

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 102352 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02102352 00000000 Folios: 70
Fecha (MB): 2002-11-12 15:47:49
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAR
Secretaría: POPE 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: PHARMACIA ITALIA S.p.A. Y
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Dirección: Via Robert Koch, 1.2, I-20152
Milan (IT); 301 Henrietta Street, Kalamazoo,
MI 49001 (US).

Nacionalidad o Domicilio: Milan, Italia y
Kalamazoo, Estado de Michigan, Estados
Unidos de América

Lugar de Constitución: Italia y Delaware

Teléfono: 3284270 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: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: COLOMBO, Giuseppe; MARTINI, Alessandro; FOX, Lloyd, E.

Dirección: Via Vichale San Carlo, 10, I-20038 Seregno (Milan) (IT); Via Desiderio de
Settignano, 14, I-20149 Milan (IT); 4867 Ridgewood Dr., Richland, MI 49083
(US).

Nacionalidad o Domicilio: ITALIA Y ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04643

Fecha: Abril 25, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/87266 A1

Fecha: Noviembre 22, 2001

⑥

Título (54) "SUSPENSION ACUOSA ESTABILIZADA PARA USO PARENTERAL"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/10 J A61K 47/18

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 15, 2000

(31) Número de Solicitud

09/571,395

⑨

Comprobante de Pago No. 02-66,000

Fecha: Octubre 03, 2002

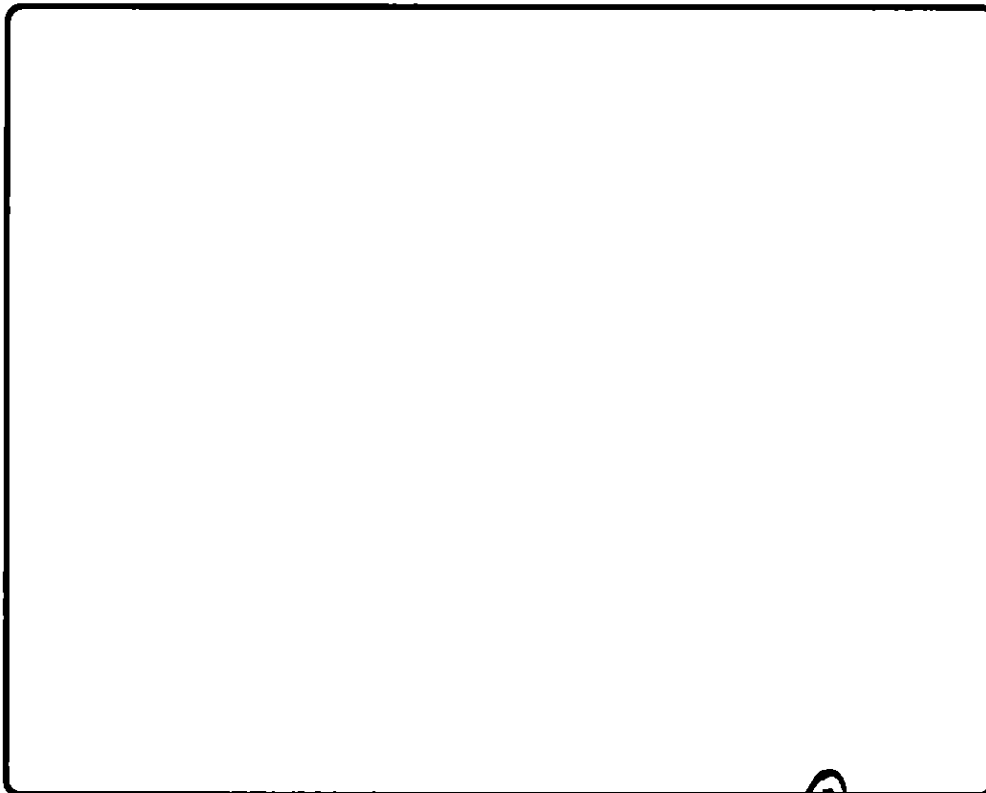
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. No Protocolizado
- ☐ 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 su traducción, Publicación con su traducción, Notificación de cambio de Nombre proveniente de la OMPI.

11

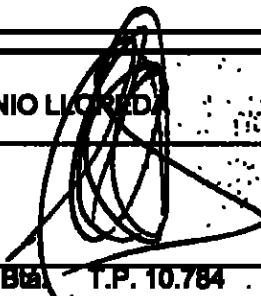
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORCA

FIRMA: 

C.C. 17.159.881 Bta T.P. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02102352 00000000

Folios: 78

Fecha (AMB): 2002-11-12 15:47:49

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE NACI 411 PRESENTIN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 66,000
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2002

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	3034804	03/10/2002	7,196,000.00

CONCEPTO

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

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

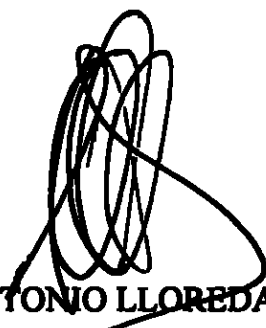
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o 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 esta 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 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ITALIANO
(traducción de sellos)

(Apostille n. 2055)



Dra. GRAZIA SCARPONI
NOTARIO
20123 MILAN - Via Stampa, n. 15.
Codigo Fiscal : SCB GRZ 39R47 H501V

AUTENTICACION DE FIRMA

== Certifico yo suscrita Dra. GRAZIA SCARPONI, Notario en Milán e inscrita al Colegio Notarial de Milán, verdadera y auténtica la firma puesta al respaldo y en mi presencia, previa renuncia con mi consentimiento a la asistencia de testigos, de la Señora VERONELLI PAOLA, nacida en Milán el 17 de diciembre de 1945 y domiciliada al efecto en la sede social, empleada, en su calidad de apoderado de la Sociedad "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede en Milán, Via Robert Koch n. 1.2, investida de los necesarios poderes.

De su identidad personal, calidad y poderes yo Notario estoy segura.

Declaro, además, yo Notario, de conocer el idioma inglés y que el texto en italiano corresponde al texto en inglés.

== Milán, 13 de marzo de 2002.

