas composiciones son muy estables y tienen un alto nivel de absorción y de biodisponibilidad.

D3 enseña una combinación farmacéutica oral de **NSAID y un inhibidor de bomba de protones susceptible al ácido recubierto entéricamente**.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña **preconcentrado** que contiene un **compuesto activo poco soluble en agua**, al menos un **tensioactivo** y un **componente oleoso**, e incluye compuestos **com indometacina**, que son **agentes antiinflamatorios**.

La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona que las composiciones contienen **opcionalmente uno ó más alcoholes**. Pero el incluirlos no parece conceder un efecto técnico inesperado porque de la misma manera que en la anterioridad, siguen siendo **antiinflamatorios**.

El Problema Técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de proporcionar una composición que contiene una o más NSAIDs liberadoras de NO para tratamiento del dolor e inflamación que tenga buena biodisponibilidad, contenga una dosis alta, sea estable y no tenga sabor desagradable, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos propuestos ahora en esta solicitud y mediante un pre-concentrado para emulsión que comprende una o

más NSAIDs liberadoras de NO y uno o más tensioactivos. Por esta razón se considera que el **pre-concentrado** reivindicado es evidente para un experto en la materia.

Además, puesto que D2, que es un documento que pertenece al mismo campo técnico, divulgaba previamente **pre-concentrados** que contienen alcoholes, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los **pre-concentrados** de esta solicitud, que son **antiinflamatorios**. Por lo cual para el experto sería obvio combinar estos dos documentos y no hay nivel inventivo.

Y con respecto a las composiciones que reivindican **pre-concentrados** que contienen una combinación farmacéutica oral de **NSAID** y un **Inhibidor de bomba de protones susceptible al ácido recubierto entéricamente**, se observa que, están sugeridas por D1 y D3.

Respuesta a los argumentos de la Oposición

1. Afirma el Opositor que Pat US 5 993 858 destruye la novedad de esta solicitud porque enseña una emulsión que contiene fármacos en general, un lípido y un tensioactivo que es un alcohol.

Se aclara que este documento no menciona expresamente los compuestos activos **NSAID**, por lo cual no destruye la novedad. Pero sugiere la composición reivindicada en esta solicitud, por lo cual afecta el nivel inventivo.

2. Afirma el opositor que WO 99 44584, que menciona **preconcentrados** para compuestos activos poco solubles y Pat US 5 980 939 que menciona **autoemulsiones** para ciclosporina, destruyen el nivel inventivo de esta solicitud.

Se aclara que los **preconcentrados** y **autoemulsiones** sugieren las composiciones de esta solicitud. Con estas enseñanzas, una persona conocedora de la materia aplicaría tales vehículos a los compuestos activos mencionados. Así que no hay nivel inventivo.

3. Afirma el opositor que WO 97 25064 y Pat US 5 417 980 que enseñan la combinación **NSAID** y un **Inhibidor de bomba de protones** destruyen el nivel inventivo de esta solicitud.

Se aclara que, conociendo tal combinación farmacéutica y los vehículos mencionados, era evidente para una persona conocedora de la materia llegar a las composiciones reivindicadas. De forma que no hay nivel inventivo.

4. Afirma el opositor que el sistema **autoemulsificante SEDDS** carece de novedad con respecto a US 5 993 858 y los documentos bibliográficos mencionados en el artículo "Self-Emulsifying Drug delivery Systems (SEDDS)".

Se aclara que estos documentos no mencionan expresamente los compuestos activos **NSAID**, por lo cual no destruyen la novedad. Pero debido a que enseñan el sistema **autoemulsificante SEDDS** que hace parte de las composiciones reivindicadas, sugieren el objeto de esta solicitud, por lo cual afectan el nivel inventivo.

187
180

Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99 56727	1 - 40	Nivel inventivo
D2	GB 2 315 216	1 - 40	Nivel inventivo
D3	WO 97 25084	1 - 40	Nivel inventivo

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

23 FEB. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 281	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------------	--

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	02 079 431	Fecha de presentación	05-09-2002
Nº Prioridad	SE 0000773-2	Fecha de Prioridad	08-03-2000

Palabras clave	Sistema autoemulsificante NSAID	inhibidor de bomba de protones
----------------	---------------------------------	--------------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A 61 K 9/113

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO0166088
Otros	US2003161846 (A1) MXPA02008657 (A) EP1267832 (A0) EE200200500 (A) CA2401498 (A1) EP1267832 (B1) TR200401906T (T4) RU2270675 (C2) ES2220728T (T3) DE60103627T (T2)

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epollne	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Ref. Asociadas
WO0166088	13 SEPT 2001	1-40

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Ref. Asociadas	Referencia
WO 99 56727	1 - 40	Nivel Inventivo
GB 2 315 216	1 - 40	Nivel Inventivo
WO 97 25084	1 - 40	Nivel Inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Ref. Asociadas	Referencia

Observaciones	
---------------	--

Fecha del examen	Febrero 5 de 2007
------------------	-------------------