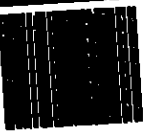


**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA


02 078431 00

REGISTRO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02079431 00000000
Folios: 78
Fecha (MM/AA): 2002-09-05 17:07:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: **SE-151 85 Södertälje, Suecia**

Nacionalidad o Domicilio: **Södertälje, Suecia**

Lugar de Constitución: **Suecia**

Teléfono: **3264270** Fax: **6069701**

E-mail: **jllcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

C.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: **HOLMBERG, Christina; SIEKMANN, Britta**

Dirección: **AstraZeneca R&D Södertälje, S-15185 Södertälje, Suecia y Sjögråsgatan 12, S-23433 Lomma, Suecia**

Nacionalidad o Domicilio: **Suecia**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/SE01/00467**

Fecha: **Marzo 6, 2001**

Publicación Internacional No. **WO 01/66068 A1**

Fecha: **Septiembre 13, 2001**

6

Título (54) "NUEVO SISTEMA AUTO EMULSIFICANTE PARA LIBERACION DE MEDICAMENTO"

7

Clasificación Internacional (51) **A.61K 9/113**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

Marzo 8, 2000

(31) Número de Solicitud

0000773-2

9

Comprobante de Pago No. **2-1,233**

Fecha: **Enero 10, 2002**

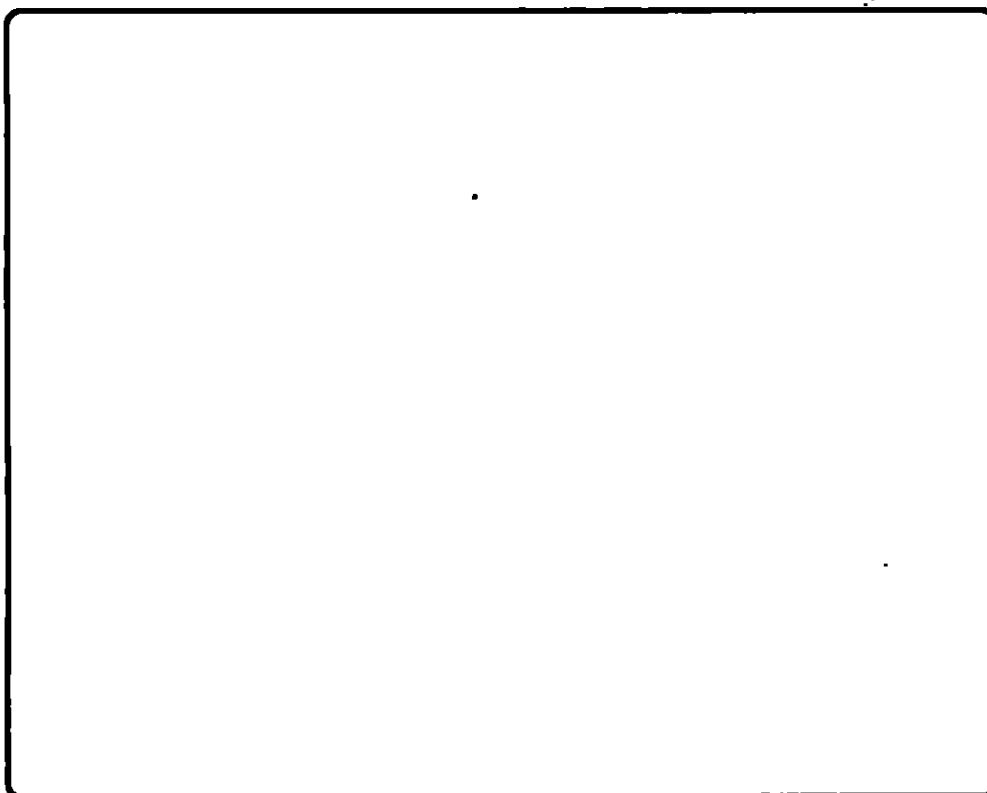
10

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 Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bú T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 2 - 1,233
ECHA : ENERO 10 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02079431 00000000 Folios: 78
Fecha (HUB): 2002-09-05 17:07:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	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			01604	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01605	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01606	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01607	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01608	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01609	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01610	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01611	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01612	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			01613	28/12/2001	356,640.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	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

TRADUCCION OFICIAL No. 135

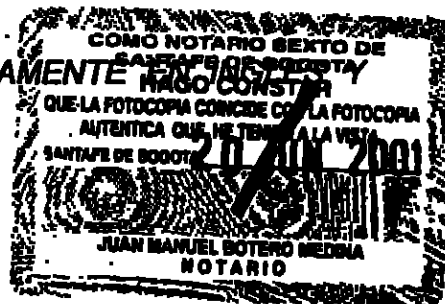
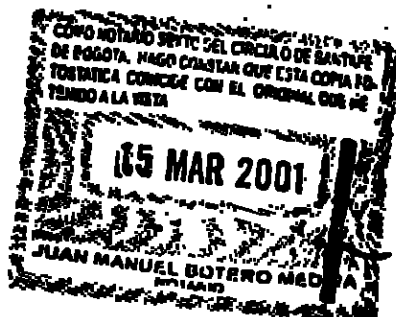
LEGALIZACION de un documento presentado simultáneamente en inglés y español. PODER de representación legal otorgado a JOSÉ LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA por AstraZeneca Aktiebolag.

Dado y firmado: marzo 23, 2000

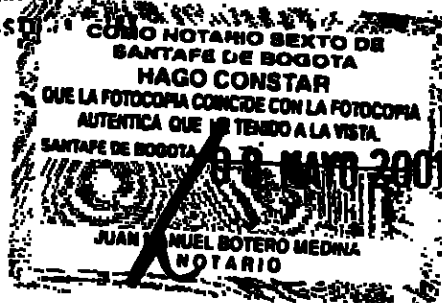
Firmado: Susan Margaret Evans
Director, Jefe de Marcas

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (firma ilegible)
Notario Público



Kline
ANITA SALAMARCA DE ABREU
TRADUCTORA DEL
RES MINISTRO



REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D 617801

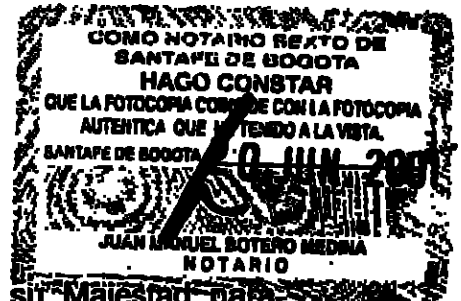
Fecha: mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

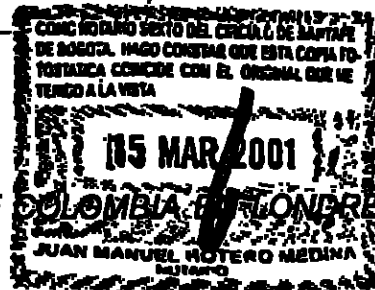
Quien actúa en su condición de **J.B. Hodgson**
Notario Público

Firmado por: **B. Amarteifio**
(firma ilegible)

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



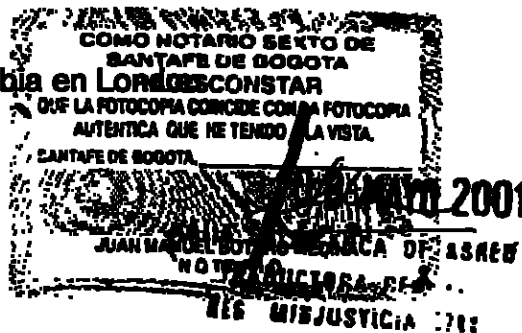
Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de Londres.



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

Firmado: **Jaime Lozada Perdomo**
Cónsul General

Sello del Consulado General de Colombia en Londres



CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES.

Firmado: JAIME LOZADA PERDOMO
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

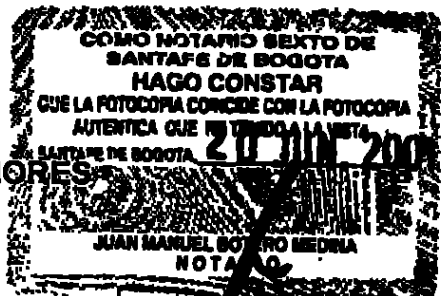
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

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

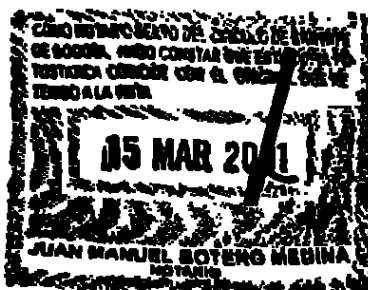
(Firma ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES

Santafé de Bogotá, D.C.



ANITA SALAMANCA DE ARBEN
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINJUSTICIA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Firma ilegible
14 JUN 2000
CERTIFICA APODERADO EN EL DOCUMENTO DE SENPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUN 19 17:00
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
Firma ilegible



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos antes de 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 B. AMARTEIFIO, 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 Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo a las leyes de ese país.

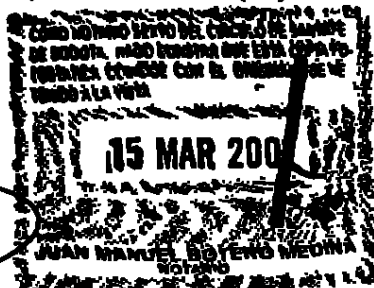
Que, SUSAN MARGARET EVANS, en su calidad de Directora de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente y su firma se encuentra autenticada por J. B. HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña.

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

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

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

[Signature]
JAIIME LOZADA PERDOMO
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
18 MAY 2000
CUBA FINAL APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TC
2000 JUN 14 P 2
JEFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA

IH

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

Sodertalje, 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. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores 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 dar 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 y judiciales; pagar todos los impuestos y cuotas y efectuar, todo lo que sea necesario, determinado por la ley; recibir todos los documentos y pagarlos dando el descargo respectivo; llenar cualquier otro formulario requerido y tomar, en fin, todas las medidas que sean conducentes al resguardo de nuestros intereses y, en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, recibir 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 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 sustituir el presente.

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

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

Sodertalje, Sweden,

hereby appoint 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 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 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 appointed, especially empowered to represent us before the judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which we hereby authorize them to take before the said authorities all measures necessary to the said end; to file petitions, declarations, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, and to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; and, in short, to take all those measures which may be fit for the protection of our interests; and in case of opposition, we hereby authorize the said agents to pass over to the competent authorities, as well as to defend, before the competent judges, with full power to transact, to submit to arbitrators, to desist, to appeal, and, in short, with all such further powers as may be necessary; and we hereby declare from now on valid and good whatever our 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 these presents.