(fdo.) Grazia Scarponi, Notario (hay sello)

" APOSTILLE "

(Convención de La Haya del 5 de octubre de

1. Pais : ITALIA

el presente acto público

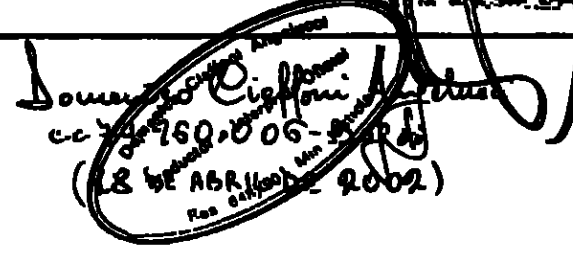
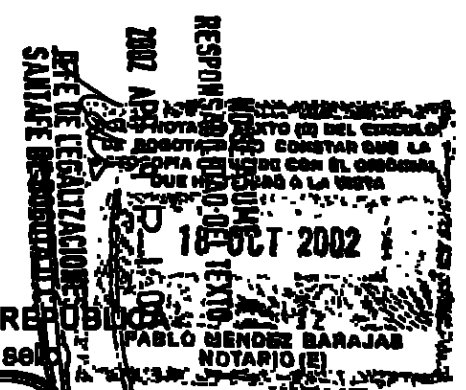
- 2. ha sido firmado por Grazia Scarponi,
- 3. Agente en calidad de Notario en Milán,
- 4. esta' refrendado con el sello notarial,

certificado

- 5. en Milán..... - 6. El 18 de marzo de 2002,
- 7. por la oficina del Ministerio Público,
- 8. bajo el número 2055 AP,
- 9. y esta' refrendado con el sello de Estado.

===== EL SUSTITUTO PROCURADOR DE LA REPUBLICA
(fdo.) Dra. Ada Rizzi. (hay sello)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
444287
Domenico Cigfoni
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO EN EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



ITALIA
Los abajo firmados, PHARMACIA S.P.A., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia,

5
The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A., a corporation organized and existing under the laws of

Italy

of

Milan, Via Robert Koch, 1.2
Italy,

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogota, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 10. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA 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.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA 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, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y 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 árbitros, desistir, peribir 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.

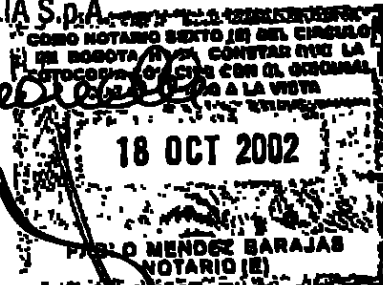
Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Milan, Marzo 13 de 2002

Given and signed this MILAN, MARCH 13th, 2002

PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Pablo Menéndez Barajas
Ejecutivo General



2055 11p

Dott. GRAZIA SCARPONI
NOTAIO
20128 MILANO - Via Stampa, 18
Cod. F. SCB GRZ 28947 H3019

AUTENTICA DI FIRMA

Certifico io sottoscritta Dott. GRAZIA SCARPONI, Notaio in Milano ed iscritta presso il Collegio Notarile di Milano, vera ed autentica la firma retro apposta in mia presenza, previa rinunzia con il mio consenso all'assistenza dei testimoni, dalla Signora VERONELLI PAOLA, nata a Milano il 17 dicembre 1945 e domiciliata per la carica presso la sede sociale, impiegata, nella sua qualità di procuratore della Società "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede in Milano-Via Robert Koch 1.2, munita degli occorrenti poteri.

Della sua identità personale, qualifica e poteri io Notaio sono certa.

Dichiaro, inoltre, io Notaio di conoscere la lingua inglese e che il testo in italiano corrisponde al testo in inglese.

Milano, li 13 MAR. 2002



Grazia Scarpone

APPOSITO

Il sottoscritto Notaio, in data 13 ottobre 2002, ha ricevuto in persona la Signora Paola Veronelli, nata il 17 dicembre 1945, residente in Milano, la quale ha dichiarato di essere la procuratrice della Società PHARMACIA ITALIA S.p.A., con sede in Milano-Via Robert Koch 1.2, e di essere munita degli occorrenti poteri.

Il sottoscritto Notaio, in data 13 ottobre 2002, ha ricevuto in persona la Signora Paola Veronelli, nata il 17 dicembre 1945, residente in Milano, la quale ha dichiarato di essere la procuratrice della Società PHARMACIA ITALIA S.p.A., con sede in Milano-Via Robert Koch 1.2, e di essere munita degli occorrenti poteri.

Grazia Scarpone
Notaio in Milano

Sig. llo Notarile

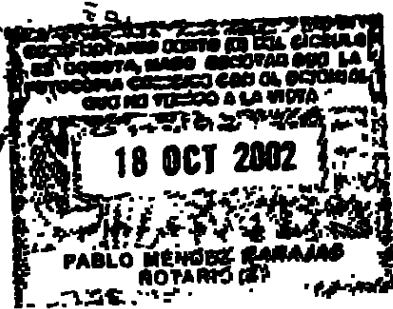
2055 Ah

Sig. llo di Stato

[Signature]

Il sottoscritto Notaio, in data 13 ottobre 2002, ha ricevuto in persona la Signora Paola Veronelli, nata il 17 dicembre 1945, residente in Milano, la quale ha dichiarato di essere la procuratrice della Società PHARMACIA ITALIA S.p.A., con sede in Milano-Via Robert Koch 1.2, e di essere munita degli occorrenti poteri.

PROCURA
PRESSO IL NOTAIO



[Handwritten signature]

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

{ss

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que
es/son 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).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí,
Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que
es/son 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).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 13 de Marzo de 20 02, compareció
PAOLA VERONELLI a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Funcionaria de PHARMACIA ITALIA S.P.A.,
la compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Italia, domiciliada en la
ciudad de Milan, legalmente constituida para
un período de duración que aún no ha terminado, que
perce legalmente su objeto conforme a las leyes de
que el declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por él al
pie de tal poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el
objeto para el cual se confiere este Instrumento está
comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación
firmados en Milan

, 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).

María Amparo Molino

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,
PAOLA VERONELLI
to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

{ss

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,
PAOLA VERONELLI
to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 13 day of March , 2002 ,
personally
came PAOLA VERONELLI
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 ITALIA
EXECUTIVE OFFICER of PHARMACIA S.P.A., the
company named within, a Corporation organized and
existing under the laws of ITALY, domiciled at
the City of MILAN, legally constituted for
a period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of
; 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
MILAN, under date of

, and hereby
certifies that under the laws of said State the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts therein
contained are true; which he attests.



TRADUCCION OFICIAL NO. 022-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, con
Certificación Notarial, escritos ambos simultáneamente en inglés y en español.

El poder está firmado por James D. Darnley, Jr., como Jefe Asesor & Director de
Operaciones de Patentes de E.U.

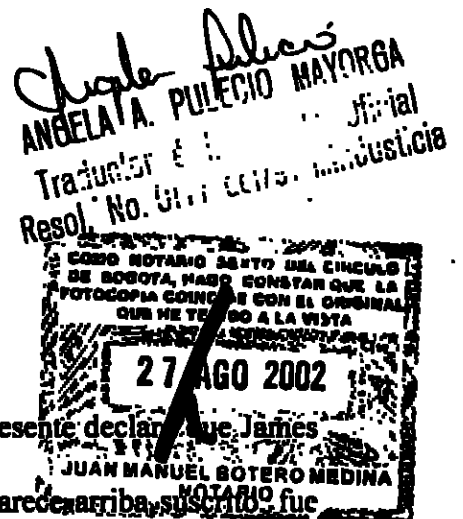
Todo el documento viene adherido con un Sello Dorado

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Michigan)
) SS
Condado de Kalamazoo)

Yo, Debra J. Marquette, el Notario Público que suscribe, por el presente declaro que James
D. Darnley, Jr., quien me consta ser la persona cuyo nombre aparece arriba, suscribe
quien firmó el documento anexo al presente.

EN TESTIMONIO he puesto mi firma y sello oficial este 15 de Enero de 2001.



(Firma) _____

Firma del Notario

Sello: DEBRA J. MARQUETTE

Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

Mi Comisión Expira 9/25/2004

(Sello en Relieve): DEBRA J. MARQUETTE, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE KALAMAZOO, MI

Estado de Michigan

)

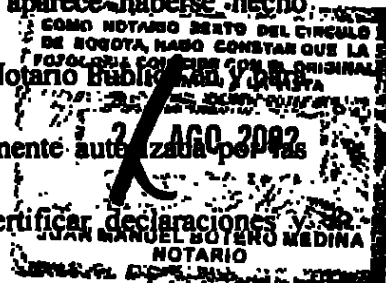
)

SS

Condado de Kalamazoo

)

Yo, TIMOTHY A. SNOW, Escribano del Condado de Kalamazoo, y de la Corte del Circuito para este Condado, siendo el mismo una Corte Registrada con Sello, por el presente certifico que DEBRA J. MARQUETTE, ante quien aparece haberse hecho juramento en el instrumento anexo, a la fecha allí establecida, era Notario Público en dicho Condado, debidamente comisionada y calificada, y debidamente autorizada por las leyes de este Estado para recibir juramentos, y para tomar y certificar declaraciones y deposiciones. Además certifico que la autenticación anterior se encuentra en debida forma legal. y que conozco bien la firma de dicho Notario Público, y realmente creo que el nombre suscrito a este es la firma genuina de dicho Notario Público.



Charles A. Snow
ANGELA A. PUFFED
Tia...
Resol. No. 011...

En Testimonio de Ello, he puesto mi firma y he fijado el sello de dicha Corte del Circuito, en la ciudad de Kalamazoo, este 19 de Enero de 2001.

(Firma) _____,Escribano del Condado

TIMOTHY A. SNOW

(Sello en Relieve):Ilegible

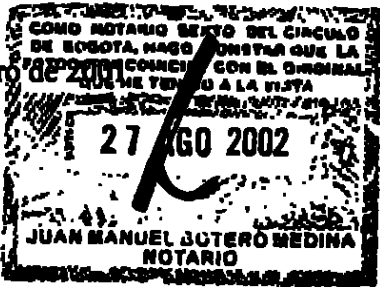
APOSTILLA

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

- 1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- Este documento público...
- 2. ha sido firmado por: Timothy A. Snow
- 3. actuando en su capacidad de: Escribano del Condado de Kalamazoo
- 4. Posee el sello/estampilla de: Corte del Circuito del Condado de Kalamazoo

CERTIFICADO

- 5. en Lansing, Michigan
- 6. El 9 de Febrero de 2001
- 7. por el Secretario de Estado del Estado de Michigan
- 8. 1598C-01
- 9. Sello/Estampilla:
(Sello En Relieve):EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE MICHIGAN A.D. MDCCCXXXV
- 10. Firma
(Firma)
Candice S. Miller



Angela A. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductora Oficial
Resol. No. 0177 del 91 Minjusticia

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 27 de Febrero de 2001

Angela Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e intérprete oficial
Resol. No. 0177 del 27 de junio de 1997

Angela Pulecio
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ, D.C. 27 de FEBRERO de 2002
COTAFERRA ARABEZ EL B.
DEPARTAMENTO DE SEGUROS
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 MAR - 1 10H:50
ESTADO DE LA UNIÓN
SANTO DOMINGO DE LOS RIOS
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

con domicilio en

301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, U.S.A.
nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA
MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o
JOSE LLOREDA CAMACHO, 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 10. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, 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,
reclamos y recursos; formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar
cancelaciones y amparos administrativos; abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley; recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo respectivo;
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,
todas las medidas que creyeran conducentes al
resguardo de nuestros intereses; y en caso de
producirse oposición, pesando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención
como demandantes o demandados ante los jueces
que sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistír, percibir 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
ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

El abajo firmante,
James D. Darnley, Jr.
Jefe y Director de
Operaciones de Patentes
de Estados Unidos de
Farmacia & UpJohn Company,
organizada de conformidad con
las leyes de Delaware, U.S.A.

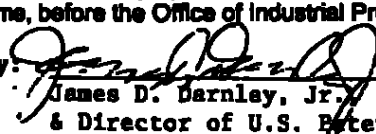
28341/6278.1 CU
The undersigned, James D. Darnley, Jr.,
Chief Counsel & Director of U.S. Patent
Operations
Pharmacia & UpJohn Company
301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, USA

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO 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 ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps to the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses, cancellations and
administrative injunction proceedings; to draw up
specifications; to make amendments, oppositions and
appeals, to pay all installments and effect all other
payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests, and in
case of opposition, where the proceedings be
passed over to the courts, we authorize said agents
to act on our behalf, as complainants as well as
defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to constitute
arbitrators, to desist, to conciliate, to appeal, in
short, with all such further powers as may be
required; and we hereby declare from now on valid
and good all that said representatives and/or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, 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.

By: 
James D. Darnley, Jr., Chief Counsel
& Director of U.S. Patent Operations
Given and signed this

15th day of January, 2001, 2001.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

28341/6278.1C0

NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
 Estado de (as)
 Condado de

A los días del mes de de 19
 compareció personalmente ante mí, Notario
 Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
 que es/son 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).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
 Estado de (as)
 Condado de

A los días del mes de de 19
 compareció personalmente ante mí, Notario
 Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
 que es/son 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).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
 Estado de Michigan (as)
 Condado de Kalamazoo

Hoy 15 de Enero de 2001, compareció
 James D. Darnley, Jr., a quien conozco y de
 quien me consta que firmó el anterior documento, y
 quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
 es Jefe y Director de Operaciones de
 Patented de Pharmacia & Upjohn
 la compañía nombrada en el documento, que
 antecede, una sociedad debidamente organizada y
 existente conforme a las leyes del Estado de
 Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
 de Kalamazoo, Condado de Kalamazoo,
 Estado de Michigan, 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 ple de tal poder, en nombre y en representación
 de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
 que el objeto para el cual se confiere este
 instrumento está comprendido dentro del de la
 sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en
 Estado de Delaware con fecha Mayo 6, 1996 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 (INDIVIDUAL)

United States of America
 State of (as)
 County of

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
 State of (as)
 County of

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

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

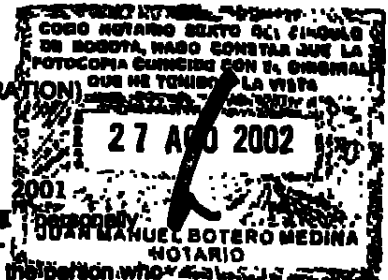
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
 State of Michigan (as)
 County of Kalamazoo