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

S. Evans

SUSAN MARGARET EVANS

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América

Estado de

Condado de

A los días del mes de

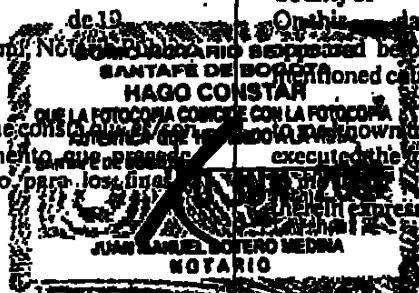
comparecí

en y por el condado antes citado,

a quien

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

personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person

executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that he executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América

Estado de

Condado de

A los días del mes de

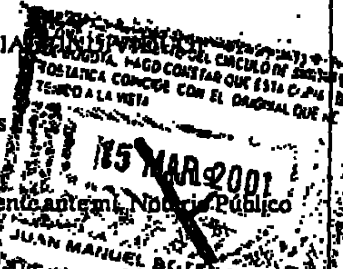
comparecí

en y por el condado antes citado,

a quien

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

personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person

executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that he executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América

Estado de

Condado de

Hoy 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, Jefe de Marcas de AstraZeneca Aktiebolag

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

Suecia, domiciliada en la ciudad de Sodertalje, Suecia,

Estados Unidos de América, y legalmente constituida para un período de

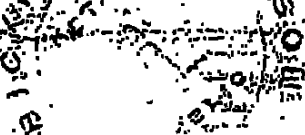
duración que aún no ha determinado; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento es: Acomprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en

con fecha

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)



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 the

DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARKS of AstraZeneca

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

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sweden 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.

Signature of Notary Public

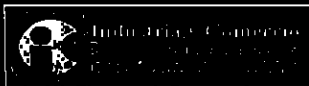
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D617801**
Date **15 MAR 2001**
This document is a copy of the original document.
the original document is held by the
Acting Secretary Public

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO NEIDRA
NOTARIO



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



F _ RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Software Development & Support

Expediente No		02079431	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: An e final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 01/00467

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 mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como las arriba nombradas

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

WPI DATA, CHEM. ABS. DATOS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 9509831 A1 (NICOX LIMITED), Abril 13, 1995 (13.04.95)	1-42
A	WO 9508983 A1 (GATTEFOSSE S.A.), Abril 6, 1995 (06.04.95)	1-42
A	WO 9956727 A2 (ELAN CORPORATION, PLC), Noviembre 11, 1999 (11.11.99)	1-42

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

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

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

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

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

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

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 27, 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30-07-2001

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 Stockholm

Funcionario autorizado

CAROLINA GOMEZ LAGERLÖF/BS

Fax No. +46 8 666 02 86

Teléfono No. 46 8 782 25 00

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 01/00467**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.: 41-42

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Ver página siguiente

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 pudieron 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 INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE01/00467

Las reivindicaciones 41-42 se refieren a métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia/métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/Regla 39.1.(iv). No obstante, se ha realizado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los supuestos efectos de los compuestos/composiciones.

17
14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

02/07/01

Solicitud Internacional No.

PCT/SE01/00467

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9509831 A1	13/04/95	AT 168986 T AU 678063 B AU 7809294 A BR 9407749 A CA 2173582 A DE 69412109 D, T DK 722434 T EP 0722434 A, B SE 0722434 T3 ES 2120070 T GB 2283238 A, B GB 9320599 D HK 1004916 A HU 74446 A HU 218923 B HU 9600874 D JP 9503214 T RU 2136653 C SI 722434 T US 5700947 A US 5780495 A AT 184589 T AU 702662 B AU 2215695 A BR 9507634 A CA 2190087 A DE 69512232 D, T DK 759899 T EP 0759899 A, B SE 0759899 T3 ES 2139199 T GR 3032078 T HU 75961 A HU 9603107 D IL 113255 D IT 1269735 B IT MI940916 D JP 9512798 T RU 2145595 C SI 759899 T US 5861426 A WO 9530641 A	15/08/98 15/05/97 01/05/95 12/02/97 13/04/95 21/01/99 16/11/98 24/07/96 16/10/98 03/05/95 00/00/00 00/00/00 30/12/96 28/12/00 00/00/00 31/03/97 10/09/99 00/00/00 23/12/97 14/07/98 15/10/99 25/02/99 29/11/95 23/09/97 16/11/95 24/02/00 20/12/99 05/03/97 01/02/00 31/03/00 28/05/97 00/00/00 00/00/00 15/04/97 00/00/00 22/12/97 20/02/00 00/00/00 19/01/99 16/11/95
WO 9508983 A1	06/04/95	AT 152613 T DE 69403057 D, T EP 0670715 A, B ES 2101574 T FR2710535 A, B US 6054136 A	15/05/97 14/08/97 13/09/95 01/07/97 07/04/95 25/04/00
WO 9956727 A2	11/11/99	AU 3843999 A EP 1075252 A US 5976963 A	23/11/99 14/02/01 02/11/99

AP

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 01/00467

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 9509831 A1 (NICOX LIMITED), 13 April 1995 (13.04.95) --	1-42
A	WO 9508983 A1 (GATTEFOSSE S.A.), 6 April 1995 (06.04.95) --	1-42
A	WO 9956727 A2 (ELAN CORPORATION, PLC), 11 November 1999 (11.11.99) -- -----	1-42
☐ 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 "I" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 July 2001		30-07-2001
Name and mailing address of the ISA Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE0100467

Claims 41-42 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.

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Septiembre 13, 2001

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/66088 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 9/113

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE01/00467

(81) Estados Designados (nacionales): 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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

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

(30) Información de Prioridad:
0000773-2 Marzo 8, 2000 SE

Publicado:

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto USA):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85
Södertälje (SE)

— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventores; y
(75) Inventores/Solicitantes (únicamente para USA):
H LMBERG, Christina [SE/SE]; AstraZeneca R&D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). SIEKMANN, Britta
[DE/SE]; Sjögråsgatan 12, S-234 33 Lomma (SE).

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

(54) Título:

"NUEVO SISTEMA AUTO EMULSIFICANTE PARA LIBERACIÓN DE MEDICAMENTO"

(57) Resumen:

La presente invención reivindica y revela una composición farmacéutica adecuada para administración oral, en la forma de un pre-concentrado en emulsión, el cual comprende: (i) uno o más AINE(s) liberadores de ON; (iii) uno o más tensoactivos; (iii) opcionalmente un aceite o grasa semi-sólida adicional; formado dicha composición una emulsión de aceite-en-agua in-situ al entrar en contacto con fluidos gastrointestinales. La composición puede también opcionalmente comprender uno o más alcoholes de cadena corta. También se encuentra dentro del alcance de la invención una combinación con un inhibidor de bomba de protones. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento del dolor y la inflamación. Está además dentro del alcance de la invención, un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en una forma de dosificación unitaria, en combinación con un inhibidor de bomba de protones, y dicho inhibidor de bomba de protones esta entericamente recubierto.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
INTERNATIONAL BUREAU

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/66088 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/113

(21) International Application Number: PCT/SE01/00467

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0000773-2 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) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOLMBERG,
Christina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151
85 Södertälje (SE). SIEKMANN, Britta [DE/SE]; Sjö-
gråsgatan 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, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, 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, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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

(54) Title: 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) one or more NO-releasing NSAID(s); (ii) one or more surfactants; (iii) optionally an additional oil or semi-solid fat; said composition forming an *in-situ* oil-in-water emulsion upon contact with gastrointestinal fluids. The composition may optionally also comprise one or more short-chain alcohols. Also within the scope of the invention is a combination with a proton pump inhibitor. The pharmaceutical composition is useful in the treatment of pain and inflammation. Further within the scope of the invention is kit comprising a pharmaceutical composition according to the invention in a unit dosage form, in combination with a proton pump inhibitor, and said proton pump inhibitor is enteric coated.

WO 01/66088 A1

28
19

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente A2252-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE01/00467	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 7 A61K 9/113		
Solicitante ASTRAZENECA AKTIEBOLAG ET AL		

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.
	☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).
	Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:	
I	☒ Bases del Reporte
II	☐ Prioridad
III	☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
IV	☐ Falta de unidad de invención
V	☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; 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 Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado CAROLINA GOMEZ LAGERLÖF/BS Teléfono No. 08-782 25 00

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.

24
21

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE01/00467

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. 41-42

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 41-42 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional

(especificar):

Ver Regla 67.1.(iv). PCT: Métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, al igual que métodos de diagnóstico.

- ☐ 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 falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-40	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-40	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-40	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Durante la búsqueda fueron encontrados los siguientes documentos:

- A WO 9508983
- B WO 9509831
- C WO 9956727

El documento A revela una composición que forma una microemulsión cuando entra en contacto con fluidos biológicos.

El documento B se relaciona con los ingredientes activos reivindicados pero no en la forma de un preconcentrado en emulsión.

El documento C revela la preconcentración en emulsión que forma una emulsión de aceite en agua una vez se diluye con una solución acuosa.

Los documentos muestran el estado general de la técnica.

Así, se considera que las reivindicaciones 1-40 llenan los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A2252-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE01/00467	International filing date (day/month/year) 06.03.2001	Priority date (day/month/year) 08.03.2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC7 A61K 9/113		
Applicant AstraZeneca Aktiebolag 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 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

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

IV ☐ Lack of unity of invention

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

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26.09.2001	Date of completion of this report 11.04.2002
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/BS Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00467

27

24

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(b)).
- ☐ 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 sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

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

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

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 I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE01/00467

28

25

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. 41-42

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 41-42

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/SE01/00467

29
26

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	1-40	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-40	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-40	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 ingredients 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 1-40 are considered to fulfil the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability.

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 en emulsión, el cual comprende: (i) uno o más AINE(s) liberadores de ON; (ii) uno o más tensoactivos; (iii) opcionalmente un aceite o grasa semi-sólida adicional; formado dicha composición una emulsión de aceite-en-agua in-situ al entrar en contacto con fluidos gastrointestinales. La composición puede también opcionalmente comprender uno o más alcoholes de cadena corta. También se encuentra dentro del alcance de la invención una combinación con un inhibidor de bomba de protones. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento del dolor y la inflamación. Está además dentro del alcance de la invención, un kit que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en una forma de dosificación unitaria, en combinación con un inhibidor de bomba de protones, y dicho inhibidor de bomba de protones esta entericamente recubierto

NUEVO SISTEMA DE ADMINISTRACION DE DROGAS AUTO-EMULSIFICANTES

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 el 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.