On this day of 15 of January 2001, personally
 Came James D. Darnley, Jr., Chief Counsel & Director of U.S. Patent Operations
 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
 Chief Counsel & Director of U.S. Patent Operations
 of Pharmacia & Upjohn Company

the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware, United States
 of America, domiciled at the City of Kalamazoo,
 County of Kalamazoo, State of Michigan,
 United States of America, 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
 State of Delaware, under date of May 6, 1996
 and hereby certifies that under the laws of said State
 the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
 the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**

This public document

2. has been signed by: **Timothy A. Snow**
 3. acting in the capacity of: **Kalamazoo County Clerk**
 4. bears the seal/stamp of: **Kalamazoo County Circuit Court**

5. at **Lansing, Michigan**
 6. the **9th** of **February**, **2001**
 7. by **Secretary of State, State of Michigan**
 8. NO. **1598C-01**

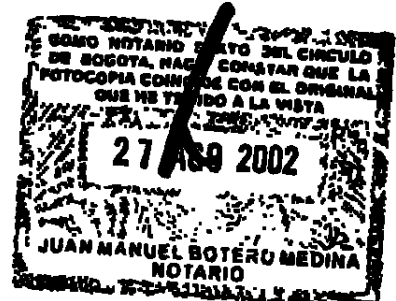
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Candice S. Miller

Candice S. Miller



STATE OF MICHIGAN)
) ss.
COUNTY OF KALAMAZOO)

I, TIMOTHY A. SNOW, Clerk of the County of Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

DEBRA J. MARQUETTE

before whom oath to the annexed instrument appears to have been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in and for said County, duly commissioned and qualified, and duly authorized by the laws of this State to administer oaths, and to take and certify affidavits and depositions. I further certify that the foregoing authentication is in due form of law, and that I am well acquainted with the handwriting of the said Notary Public, and verily believe the name subscribed thereto to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have
and affixed the seal of said Circuit Court,
Kalamazoo, this 19th day of
A.D. 2001



Timothy A. Snow
TIMOTHY A. SNOW

NOTARIAL CERTIFICATE

State of Michigan

)

County of Kalamazoo

) SS

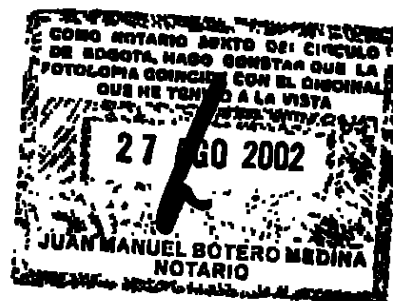
)

)

I, Debra J. Marquette, the undersigned Notary Public, hereby
acknowledge that James D. Darnley, Jr., who is known to me to be the
person whose name is subscribed above, executed the document attached
thereto.

WITNESS my hand and official seal on this 15th day of
January, 2001.

Debra J. Marquette
Notary Signature
DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 9/25/2004



29
16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 00034	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 01/04643	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25/04/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 15/05/2000
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

20
17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04643

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K9/10 A61K47/18 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99 15193 A (DR. RENTSHLER BIOTECHNOLOGIE) Abril 1, 1999 (1999-04-01) Reivindicaciones 1-3, 6, 7, 9, 15-17, 21, 22, 24, 25 —	1-6, 9, 10
A	WO 98 11912 A (NEUROBIOLOGICAL TECHNOLOGIES) Marzo 26, 1998 (1998-03-26) reivindicaciones ejemplos —	1-6, 9, 10
A	US 5 569 464 A (K. ENDO Y COL.) Octubre 29, 1996 (1996-10-29) Reivindicaciones columna 4, línea 35 - línea 38 ejemplos — —/—	1-10
☒ 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 'E' 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 Septiembre 26, 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 09/10/2001
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Scarponi, U

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04643

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	BASE DE DATOS WPI Sección ch, Semana 199648 Publicaciones Derwent Ltd., Londres, GB; Clase B04, AN 1996-482132 XP002177641 & JP 08 245421 A (KOKUSAI SHIYAKU KK), Septiembre 24, 1996 (1996-09-24) resumen	1, 2, 4, 6, 9
A	BASE DE DATOS WPI Sección ch, Semana 199320 Publicaciones Derwent Ltd., Londres, GB; Clase B03, AN 1993-164353 XP002177642 & JP 05 097671 A (SUMITOMO SEIYAKU KK), Abril 20, 1993 (1993-04-20) resumen	1, 2, 6, 9
A	RESUMEN DE PATENTES DEL JAPON Vol. 012, no. 410 (C-540) Octubre 28, 1988 (1988-10-28) & JP 63 146829 A (CHUGAI PHARMACEUT CO LTD), Junio 18, 1988 (1988-06-18) resumen	1, 2, 6, 9
A	EP 0 868 919 A (SENJU PHARMACEUTICAL CO. LTD., JP) Octubre 7, 1998 (1998-10-07) reivindicaciones ejemplos página 3, línea 15 - línea 20	1, 3, 6-8,
A, P	WO 01 24814 A (CHIRON) Abril 12, 2001 (2001-04-12) Reivindicaciones 1, 4, 5, 22-24, 39	1-7, 9, 10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04643

22
19

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9915193	A	01-04-1999	AU	9627698	A	12-04-1999
				WO	9915193	A1	01-04-1999
				EP	1017413	A1	12-07-2000
WO	9811912	A	26-03-1998	US	5780431	A	14-07-1998
				AU	4419497	A	14-04-1998
				EP	0929314	A1	21-07-1999
				JP	2001500876	T	23-01-2001
				WO	9811912	A1	26-03-1998
US	5569464	A	29-10-1996	CA	2120197	A1	03-10-1994
				DE	69425773	D1	12-10-2000
				DE	69425773	T2	13-06-2001
				EP	0622072	A2	02-11-1994
				JP	6336442	A	06-12-1994
JP	8245421	A	24-09-1996		NINGUNO		
JP	5097671	A	20-04-1993		NINGUNO		
JP	63146829	A	18-06-1998	JP	2577744	B2	05-02-1997
EP	868919	A	07-10-1998	AU	730196	B2	01-03-2001
				AU	5841298	A	17-09-1998
				CA	2231977	A1	14-09-1998
				EP	0868919	A2	07-10-1998
				JP	3147076	B2	19-03-2001
				JP	10316572	A	02-12-1998
				US	5916550	A	29-06-1999
WO	0124814	A	12-04-2001	AU	7847500	A	10-05-2001
				WO	0124814	A1	12-04-2001

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 00034	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/230) as well as, where applicable, item 6 below.	
International application No. PCT/EP 01/04643	International filing date (day/month/year) 25/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/05/2000
Applicant PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Pharmacia Italia SpA
C-00004 F/1/c
24
21

International Application No
PCT/EP 01/04643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/10 A61K47/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

WPI Data, PAJ, 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.
X	WO 99 15193 A (DR. RENTSHLER BIOTECHNOLOGIE) 1 Apr 11 1999 (1999-04-01) claims 1-3, 6, 7, 9, 15-17, 21, 22, 24, 25	1-6, 9, 10
A	WO 98 11912 A (NEUROBIOLOGICAL TECHNOLOGIES) 26 March 1998 (1998-03-26) claims examples	1-6, 9, 10
A	US 5 569 464 A (K. ENDO ET AL.) 29 October 1996 (1996-10-29) claims column 4, line 35 - line 38 examples	1-10
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2001

Date of mailing of the international search report

09/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patankamp 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/04643

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199648 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-482132 XP002177641 & JP 08 245421 A (KOKUSAI SHIYAKU KK), 24 September 1996 (1996-09-24) abstract	1,2,4,6, 9
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199320 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1993-164353 XP002177642 & JP 05 097671 A (SUMITOMO SEIYAKU KK), 20 April 1993 (1993-04-20) abstract	1,2,6,9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 410 (C-540), 28 October 1988 (1988-10-28) & JP 63 146829 A (CHUGAI PHARMACEUT CO LTD), 18 June 1988 (1988-06-18) abstract	1,2,6,9
A	EP 0 868 919 A (SENJU PHARMACEUTICAL CO. LTD., JP) 7 October 1998 (1998-10-07) claims examples page 3, line 15 - line 20	1,3,6-8
A,P	WO 01 24814 A (CHIRON) 12 April 2001 (2001-04-12) claims 1,4,5,22-24,39	1-7,9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04643

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915193	A	01-04-1999	AU 9627698 A	12-04-1999
			WO 9915193 A1	01-04-1999
			EP 1017413 A1	12-07-2000
WO 9811912	A	26-03-1998	US 5780431 A	14-07-1998
			AU 4419497 A	14-04-1998
			EP 0929314 A1	21-07-1999
			JP 2001500876 T	23-01-2001
			WO 9811912 A1	26-03-1998
US 5569464	A	29-10-1996	CA 2120197 A1	03-10-1994
			DE 69425773 D1	12-10-2000
			DE 69425773 T2	13-06-2001
			EP 0622072 A2	02-11-1994
			JP 6336442 A	06-12-1994
JP 8245421	A	24-09-1996	NONE	
JP 5097671	A	20-04-1993	NONE	
JP 63146829	A	18-06-1988	JP 2577744 B2	05-02-1997
EP 868919	A	07-10-1998	AU 730196 B2	01-03-2001
			AU 5841298 A	17-09-1998
			CA 2231977 A1	14-09-1998
			EP 0868919 A2	07-10-1998
			JP 3147076 B2	19-03-2001
			JP 10316572 A	02-12-1998
			US 5916550 A	29-06-1999
WO 0124814	A	12-04-2001	AU 7847500 A	10-05-2001
			WO 0124814 A1	12-04-2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Noviembre 22 de 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/87266 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 9/10, 47/18

(74) Agentes: LONGONI, Alessandra; Pharmacia & Upjohn SpA, Patent Department, Viale Pasteur, 10, I-20014 Nerviano Milan (IT).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/04643

(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: Abril 25 de 2001 (25.04.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (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, TO).

(30) Información de Prioridad:

09/571,395 Mayo 15 de 2000 (15.05.2000) US

Publicado:

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

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto (Estados Unidos de América): PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.(IT/IT); Via Robert Koch, 1.2, I-20152 Milan (IT). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY (US/US); 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

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.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): COLOMBO, Giuseppe (IT/IT); Via Vicinale San Carlo, 10, I-20038 Seregno (Milan) (IT). MARTINI, Alessandro (IT/IT); Desiderio de Settignano, 14, I-20149 Milan (IT). FOX, Lloyd, E. (US/US); 4867 Ridgewood Dr., Richland, MI 49083 (US).

(54) Título:

"SUSPENSION ACUOSA ESTABILIZADA PARA USO PARENTERAL "

(57) Resumen: Se trata de una formulación en suspensión acuosa farmacéutica para la administración parenteral que tiene un pH sustancialmente estabilizado, que comprende un compuesto biológicamente activo y una concentración efectiva de control Ph de L-metionina. Preferentemente, el compuesto biológicamente activo es un compuesto esteroidal, por ejemplo, exemestano, medroxiprogesterona-acetato y estradiol-cipionato o una combinación de medroxiprogesterona-acetato y estradiol-Cipionato.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 November 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/87266 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/10, 47/18

(21) International Application Number: PCT/EP01/04643

(22) International Filing Date: 25 April 2001 (25.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/571,395 15 May 2000 (15.05.2000) US

(71) Applicants (*for all designated States except US*): PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch, 1.2, I-20152 Milan (IT). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): COLOMBO, Giuseppe [IT/IT]; Via Vicinale San Carlo, 10, I-20038 Seregno (Milan) (IT). MARTINI, Alessandro [IT/IT]; Via Desiderio da Settignano, 14, I-20149 Milan (IT). FOX, Lloyd, E. [US/US]; 4867 Ridgewood Dr., Richland, MI 49083 (US).

(74) Agent: LONGONI, Alessandra; Pharmacia & Upjohn SpA, Patent Department, Viale Pasteur, 10, I-20014 Nerviano (Milan) (IT).

(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, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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

(54) Title: STABILIZED AQUEOUS SUSPENSIONS FOR PARENTERAL USE

(57) Abstract: A pharmaceutical aqueous suspension formulation for parenteral administration having substantially stabilized pH, comprising a biologically active compound and a pH controlling effective concentration of L-Methionine. Preferably, the biologically active compound is a steroidal compound, for instance exemestane, medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate or a combination of medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate.

WO 01/87266 A1

29
26

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00034	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04643	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , A61K9/10		
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. et al		

1. Este reporte 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 6 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. 2

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 29/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 19.06.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Smeets, D Teléfono No. +49 89 2399 7492

230
27

I. Bases del Reporte

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

Descripción, Páginas:

1-19 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-11 como se recibieron en 23/03/2002 con carta de 18/03/2002

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

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

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

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

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado 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 presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

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

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

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	7, 8, 10, 11
	No:	Reivindicaciones	1-6, 9
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	11
	No:	Reivindicaciones	1-10
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