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 de administración de drogas auto-microemulsificantes (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 si 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 esférica 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 algunas decenas 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 liberadoras de NO, ó las mezclas de NSAIDs liberadoras 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 únicas 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 al 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 de administración de drogas auto-emulsificantes (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) una ó más NSAIDs liberadoras de NO;
- (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 una o más NSAIDs liberadoras de NO y que forman el núcleo de la gota cubierto por una o varias capas de tensioactivo. La emulsión aceite en agua formada *in situ* proporcionará una excelente biodisponibilidad de la NSAID liberadora de NO 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 ampollitas bebibles y los cojines de dosificación, o puede alternativamente acondicionarse a manera de otras formas de dosificación apropiadas tales como las tabletas blandas masticables y los trociscos con base masticable.

Luego del 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*).

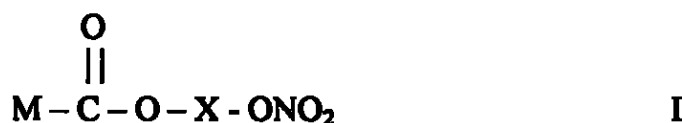
El término "NSAID" define una droga antiinflamatoria no esteroidal, v.g., toda droga que tenga un efecto antiinflamatorio, con la condición de que no pertenezca a la clase de drogas "esteroides". Un experto en este campo de la técnica sabe si un compuesto cae dentro de la definición de NSAID. Entre los ejemplos específicos de

NSAIDs se mencionan el naproxen, diclofenaco, aceclofenaco, indometacina, ketorolac, sulindaco, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, azapropazon, nabumeton, carprofen, ácido tiaprofénico, suprofen, indoprofen, etodolac, fenoprofen, fenbufen, flurbiprofen, bermoprofen, pirazolac, zaltoprofen, nabumetone, bromfenac, ampiroxicam, y lomoxicam. Esta lista no deberá considerarse exhaustiva en ninguna de las formas.

Con el término "NSAID liberadora de NO" se pretende abarcar toda droga antiinflamatoria no esteroideal (NSAID), como también sus sales o enantiómeros, que tenga la capacidad de liberar óxido de nitrógeno.

Las NSAIDs liberadoras de NO son compuestos lipofílicos con pobre solubilidad en agua. 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 rata de disolución, dando como resultado una pobre biodisponibilidad luego de su administración oral.

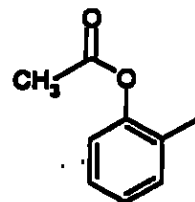
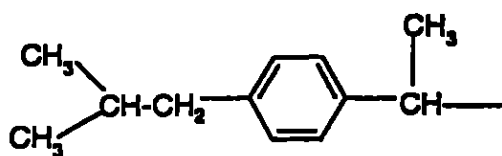
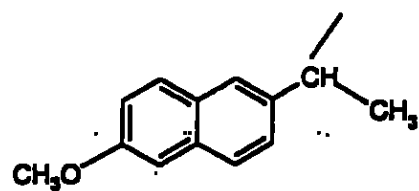
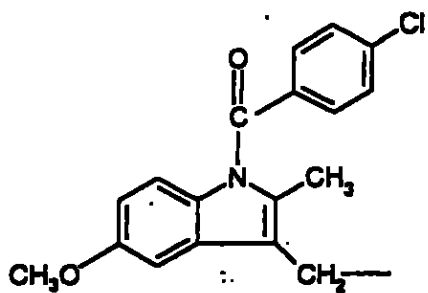
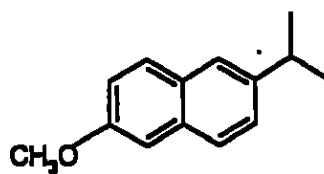
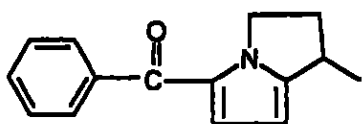
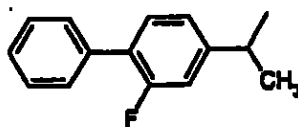
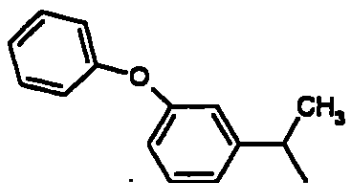
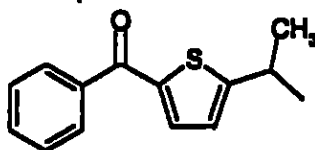
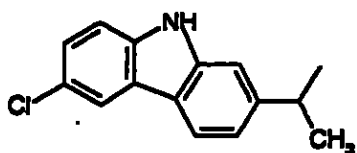
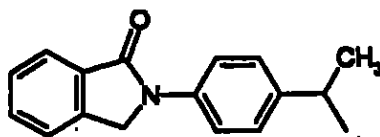
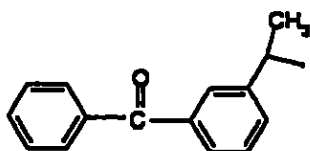
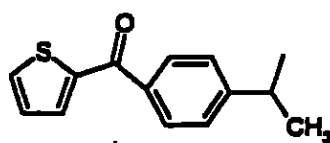
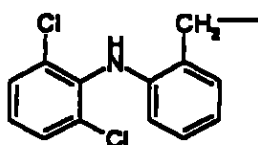
Las NSAIDs liberadoras de NO preferidas, de acuerdo con la presente invención, son compuestos de fórmula I



en donde

X es un espaciador, v.g., un compuesto que forma un puente entre el grupo donante del óxido de nitrógeno y la NSAID; y

M se selecciona del grupo conformado por:

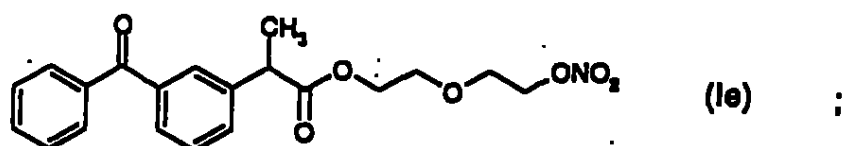
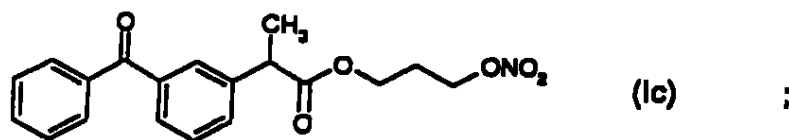
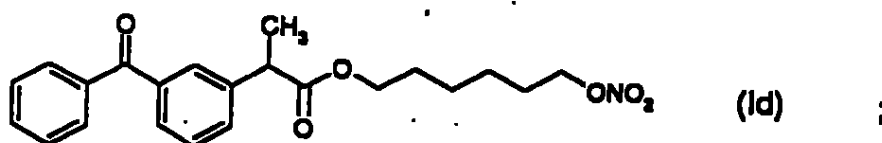
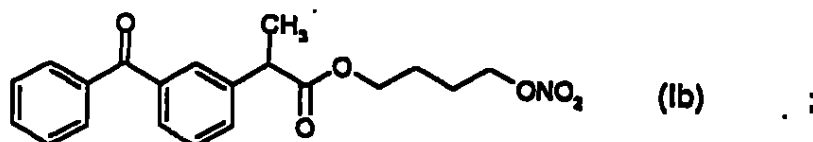
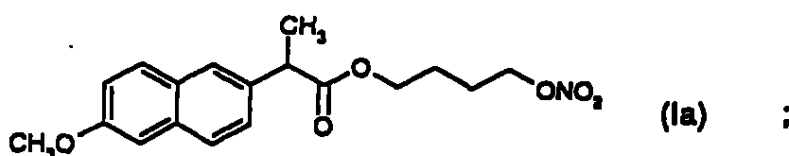


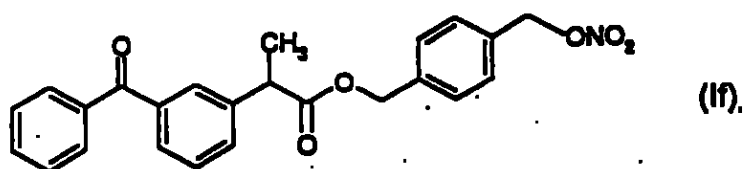
y

En una práctica preferida de la invención, el espaciador X se selecciona entre un grupo alquileo lineal, ramificado ó cíclico $-(CH_2)_n$ en donde n es un número entero entre 2 y 10; $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$ en donde m y p son enteros entre 2 y 10; y $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$.

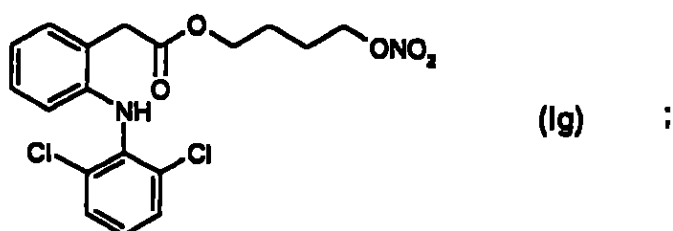
En una práctica de la invención, la(s) NSAID(s) liberadora(s) de NO contemplada(s) como el compuesto o los compuestos activos en la formulación SEDDS acorde con la presente invención, son compuestos revelados y reivindicados en las patentes WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 y WO 95/30641, citadas aquí a manera de solo referencia.