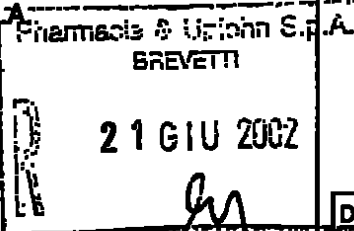
- 4.3. D7 (página 3, líneas 15-20) revela que los aminoácidos preferidos tienen de 3-5 átomos de carbono (sin contar el grupo carboxilo), 1 grupo amino y 1-2 grupos carboxilo.
La metionina es un aminoácido que cae dentro del alcance del criterio expuesto en D7.
- 4.4. Además la metionina es conocida en la técnica como un buffer. D2 (página 11, líneas 3-15) describe formulaciones que incluyen buffers de fosfato, los cuales pueden ser reemplazados completamente por aminoácidos tales como la metionina.
Se declara explícitamente que este aminoácido sí proporciona una capacidad buffer adecuada.
- 4.5. Por lo tanto, la novedad de la materia-objeto de las reivindicaciones 1-10 consiste en la selección de un aminoácido buffer de un rango limitado de posibilidades, conocido por la persona versada en la materia. Tal selección únicamente puede ser considerada como inventiva, si esta selección presenta efectos o propiedades inesperadas en relación con otros aminoácidos. Sin embargo, tales efectos o propiedades no son indicados en la solicitud. De aquí, que no se pueda reconocer nivel inventivo para la materia-objeto de las reivindicaciones 1 y 10.
- 4.6 El uso de metionina en suspensiones en combinación con un agente buffer convencional con el objeto de tener una capacidad buffer sinérgica no es deducible del estado de la técnica disponible.
Por lo tanto se considera que la materia-objeto de la reivindicación 11 implica nivel inventivo.
- 4.7. La materia-objeto de las reivindicaciones dependientes 7 y 8 únicamente pueden ser consideradas como inventivas en combinación con una nueva e inventiva reivindicación independiente de producto.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LONGONI, Alessandra et al
PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano (Milan)
ITALIE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19.08.2002

Applicant's or agent's file reference
00034

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/04643

International filing date (day/month/year)
25/04/2001

Priority date (day/month/year)
15/05/2000

Applicant

PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4485

Authorized officer

Longo, E

Tel. +49 89 2399-8141



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00034	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/04643	International filing date (day/month/year) 25/04/2001	Priority date (day/month/year) 15/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/10		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. 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 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 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 29/11/2001	Date of completion of this report 19.06.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Smeets, D Telephone No. +49 89 2399 7482 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/04643

I. Basis of the report

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

Description, pages:

1-19 as originally filed

Claims, No.:

1-11 as received on 20/03/2002 with letter of 18/03/2002

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

37
34

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/04643

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

6. Additional observations, if necessary:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	7, 8, 10, 11
	No:	Claims	1-6, 9
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	11
	No:	Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-11
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

38
35

Re Item I

Basis of the report

The amendments filed with the letter dated 18.03.2002 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the following:

The feature in original claim 9 "having a substantially stabilized pH" is not disclosed in the corresponding amended claim 10 on file.

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99 15193 A (DR. RENTSHLER BIOTECHNOLOGIE) 1 April 1999
(1999-04-01)
- D2: WO 98 11912 A (NEUROBIOLOGICAL TECHNOLOGIES) 26 March 1998
(1998-03-26)
- D3: US-A-5 569 464 (K. ENDO ET AL.) 29 October 1996 (1996-10-29)
- D7: EP-A-0 868 919 (SENJU PHARMACEUTICAL CO. LTD.,JP) 7 October 1998
(1998-10-07)

2. The following observations are made :

- 2.1 The expressions "about", "having a substantially stabilized pH", " a pH controlling effective concentration", "from 5-50% of the usual buffering concentration" (as used in claims 1, 5-9, 11) are vague and unclear (Art. 6 PCT).
- 2.2 The feature "w/v or w/w", used in claim 5, is unclear and is not supported by the description (Art. 6 PCT).

3. Novelty - Article 33(1) and (2) PCT

3.1 The subject-matter of claims 1, 5, 6 and 9 is not new in view of D1.

Said document (claims 1-3, 6, 7, 9, 15-17, 21, 22, 24, 25; examples) discloses directly formulations comprising methionine and phosphoric acid salt in concentrations falling within the scope of claims 5 and 6.

It could be argued that D1 does not particularly relate to aqueous suspensions. However, D1 (page 11, lines 25-26) relates to all kinds of formulations. On page 10, first paragraph of D1, it is stated that the formulations according to D1 have a transmission more than 90%. This implicates that the formulations of D1 do comprise at least some non-visible particles in suspension. Since claim 1 of the present application does not disclose the particle size nor the concentration of the particles in suspension, the formulations of D1 cannot be clearly distinguished from the formulations, described in D1.

3.2 D3 (column 3, lines 54; column 4, lines 35-38; column 5, lines 59-65; examples) also anticipates the subject-matter of claims 1-3, 5, 9 on file.

Said document discloses stable aqueous liposome dispersions, suitable for parenteral administration, comprising an active compound and 0.8% methionine. The dispersions of D3 are also suspensions, since D3 concerns liposomes, suspended in an aqueous continuous phase.

Consequently, in the absence of a clear distinguishing product feature, the subject-matter of claims 1-3, 5 and 9 is not new in view of D3.

3.3 The subject-matter of claims 7, 8, 10 and 11 is new in view of the available prior art.

4. Inventive Step - Article 33(1) and (3) PCT

4.1 D7, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses already (page 3, lines 25) physically stable suspensions, from which the subject-matter of claims 1 and 10 differs in that methionine is used to control the pH.

4.2 Consequently, the objective technical problem is an alternative amino acid to control the pH.

40
37

- 4.3 D7 (page 3, lines 15-20) discloses that the preferred amino acids have 3-5 carbon atoms (not reckoning the carboxyl group), 1 amino group and 1-2 carboxyl groups.
Methionine is an amino acid falling within the scope of the criteria set forth in D7.
- 4.4 In addition, methionine is known in the art as a buffer. D2 (page 11, lines 3-15) describes formulations comprising phosphate buffers, which can be replaced entirely by amino acids such as methionine.
It is explicitly stated that this amino acid does provide adequate buffering capacity.
- 4.5 Thus, the novel subject-matter of claims 1 and 10 consists in the selection of an amino acid buffer from a limited range of possibilities, known to the skilled person. Such a selection can only be regarded as inventive, if this selection presents unexpected effects or properties in relation to the other amino acids. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1 and 10.
- 4.6 Using methionine in suspensions in combination with a conventional buffering agent in order to have a synergetic buffer capacity is not derivable from the available prior art.
The subject-matter of claim 11 is therefore considered to involve an inventive step.
- 4.7 The subject-matter of dependent claims 7 and 8 can only be regarded as inventive in combination with a new and inventive independent product claim.

12

PATENT COOPERATION TREATY

38 41

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LONGONI, Alessandra
Pharmacia Italia S.p.A.
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
Italy

Date of mailing (day/month/year)

17 October 2002 (17.10.02)

Applicant's or agent's file reference

00034

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP01/04643

International filing date (day/month/year)

25 April 2001 (25.04.01)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.
Via Robert Koch, 1.2
I-20152 Milan
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

PHARMACIA ITALIA S.P.A.
Via Robert Koch, 1.2
I-20152 Milan
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the designated Offices concerned



the International Searching Authority



the elected Offices concerned



the International Preliminary Examining Authority



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Facsimile No.: (41-22) 740.14.36

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

4

42⁴²
39

**SUSPENSION ACUOSA ESTABILIZADA PARA USO
PARENTERAL**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD

Se trata de una formulación en suspensión acuosa farmacéutica para la administración parenteral que tiene un pH sustancialmente estabilizado, que comprende un compuesto biológicamente activo y una concentración efectiva de control Ph de L-metionina.

Preferentemente, el compuesto biológicamente activo es un compuesto esteroidal, por ejemplo, exemestano, medroxiprogesterona-acetato y estradiol-cipionato o una combinación de medroxiprogesterona-acetato y estradiol-Cipionato.

43
43
40

La presente invención se encuentra en el campo de las preparaciones galénicas. En particular, trata de una suspensión acuosa farmacéutica de un compuesto biológicamente activo, por ejemplo, un compuesto esteroidal, que tiene un pH estabilizado, particularmente adecuado para administración parenteral.

Los inventores de la presente invención han descubierto que el pH de una suspensión acuosa farmacéutica de un compuesto biológicamente activo puede ser controlado mediante el agregado de una concentración efectiva para el control del pH de L-metionina a la misma.

Además, cuando se utiliza una concentración efectiva para el control del pH de L-metionina, se fortalece la capacidad de buffer de bajas concentraciones de agentes buffer convencionales con un efecto super-aditivo (sinérgico). De esta forma, el uso de agentes de buffer convencionales puede ser eliminado o limitado, y de esta manera, se mejora la re-suspensibilidad y la floculación controlada de la preparación farmacéutica.

Una suspensión farmacéutica es una dispersión gruesa donde se dispersan partículas sólidas insolubles en un medio líquido.

Las suspensiones contribuyen a la industria farmacéutica y a la medicina al suministrar sustancias insolubles, con frecuencia desagradables, en una forma que sean agradables al

44
41

3

gusto, mediante la provisión de una forma adecuada para la aplicación de materiales dermatológicos para la piel y a veces, para las membranas mucosas, y para la administración parenteral de drogas insolubles. Por lo tanto, las suspensiones farmacéuticas pueden clasificarse en tres grupos: mezclas de administración oral, lociones de aplicación externa y preparaciones inyectables.

Una suspensión aceptable posee determinadas cualidades aconsejables, que incluyen lo siguiente:

- i) el material suspendido no debe precipitarse rápidamente;
- ii) las partículas que sí precipitan en la parte inferior del recipiente, no deben formar una masa dura sino que deberían ser fácilmente re-dispersadas en una mezcla uniforme cuando se agita el envase;
- iii) la suspensión no debe ser demasiado viscosa para ser vertida libremente desde el orificio del envase o fluir a través de la aguja de una jeringa.

Es importante seleccionar con cuidado las características de la fase dispersada de manera de producir una suspensión que tenga óptimas propiedades físicas, químicas y farmacológicas. La distribución de tamaño de partícula, el área de superficie específica, la inhibición del desarrollo de cristales, y los cambios en la forma polimórfica son de especial importancia, y el formulador debe

45
42

4

asegurarse de que estas y otras propiedades, no cambien lo suficiente durante el almacenamiento, de manera que afecte en forma adversa la performance de las suspensiones con el paso del tiempo.

En el campo de las preparaciones inyectables, ya se han descrito suspensiones acuosas para su administración parenteral en la literatura científica y de las patentes, y se conocen desde hace tiempo atrás. Las suspensiones parenterales son con frecuencia preparadas desde el enfoque denominado "floculación controlada", es decir, mediante la aplicación de principios conocidos de la química de formulación para producir vehículos que permiten la formación y precipitado de los flocs de droga, pero que vuelven a suspenderse con facilidad con una ligera agitación y permanecen uniformemente dispersados o suspendidos durante el período requerido para la administración terapéutica. Específicamente, se sabe que una de las principales dificultades que aparece en la formulación de suspensiones acuosas parenterales de esteroides, es la de superar su hidrofobicidad, que reduce significativamente la capacidad de humedecerse, de suspenderse o de volver a suspenderse del activo en el medio acuoso. Se necesita tanto de los agentes humectantes como de los de suspensión para lograr la formulación adecuada del compuesto activo, como ser, el uso concomitante de conservantes. Por ejemplo, Nash y

5

colaboradores lo describen en la Patente estadounidense N° 3.457.348, donde tensioactivos no iónicos (como ser, polisorbatos) y agentes de suspensión (como ser polietilenglicoles) son los excipientes básicos necesarios para lograr la estabilidad adecuada de la formulación.

A veces, aún en presencia de los agentes adecuados de suspensión y humidificación, la suspensión no es estable por un largo tiempo, pero es necesario formarla justo antes de la administración (mientras está almacenada como formulación liofilizada). Por ejemplo, Geller y colaboradores lo describen en la Patente estadounidense N° 5.002.940, e impacta bastante en el costo del procedimiento de fabricación, dado que es imprescindible un procedimiento adicional de secado por congelamiento.

Aún si puede lograrse una estabilidad física mejor de las suspensiones de droga esteroideal en agua, de acuerdo con lo mencionado con anterioridad, gracias al uso de polietilenglicoles y tensioactivos no iónicos, es probable enfrentarse con algunas cuestiones relacionadas con la estabilidad química durante el desarrollo, como ser, una reducción importante en el pH.

Por ejemplo, de hecho, tanto los polietilenglicoles como los polisorbatos, cuando están en solución, pueden sufrir una degradación, lo que lleva a la formación de especies ácidas tales como el ácido acético y fórmico.

47⁴⁷
44

Un ejemplo de este efecto de reducción del pH aparece en la Tabla 1.

Tabla 1: pH de un vehículo típico para formulaciones de suspensiones acuosas parenterales

Composición vehículo (lote 13169/12-1A): metilparabeno 0,2%; propilparabeno 0,02%; cloruro de sodio 0,9%; PEG 4000 3%; polisorbato 80 0,3%; hidróxido de sodio q.s. hasta un pH de 6,5; agua para inyecciones q.s. hasta 100 ml.

Almacenamiento	pH
Tiempo cero	6,46
10 días a 65°C	3,43
15 días a 65°C	3,16
1 mes a 65°C	3,32
3 meses a 40°C	3,24
6 meses a 40°C	3,15
6 meses a 25°C	4,93

Esta reducción en el pH se produce tanto en condiciones de prueba acelerada como a temperatura ambiente. Considerando que después de solamente 6 meses a temperatura ambiente, se experimentó una reducción relevante de aproximadamente 1,5 unidades de pH, se anticiparon valores de pH muy bajos (próximos o inferiores a 3) después de un almacenamiento a largo plazo (entre 1 y 2 años). Este hecho necesariamente provoca la reducción de la vida útil de la suspensión

48⁴⁸
48

parenteral, donde la acidificación progresiva de la formulación está ligada a la imposibilidad de administrar la formulación, por ejemplo, por inyección intramuscular o subcutánea, sin generarle un dolor significativo al paciente (es aconsejable que el valor del pH se mantenga por sobre 3 para la administración de una formulación sin dolor).