Las sustancias liberadoras de NO específicas, útiles de acuerdo con la presente invención, son:

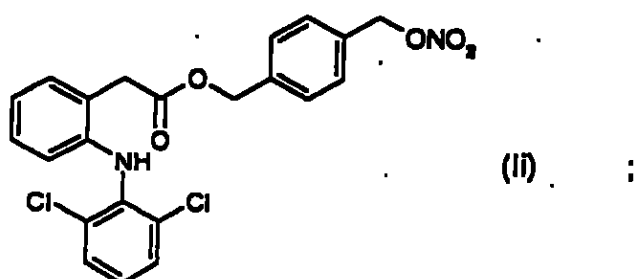




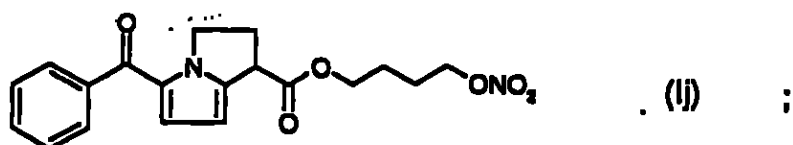
(If) ;



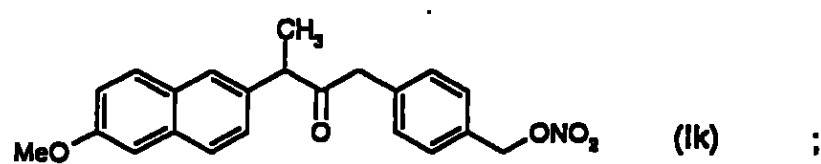
(Ig) ;



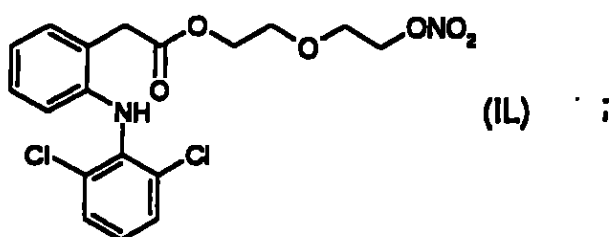
(Ii) ;



(Ij) ;



(Ik) ;



(Il) ;

forma semisólida u oleosa, 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.

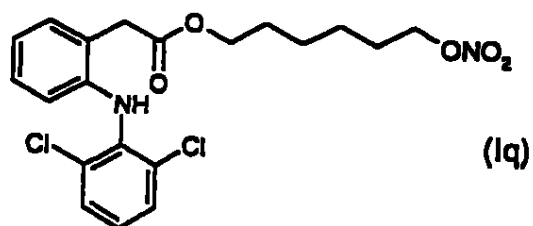
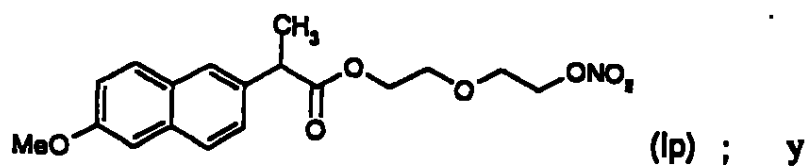
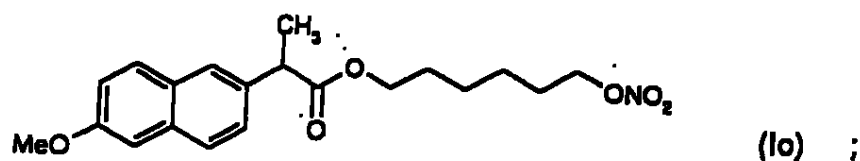
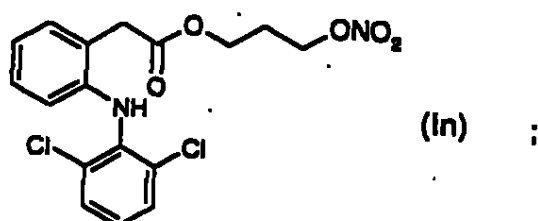
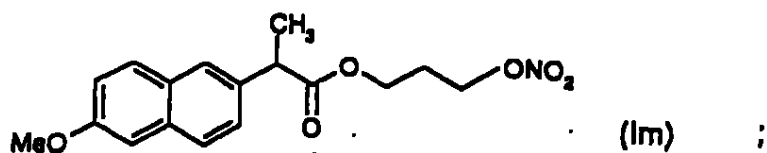
Adicionalmente, puede agregarse un aceite o grasa semisólida farmacológicamente inerte a la composición farmacéutica, ya sea a manera de un material de relleno o a manera de un regulador de la viscosidad. Puede requerirse un agente auxiliar de llenado para incrementar la precisión de la dosificación 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 NSAID(s) liberadora(s) de NO usada 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 NSAID(s) liberadora(s) de NO a usar 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, ó 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



Las NSAIDs se encuentran por naturaleza en forma de polvo, mientras que las NSAIDs liberadoras de NO predominantemente proporcionan un compuesto en

(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 Gattefossé.

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 cual 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 palmitoestearato de glicerilo tal como el

Precirol ATO5®. 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.

En un aspecto de la presente invención, una NSAID liberadora de NO oleosa (lipofílica) o semisólida se usa como el ingrediente activo.

Si un aceite o grasa semisólida adicional se usa en la composición farmacéutica acorde con la invención, esta 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 (glicerina).

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.

En otro aspecto de la invención, se usan como ingredientes activos dos o más NSAIDs liberadoras de NO, en donde cualquiera de ellas puede estar presente a manera de un aceite o de un semisólido, o en donde por lo menos una de dichas drogas está presente a manera de un aceite, o a manera de un semisólido, y la otra o las otras puede(n) estar presente(s) a modo de un sólido el cual va disuelto o suspendido en el compuesto oleoso o semisólido. Las combinaciones de dos o más NSAIDs liberadoras de NO pueden conllevar ventajas en caso de que la alta carga de NO de una NSAID liberadora de NO de baja potencia y de uso a dosis alta, se desee suplementar con una dosis baja de una NSAID liberadora de NO de alta potencia.

Un aspecto más de la invención es una combinación de una o más NSAIDs liberadoras de NO con un compuesto inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible (PPI, sigla en inglés de Proton Pump Inhibitor). Las NSAIDs liberadoras de NO deberán formularse de forma tal que sean emulsificadas en el

estómago, v.g., a manera de una formulación SEDDS antes descrita, mientras que el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible (PPI) deberá protegerse contra el contacto con los jugos gástricos ácidos, por ejemplo, mediante un revestimiento entérico. El revestimiento entérico colocado en capas sobre el PPI permanecerá intacto hasta que llegue al intestino, en donde el PPI debe ser liberado. Las unidades de inhibidor de la bomba de protones (PPI) recubiertas con el revestimiento entérico, previamente preparadas por separado, pueden mezclarse dentro del SEDDS fundido. Alternativamente, los PPIs pueden llenarse en una cápsula ya llenada con el SEDDS solidificado, en donde puede ser necesario disponer una capa de parafina protectora entre el SEDDS y los pellets de PPI preparados. En una práctica alternativa, los pellets de PPI preparados pueden mezclarse dentro de una formulación SEDDS líquida.

La combinación puede entonces tratarse ya sea de una combinación fija, v.g. una formulación en donde la ó las NSAIDs liberadoras de NO y el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible se mezclan para luego llenarse dentro de una unidad de dosificación apropiada. En una práctica alternativa de la invención, el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible puede llenarse en una cápsula con una formulación SEDDS ya solidificada de una o más NSAID(s) liberadoras de NO -en este caso, una capa protectora de parafina o de otro material inerte puede requerirse disponer entre la formulación SEDDS y el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible. En una práctica alternativa más, el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible va mezclado en una formulación SEDDS líquida de la ó las NSAID(s) liberadora(s) de NO.

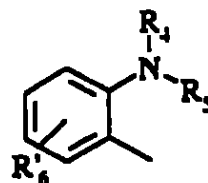
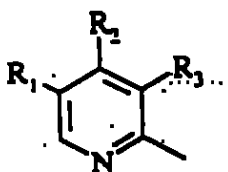
En una práctica alternativa de la invención, la NSAID liberadora de NO y el PPI pueden suministrarse en forma de un kit, en donde la NSAID liberadora de NO y el PPI se toman secuencialmente, v.g., una después del otro. El orden de la ingestión/administración no resulta crucial, lo cual significa que bien sea la NSAID liberadora de NO, ó el PPI, puede administrarse antes que el otro. Por consiguiente, una práctica de la invención comprende un tratamiento del tipo de combinación en donde una o más NSAIDs liberadoras de NO se administran a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, después de lo cual se administrará el PPI, o viceversa.

Entre los ejemplos de inhibidores de la bomba de protones apropiados en una combinación con una NSAID liberadora de NO, de acuerdo con la presente invención, se incluye un compuesto de la siguiente fórmula general I ó una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de éste, ó uno de sus enantiómeros puros (no mezclados) ó una sal alcalina de su enantiómero puro:

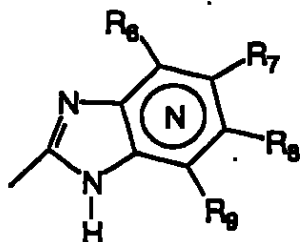


en donde

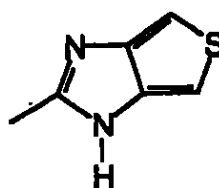
Het₁ es



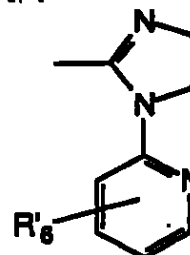
Het₂ es



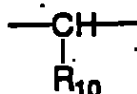
ó



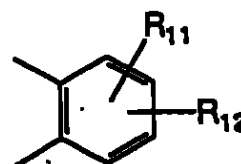
ó



X =



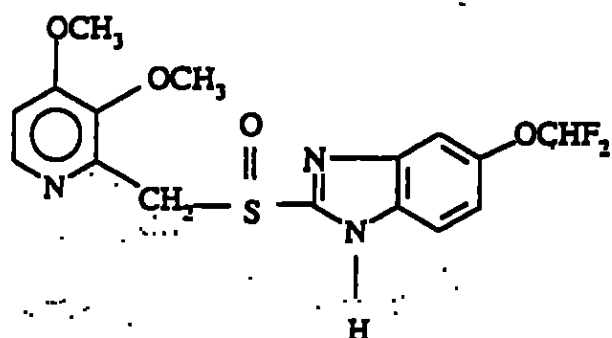
ó



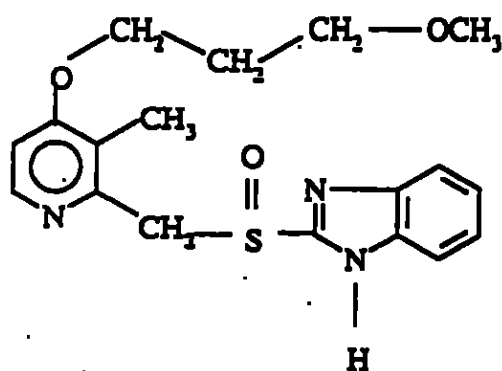
en donde

N (dentro del círculo) en la porción bencimidazol significa que uno de los átomos de carbono sustituidos con R₆-R₉, pueden opcionalmente cambiarse por un átomo de nitrógeno sin sustituyentes;

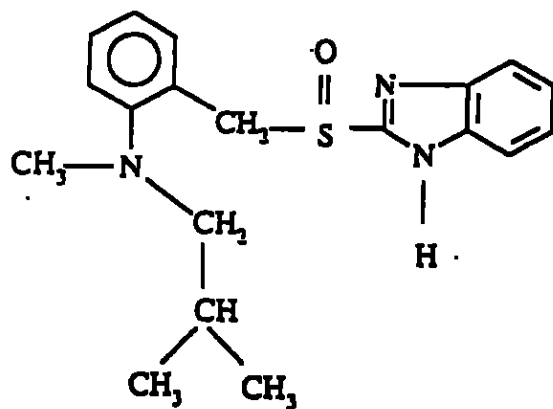
R₁, R₂ y R₃ son idénticos ó diferentes y se seleccionan de un grupo conformado por hidrógeno, alquil, alcoxi opcionalmente sustituido con flúor, alquiltio, alcoxialcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenil y fenilalcoxi;



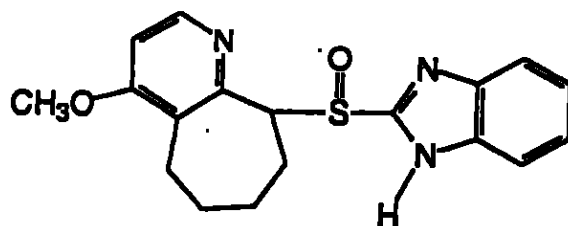
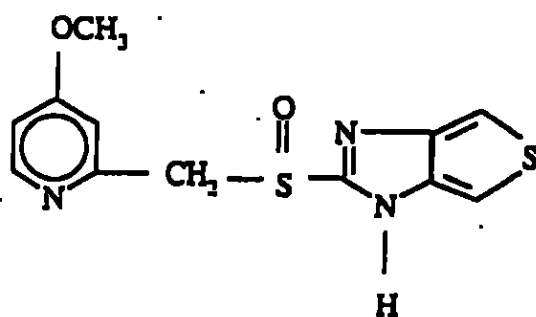
Pantoprazol



Pariprazol



Leminoprazol



R_4 y R_5 son idénticos ó diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, alquil y aralquil;

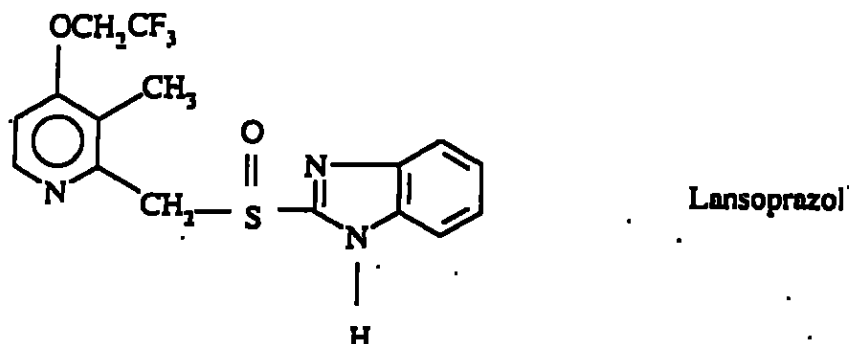
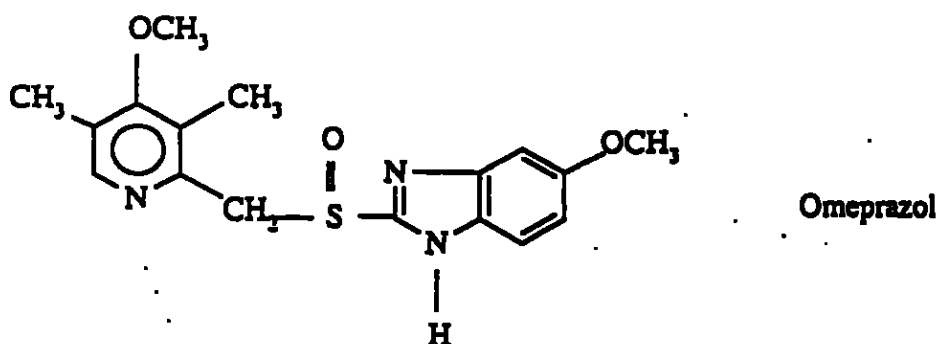
R_6' es hidrógeno, halógeno, trifluorometil, alquil ó alcoxí;

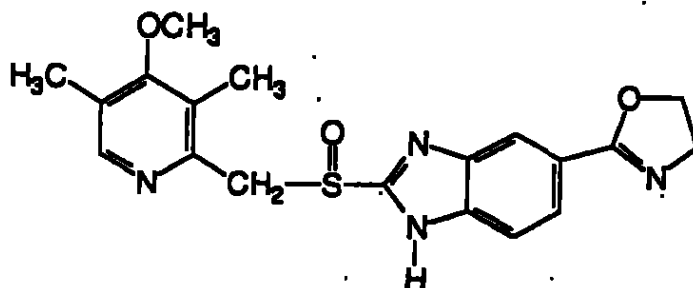
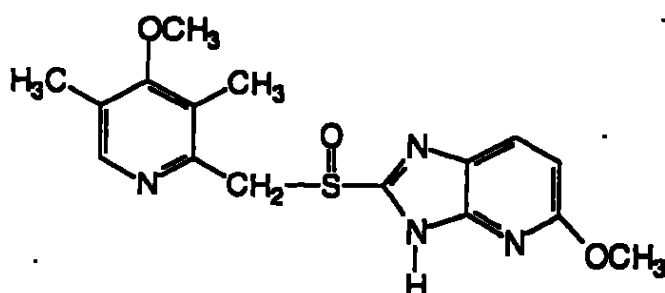
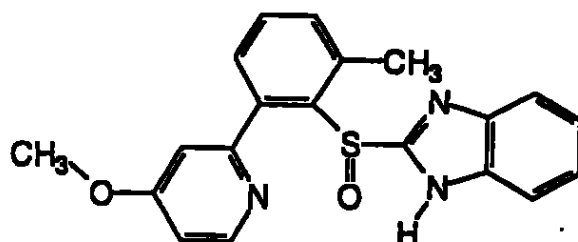
R_6 - R_9 son idénticos o diferentes y se seleccionan de un grupo conformado por hidrógeno, alquil, alcoxí, halógeno, halo-alcoxí, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, oxazolil, trifluoroalquil, ó los grupos adyacentes R_6 - R_9 forman estructuras anulares las cuales pueden ir adicionalmente sustituidas;

R_{10} es hidrógeno ó forma una cadena alquilénica junto con R_3 , y

R_{11} y R_{12} son idénticos ó diferentes y se seleccionan de un grupo conformado por hidrógeno, halógeno ó alquil; grupos alquil, grupos alcoxí y porciones de éstos, los cuales pueden tratarse de cadenas C_1 - C_9 ramificadas o rectas ó pueden comprender grupos alquil cíclicos, tales como cicloalquil-alquil.

Ejemplos específicos de inhibidores de la bomba de protones apropiados en concordancia con la presente invención, son





Los inhibidores de la bomba de protones ácido-sensibles empleados en las formas de dosificación de la presente invención pueden usarse en su forma neutra o en forma de una sal alcalina, tales como, por ejemplo las sales Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , ó Li^+ , preferiblemente las sales Mg^{2+} . Adicionalmente, y en donde sea aplicable, los compuestos antes listados pueden usarse en forma racémica o en la forma del enantiómero substancialmente puro de éstos, o a manera de sales alcalinas de los enantiómeros puros.

Entre los inhibidores de la bomba de protones apropiados se incluyen, por ejemplo, los revelados en las patentes EP-A1-0005129, EP-A1-174 726, EP-A1-166 287, GB 2 163 747 y WO 90/06925, y los compuestos especialmente apropiados son los descritos en las patentes WO 95/01977 y W094/27988.

Los inhibidores de la bomba de protones usados en una combinación acorde con la presente invención, se suministran preferiblemente a manera de pellets con capas de revestimiento entérico, pellets los cuales contienen el inhibidor de la bomba de

protones ácido-sensible. Para lo referente a la composición de los pellets con revestimiento entérico y su preparación, debe consultarse la patente WO 96/01623, citada aquí a manera de solo referencia.

Entre las combinaciones apropiadas, acordes con la presente invención, se incluyen por ejemplo, la combinación de una NSAID liberadora de NO de fórmula Ia con el omeprazol, ó una sal alcalina del omeprazol, o el (S)-omeprazol, ó una sal alcalina del (S)-omeprazol; ó una NSAID liberadora de NO de fórmula II + omeprazol ó una sal alcalina de omeprazol, el (S)-omeprazol, ó una sal alcalina del (S)-omeprazol.

La composición farmacéutica de la invención se llena en formas de dosificación unitaria apropiadas para la administración oral, tales como cápsulas, ampolletas 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 administrada como tal. 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 ampolletas 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.

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 la NSAID liberadora de NO oleoso o semisólida, y se agrega el tensioactivo sólido o semisólido 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, la NSAID liberadora de NO oleosa 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, la NSAID liberadora de NO oleosa se coloca en un recipiente, para luego agregar el tensioactivo sólido (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 un 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 NSAID-NO, 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 otra 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 NSAID-NO, 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 ($=0.05 - 1 \text{ Pas}$) 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 y 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 ó multifásicas (*W.J. Bowtle et al., Int. J. Pharm. 141 (1996), pp 9-16*). Varias fases del material solidificado pueden llenarse en varias etapas. 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 procesarse adicionalmente, v.g., para que presenten un revestimiento entérico.

III. Combinación con PPIs

La NSAID liberadora de NO oleosa o semisólida se coloca en un recipiente, y se agrega el tensioactivo sólido o semisólido y la grasa sólida/aceite (opcional). La

mezcla se calienta a la temperatura correspondiente al punto de fusión de los excipientes, haciendo la formulación fluida, se mezcla completamente hasta lograr homogeneidad (inspección visual) y luego se agregan a la mezcla los pellets recubiertos con el revestimiento entérico, previamente preparados, que contienen el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible. El pre-concentrado con los pellets de PPI suspendidos, se llena en las cápsulas, en donde se solidifica, resultando apropiado para administración oral.

Alternativamente, la NSAID liberadora de NO oleosa o semisólida se coloca en un recipiente, 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, se mezcla completamente hasta lograr homogeneidad (inspección visual). El pre-concentrado se llena en cápsulas apropiadas para administración oral, en donde solidifica. Se agrega luego una capa protectora de parafina, o de otra base inerte termoablandable apropiada para administración oral, y se deja solidificar. Luego, se agregara encima de la parafina, los pellets de PPI previamente preparados.

En incluso un método alternativo más, la NSAID liberadora de NO oleosa se coloca en un recipiente y se agrega el tensioactivo fluido. La mezcla se somete a mezclado completo hasta lograr homogeneidad (inspección visual), y luego se agregan a la mezcla los pellets de PPI preparados. El pre-concentrado con los pellets PPI suspendidos, se llena en cápsulas apropiadas para administración oral.

IV. Caracterización de las formulaciones

Con el fin de caracterizar o evaluar las formulaciones, se determina el tiempo 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 activo. Si la formulación a caracterizar corresponde a una combinación con un PPI, se verifica primero que los pellets de PPI no hayan sido afectados por el SGF, lo cual se hace por inspección visual. Si el revestimiento entérico de los pellets de PPI se afecta, el PPI puede verse afectado negativamente en un pH de 1,2, y esto puede observarse por un marcado cambio de color.

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), ó Espectroscopía de Correlación de Fotones (Foton 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 limitantes de la invención.

Se prepararon los siguientes pre-concentrados para emulsión.

En los Ejemplos 1-7 siguientes, el compuesto activo usado en las formulaciones fue un compuesto de fórmula (Ia), ya reseñada.

Ejemplo 1

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	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 (Ia) al Pluronic F127® fundido, y se permitió que la mezcla alcanzará 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 (Ia)	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 (Ia) 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

Ejemplo 3

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	1000
(ii) Polyglycol BM 45®	1000
(iii) dodecilsulfato de sodio	40

Se obtuvo una formulación por mezcla de 1 kg de Polyglycol BM 45 (Poloxamine 107), 40 gramos de dodecilsulfato de sodio, a modo de co-tensioactivo, y 1 kg del compuesto de fórmula (Ia). 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 (Ia)	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 SGF (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 (Ia)	1250
(ii) Pluronic F127®	1500
(iii) Aceite fraccionado de coco	1880

Para garantizar que las formulaciones con bajas dosis presenten una buena precisión de 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 alicuota 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 (Ia) y 1,880 kg de aceite fraccionado de coco al fundido de Pluronic F127®, y se permitió que la mezcla alcanzará 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

5P
55

Ejemplo 6

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	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 (Ia)	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.

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

El compuesto activo de fórmula (Ib), ya definida, fue usado en la formulación del presente Ejemplo 8.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ib)	75
(ii) Polyglycol BM45	75

Se preparó una formulación en la misma forma de los Ejemplos precedentes.

Caracterización

Tiempo de formación de emulsión: 1,5 minutos

Tamaño de partícula promedio: 5 μm

Ejemplo 9

Se usó el compuesto activo de fórmula (Ic), ya definida, en la formulación del presente Ejemplo 9.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ic)	75
(ii) Polyglycol BM45®	75

Se preparó una formulación en la misma forma de los Ejemplos precedentes.

Caracterización

Tiempo de formación de emulsión: 3 minutos

Tamaño de partícula promedio: 2 μm

Ejemplo 10

El compuesto activo de fórmula (Id), ya definida, fue usado en la formulación del presente Ejemplo 10.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Id)	75
(ii) Polyglycol BM45®	75

Se preparó una formulación en la misma forma de los Ejemplos precedentes.

Caracterización

Tiempo de formación de emulsión: 0,5 minutos

Tamaño de partícula promedio: 2 μm

60
57

Ejemplo 11

El compuesto activo de fórmula (Ie), ya definida, fue usado en la formulación del presente Ejemplo 11.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ie)	75
(ii) Polyglycol BM45®	75

Se preparó una formulación en la misma forma de los Ejemplos precedentes.

Caracterización

Tiempo de formación de emulsión:	1 minuto
Tamaño de partícula promedio:	4 µm

Ejemplo 12

Se utilizó el compuesto activo de fórmula (If), ya definida, en la formulación del presente Ejemplo 12.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (If)	75
(ii) Polyglycol BM45®	75

Se preparó una formulación en la misma forma de los Ejemplos precedentes.

Caracterización

Tiempo de formación de emulsión:	1 minuto
Tamaño de partícula promedio:	2 µm

Ejemplo 13

El compuesto activo de fórmula (Ig), ya definida, fue usado en la formulación del presente Ejemplo 13.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ig)	75
(ii) Polyglycol BM45	75

61
58

Se preparó una formulación en la misma forma de los Ejemplos precedentes.

Caracterización

Tiempo de formación de emulsión: 3 minutos
Tamaño de partícula promedio: 1 µm

Ejemplo 14

Los compuestos activos de fórmulas (Ia) y (Ik), ya definidas, se usaron en la formulación del presente Ejemplo 14.

	cantidad [g]
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	250
(ii) Compuesto de fórmula (Ik)	8
(iii) Pluronic L121®	250

Se preparó una formulación disolviendo el compuesto de fórmula (Ih) en el compuesto de fórmula (Ia), para luego agregar el Pluronic L121® (Poloxamer 40l) a dicha mezcla. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual).

Caracterización

La formulación se colocó en 20 mL de SGF (sin enzimas) bajo agitación magnética. Se determinó el tiempo requerido para la formación de la emulsión. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo de formación de emulsión: 5-10 segundos

Ejemplo 15

Se usaron los compuestos activos de fórmulas (Ia) y (Ii), ya definidas, en la formulación del presente Ejemplo 15.

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	250
(ii) Compuesto de fórmula (Ii)	8
(iii) Pluronic L121®	250

Se preparó una formulación en la forma descrita para el Ejemplo 14.

Caracterización

Efectuada de manera similar al Ejemplo 14 anterior.

Tiempo de formación de emulsión: 3 minutos

Ejemplo 16

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	750
(ii) Pluronic F127®	450
(iii) Omeprazol	20

Se preparó una formulación semisólida a través de la fundición de 450 g de Pluronic F127® (Poloxamer 407) por calentamiento a 62 °C. EL fundido se agitó suficientemente para asegurar que ninguna partícula sólida estuviera presente. Se agregaron 750 g de un compuesto de fórmula (Ia), ya definida, al Pluronic F127 fundido, y se permitió que la mezcla alcanzará una temperatura de 62°C. Se agregó 20 g de omeprazol en la forma de pellets preparados con revestimiento entérico los cuales contienen la sal Mg del omeprazol, preparada en la forma descrita en la patente WO 96/01623, Ejemplo 2. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (chequeada por inspección visual) y se llenó en cápsulas de gelatina dura. La formulación se tornó semisólida con el enfriamiento (dentro de la cápsula).

Caracterización

Se colocaron 120 mg de formulación en 12,5 ml de SGF (sin enzimas) a 37°C, bajo agitación magnética. El SEDDS formó una emulsión luego del contacto con el SGF, y los pellets de PPI permanecieron intactos ante la presencia del SEDDS y un pH de 1,2, en la medida en que no se observó ningún cambio de color. El tiempo de formación de la emulsión fue de 12 minutos.

Ejemplo 17

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	750
(ii) Pluronic L121®	450
(iii) Omeprazol	20

Se preparó una formulación líquida mediante el mezclado de 450 g del tensioactivo líquido Poloxamer 401, con 750 g de un compuesto de fórmula (Ia), ya definida, a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla 20 g de omeprazol en la forma de pellets preparados con revestimiento entérico los cuales contienen la sal Mg del omeprazol, preparada en la forma descrita en la patente WO 96/01623, Ejemplo 2. La formulación líquida se mezcló hasta lograr homogeneidad (verificada por inspección visual) y se llenó en cápsulas de gelatina dura.

Caracterización

Se colocaron 120 mg de la formulación en 12,5 mL de SGF (sin enzimas) a 37°C, y agitación magnética. El SEDDS formó una emulsión luego del contacto con el SGF, y los pellets de PPI permanecieron intactos ante la presencia del SEDDS y un pH de 1,2, en la medida en que no se observó ningún cambio de color. El tiempo de formación de la emulsión fue de 0,5 minutos.

Ejemplo 18

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	3
(ii) Pluronic F127®	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 (Ia) a la mezcla, y se permitió que la mezcla alcance 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 19

	<u>cantidad [g]</u>
(i) Compuesto de fórmula (Ia)	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 (Ia) a la mezcla, y se permitió que la mezcla alcanzará 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 20

	<u>cantidad [g]</u>
(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 (Ia) a la mezcla, a temperatura ambiente. La formulación líquida resultante luego se llenó en cápsulas de gelatina blanda.

Caracterización

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.

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, la cual comprende:

- (i) una ó más NSAIDs liberadoras de NO;
- (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.

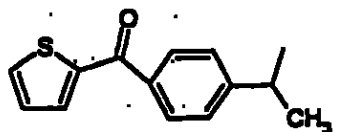
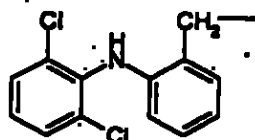
3. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1 ó 2, en donde la NSAID liberadora de NO es un compuesto de fórmula I



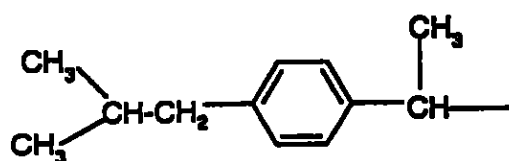
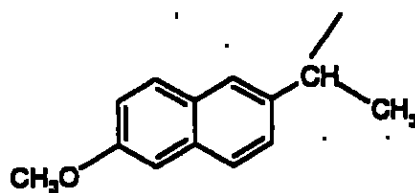
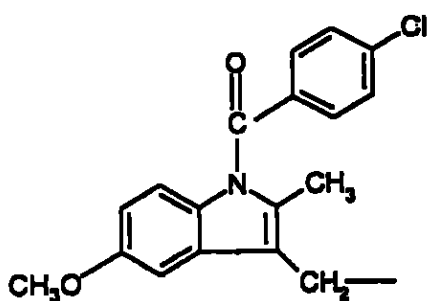
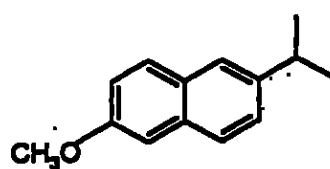
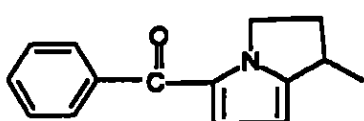
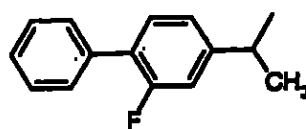
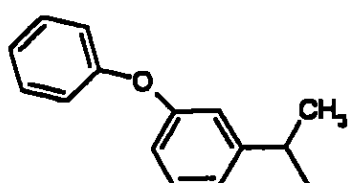
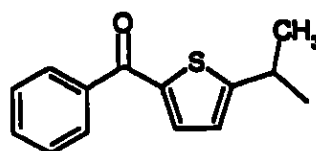
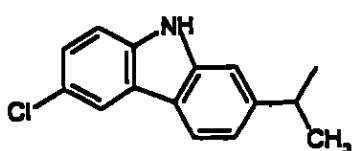
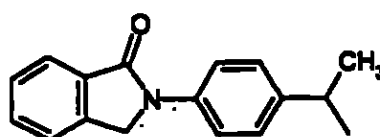
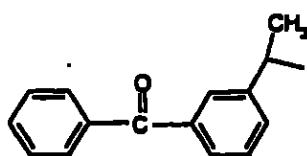
en donde

X es un espaciador, y

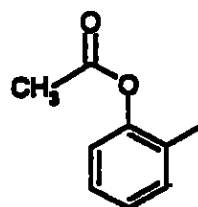
M se selecciona de un grupo conformado por:



68
65

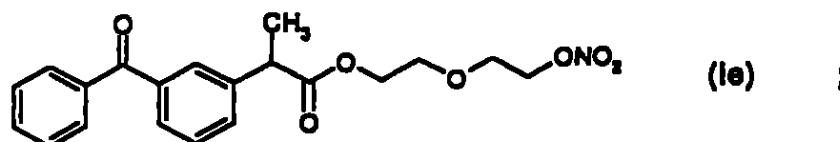
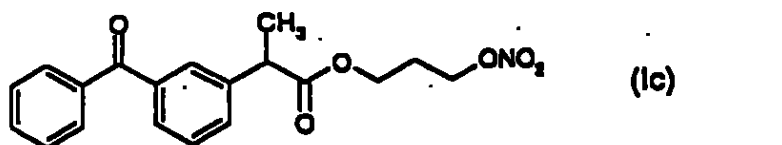
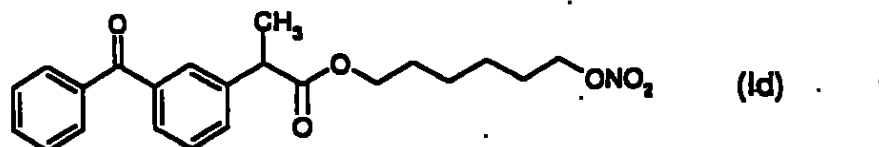
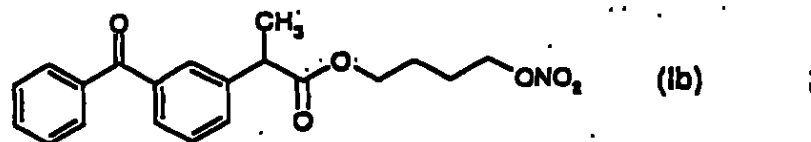
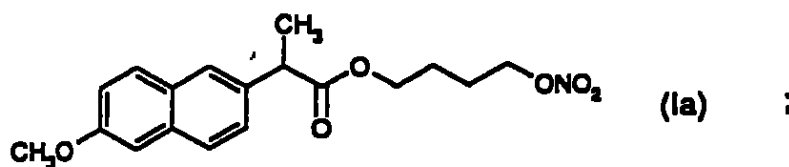


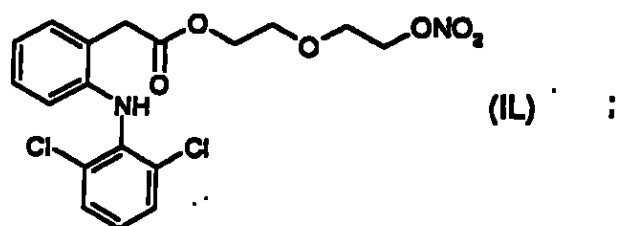
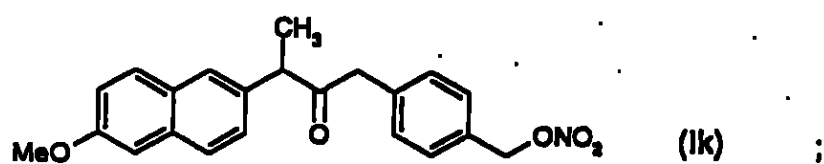
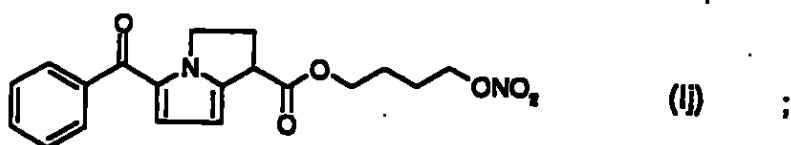
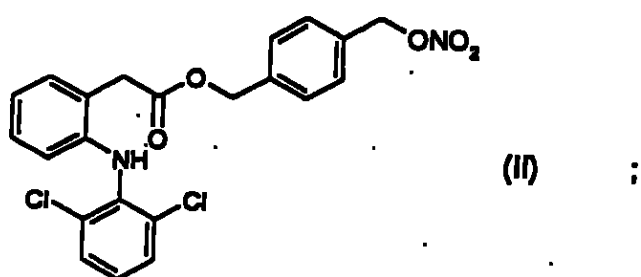
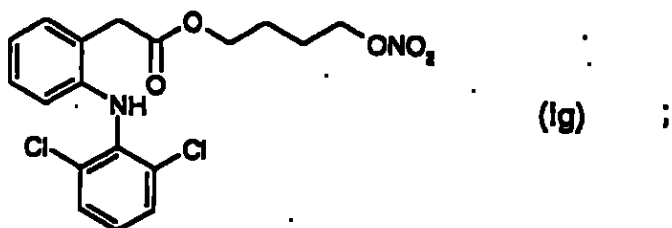
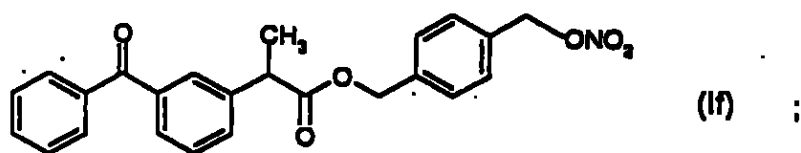
y

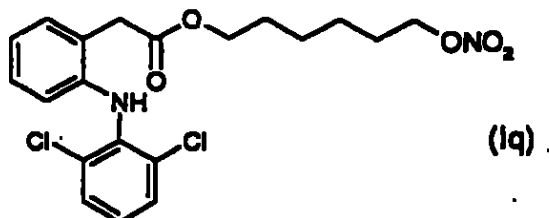
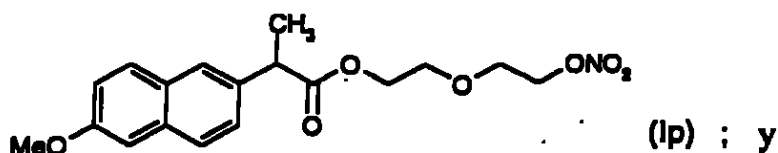
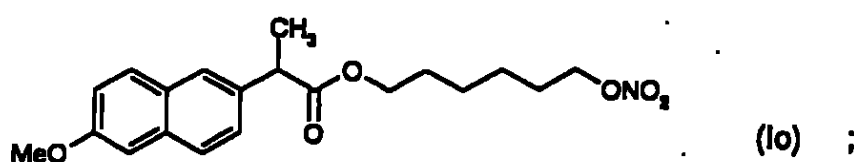
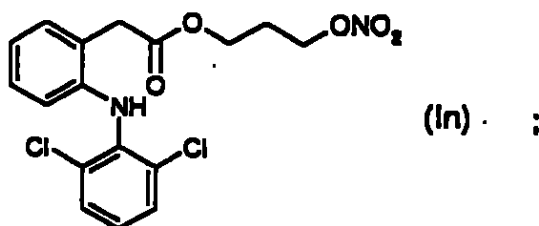
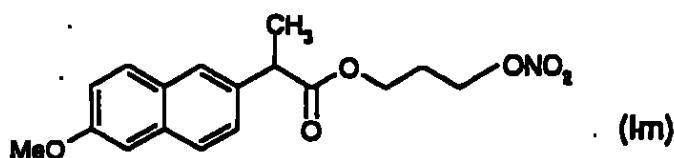


4. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 3, en donde el espaciador X de la NSAID liberadora de NO se selecciona entre un grupo alquileo lineal, ramificado o cíclico $-(CH_2)_n$, en donde n es un número entero entre 2 y 10; $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$ en donde m y p son enteros entre 2 y 10; y $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$.

5. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la NSAID liberadora de NO es un compuesto seleccionado entre:







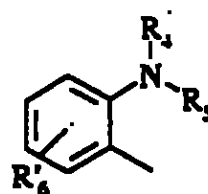
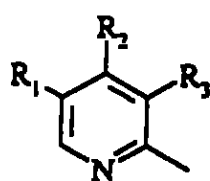
6. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, la cual adicionalmente comprende unidades recubiertas con revestimiento entérico, individuales, de un inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible, ó de una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de éste.

7. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 6, en donde el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible se selecciona entre un compuesto de la siguiente fórmula general I ó una sal alcalina farmacéuticamente aceptable de éste, ó uno de sus enantiómeros puros ó una sal alcalina del enantiómero puro:

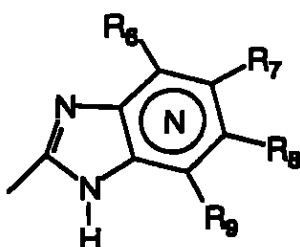


en donde

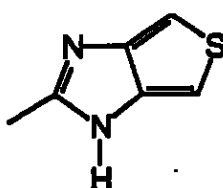
Het₁ es



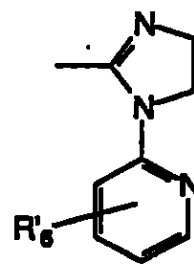
Het₂ es



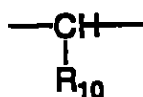
o:



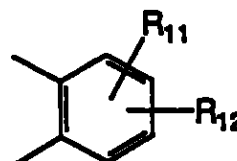
o:



X =



o:



en donde

N en la porción molecular bencimidazol significa que uno de los átomos de carbono sustituidos con R₆-R₉, puede opcionalmente cambiarse por un átomo de nitrógeno sin sustituyentes;

R₁, R₂ y R₃ son idénticos ó diferentes y se seleccionan de un grupo conformado por hidrógeno, alquil, alcoxi opcionalmente sustituido con flúor, alquiltio, alcoxialcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenil y fenilalcoxi;

R₄ y R₅ son idénticos ó diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, alquil y aralquil;

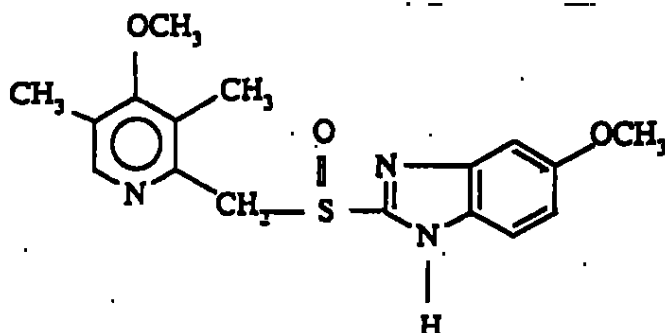
R_6' es hidrógeno, halógeno, trifluorometil, alquil ó alcoxi;

R_6 - R_9 son idénticos o diferentes y se seleccionan de un grupo conformado por hidrógeno, alquil, alcoxi, halógeno, halo-alcoxi, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, oxazolil, trifluoroalquil, ó los grupos adyacentes R_6 - R_9 forman estructuras anulares las cuales pueden ir adicionalmente sustituidas;

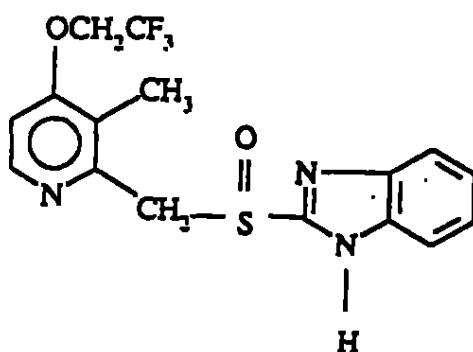
R_{10} es hidrógeno ó forma una cadena alquilénica junto con R_3 , y

R_{11} y R_{12} son idénticos ó diferentes y se seleccionan de un grupo conformado por hidrógeno, halógeno ó alquil; grupos alquil, grupos alcoxi y porciones de éstos, los cuales pueden tratarse de cadenas $C_1 - C_9$ ramificadas ó rectas ó pueden comprender grupos alquil cíclicos, tales como cicloalquil-alquil.

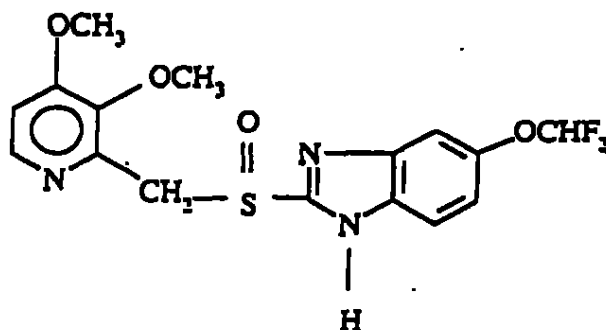
8. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 7, en donde el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible se selecciona entre:



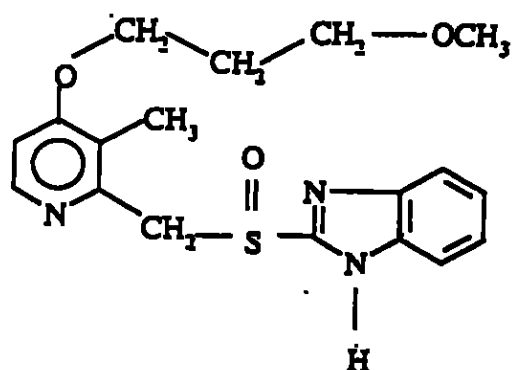
Omeprazole



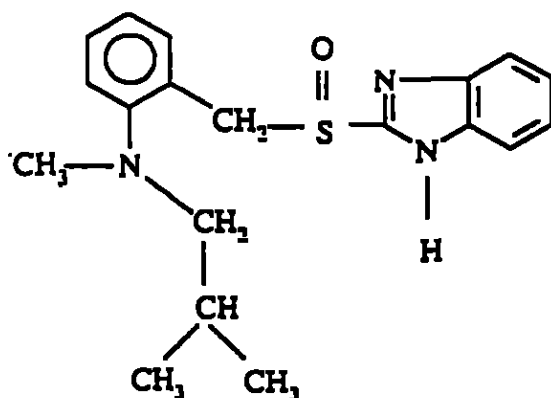
Lansoprazole



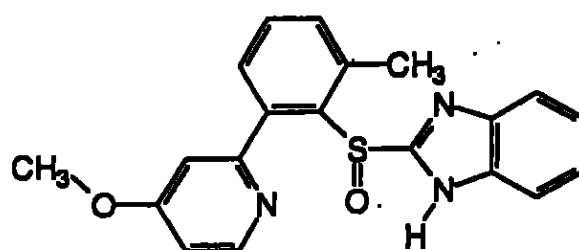
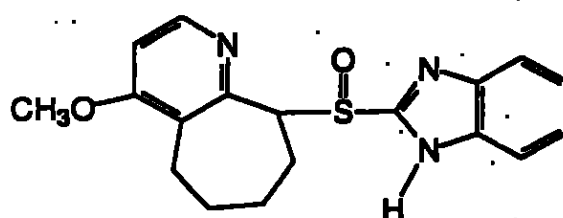
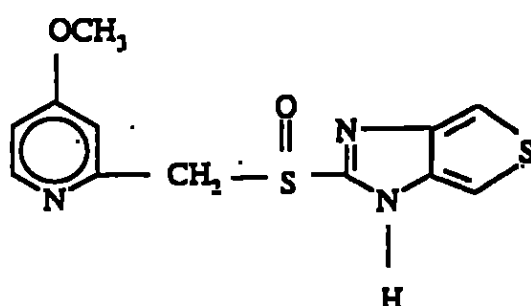
Pantoprazole

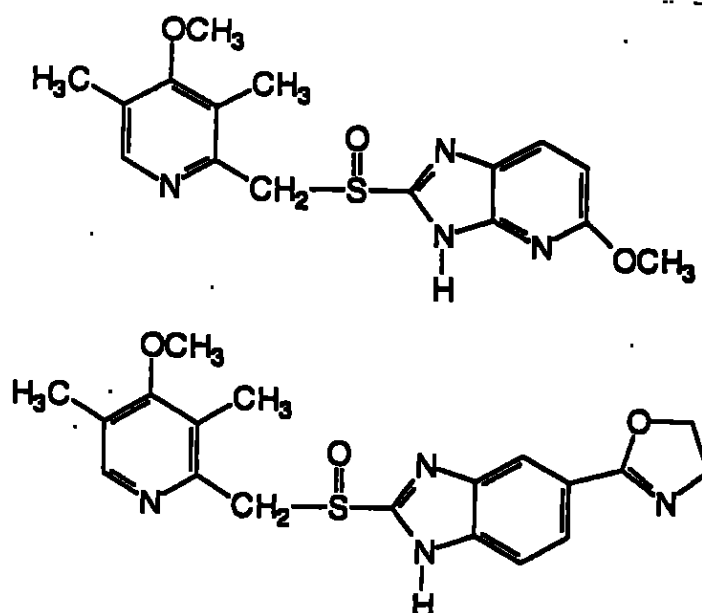


Pariprazol



Leminoprazol





9. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 8, en donde el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible se selecciona entre omeprazol, una sal alcalina de omeprazol, (S)-omeprazol, y una sal alcalina de (S)-omeprazol.
10. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 9, en donde la sal alcalina del omeprazol ó del (S)-omeprazol es una sal de magnesio.
11. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 6, en donde la NSAID liberadora de NO es un compuesto de fórmula Ia y el inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible se selecciona entre omeprazol, una sal alcalina de omeprazol, (S)-omeprazol, y una sal alcalina de (S)-omeprazol.
12. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de NSAID liberadora de NO va desde 50 – 1 500 mg por dosis unitaria.
13. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 12, en donde la cantidad de NSAID liberadora de NO va desde 125 - 500 mg por dosis unitaria.
14. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el tensioactivo es un co-polímero de bloque.

15. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.
16. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 15, en donde el tensioactivo no iónico es un poloxámero.
17. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 15, 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.
18. 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.
19. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 18, en donde la cantidad total de tensioactivo(s) se sitúa entre 100 - 500 mg.
20. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde la proporción entre NSAID liberadora de NO : tensioactivo se sitúa en el rango entre 1:0,1 y 1:10.
21. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 20 en donde la proporción entre NSAID liberadora de NO : tensioactivo se sitúa en el rango entre 1:0,3 y 1:3.
22. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde está presente un aceite.
23. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 22, en donde el aceite es un aceite vegetal.
24. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 23, 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.

25. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 22, en donde el aceite es un aceite de origen animal.

26. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 25, en donde el aceite de origen animal es un aceite de pescado ó uno ó más mono, di ó triglicéridos.

27. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde una grasa semisólida es usada como material de relleno.

28. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 27, en donde la grasa semisólida se selecciona entre mono, di y triglicéridos.

29. Una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 28, 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.

30. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 2 - 29, en donde el alcohol de cadena corta se selecciona entre etanol, propilenglicol ó glicerol.

31. Una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, la cual adicionalmente comprende un co-tensioactivo.

32. Una forma de dosificación unitaria llenada con una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes. }

33. Una forma de dosificación unitaria acorde con la Reivindicación 32,

28
75

seleccionada entre cápsulas, ampolletas bebibles, cojines de dosificación, tabletas blandas masticables, y trociscos con base masticable.

34. Una forma de dosificación unitaria acorde con la Reivindicación 33, en forma de una cápsula.

35. Una forma de dosificación unitaria acorde con la Reivindicación 34, en donde dicha cápsula es una cápsula de gelatina dura.

36. Una forma de dosificación unitaria acorde con la Reivindicación 34, en donde dicha cápsula es una cápsula de gelatina blanda.

37. Una solución oral que comprende una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1-31 disuelta en agua.

38. Un kit que comprende una composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 1 en una forma de dosificación unitaria, en combinación con un inhibidor de la bomba de protones ácido-sensible.

39. Un kit acorde con la Reivindicación 38, en donde el inhibidor de la bomba de protones tiene revestimiento entérico.

40. Un kit acorde con la Reivindicación 39, en donde el inhibidor de la bomba de protones es el omeprazol con revestimiento entérico.

41. Un método para el tratamiento del dolor, mediante el cual una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, se administra a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

42. Un método para el tratamiento de la inflamación, mediante el cual una composición farmacéutica acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, se administra a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

PCT

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 30
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

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: _____