Esta variación en el pH durante el almacenamiento puede minimizarse al someter la formulación, adecuadamente, a buffer. Para mantener el pH dentro de los límites específicos y predeterminados, el enfoque más obvio es el uso de agentes de buffer, como ser sales inorgánicas ácidas, en concentraciones adecuadas para que no solamente ejerzan, sino también mantengan, su capacidad de buffer. Un ejemplo de agentes de buffer comúnmente utilizado en formulaciones parenterales y de sus concentraciones usuales, puede encontrarse en "Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications" volumen 1, 2da edición, capítulo 5, página 194, de De Luca y Boylan, "Formulación de Parenterales de pequeño volumen", Tabla 5: Aditivos comúnmente utilizados en Productos Parenterales.

El uso de sales inorgánicas ácidas como agentes de buffer le ofrece al formulador, tanto ventajas como desventajas. De hecho, si pudiera lograrse un control cuidadoso del pH en las formulaciones, por el contrario, cuando se trata de formulaciones en suspensión, la especies

49⁴⁹
46

iónicas tienden a desestabilizar las formulaciones con efectos perjudiciales sobre la re-suspensibilidad y en la floculación controlada de la formulación. Esto significa que debe minimizarse el uso de sistemas de buffer a base de sal inorgánica ácida dentro de las formulaciones.

De hecho, al hablar de suspensión parenteral, de acuerdo con Nash (*"Parenteral Suspensions, Bulletin of Parenteral Drug Association"*, marzo-abril 1972, volumen 26, N° 2), "...normalmente se evita el uso indiscriminado de sales y buffers, siempre que la estabilidad química no constituya un problema, dado que los cambios en la concentración electrólita, con frecuencia, tienen un profundo efecto sobre la carga de superficie absorbida de partículas en suspensión".

Un ejemplo de la disminución relevante del pH que se produce en una suspensión acuosa parenteral de medroxi-progesterona-acetato aparece en la Tabla 2. Este estudio de estabilidad acelerada muestra que el pH de una formulación no sometida a buffer disminuye significativamente desde un valor inicial de pH de aproximadamente 6,5 a valores de pH de 3 o inferiores a 3. Asimismo, se demuestra que, cuando se agrega una concentración usual (de aproximadamente 1%) de buffer de fosfato al control del pH, se experimenta un efecto perjudicial en la capacidad de administrar con jeringa (inyectabilidad) y de re-suspensibilidad de la suspensión. De

50
41

hecho, se necesita un tiempo mayor de agitación manual con movimientos de muñeca para volver a suspender la suspensión sometida a buffer después de 1 mes a 55°C contra una no sometida a buffer. Además, después de 2 meses a 55°C, la suspensión sometida a buffer no puede ser re-suspendida para nada mediante agitación manual con movimientos de muñeca y, como consecuencia de ello, no puede ser administrada. Por otro lado, cuando se utiliza una concentración baja e inusual (de aproximadamente 0,1%) de buffer de fosfato, no se experimenta ningún efecto relevante en la re-suspensibilidad de la suspensión pero, al mismo tiempo, no se obtiene ningún control de pH sustancial.

Tabla 2: Estudio de pH, re-suspensibilidad y capacidad de administración por jeringa (inyectabilidad) de formulaciones en suspensión acuosa parenterales de medroxiprogesteronacetato al 20% "sometidas a buffer" vs. "como se presenta"

Composición en suspensión (lote 13451/01-1): medroxiprogesterona-acetato 20%; miristilgamapicoliniocloruro 0,2%; sulfato de sodio 1,1%; PEG 3350 2,03%; hidróxido de sodio q.s. hasta alcanzar un pH de 6,5; Agua para inyecciones q.s. hasta 100 ml.

54
51
48

Lote	1346/01 - 1								
	A: como se presenta			B: + buffer de fosfato-0,1%			C: buffer de fosfato - 1%		
	pH		Inyec.	pH	Re-susp	Inyec.	pH	Re-susp	Inyec.
Tiempo cero	6,35	R (T=7s)	MT	6,71	R (T=8s)	MT	6,30	R (T=10s)	MT
1 mes a 55°C	3,12	R (T=18s)	MT	3,67	R (T=28s)	MT	5,94	R (T=40s)	MT
2 meses a 55°C	2,92	R (T=33s)	MT	3,28	R (T=24s)	MT	5,93	NR	NP
3 meses a 55°C	2,83	R (T=31s)	MT	3,15	R (T=32s)	MT	5,81	NR	NP

Buffers de fosfato (M = molar)	Concentración - 0,1%	Concentración - 1%
Fosfato de sodio monobásico.1 H2O (peso molecular 137,99)	mg 69,4/100 ml (0,005 M)	mg 694/100 ml (0,05 M)
Fosfato de sodio dibásico.12 H2O (peso molecular 358,14)	mg 58,8/100 ml (0,0016 M)	mg 588/100 ml (0,016 M)

Re-suspensibilidad

R = RE-SUSPENSIBLE por agitación manual con movimientos de muñeca. Entre paréntesis: T = tiempo de agitación manual con movimientos de muñeca requerido para obtener una suspensión homogénea (s = segundos).

NR = No re-suspensible.

Inyectabilidad

MT = cumple con la prueba

NP = al no ser realizado como producto, no puede re-suspenderse y por lo tanto, no puede ser eliminado ni administrado por jeringa en forma homogénea.

Los inventores de la presente invención han descubierto con sorpresa que concentraciones adecuadas de L-metionina son capaces tanto de controlar el pH de una suspensión acuosa farmacéutica de un compuesto biológicamente activo, en particular, un compuesto esteroide, mediante la minimización de la disminución de su pH y de fortalecer la capacidad de control del pH de concentraciones inferiores e inusuales de agentes buffer convencionales, con un efecto super-aditivo (sinérgico).

De hecho, la esencia de la presente invención se basa en el descubrimiento de que un depurador de oxígeno como la L-metionina, no solamente muestra propiedades antioxidantes per se, como los antioxidantes derivados de tiol conocidos, sino que sorprendentemente forma parte de la actividad de control del pH.

De esta forma, un primer objeto de la presente invención es el de proveer el uso de L-metionina como agente de control del pH en una formulación en suspensión acuosa farmacéutica que tiene un pH sustancialmente estabilizado, para la administración parenteral de un compuesto biológicamente activo.

Otro objeto de la presente invención es el de proveer una formulación en suspensión acuosa farmacéutica para la administración parenteral que tiene un pH sustancialmente estabilizado que comprende un compuesto biológicamente activo

53
50

y una concentración efectiva para el control del pH de L-metionina.

Asimismo, un objeto de la invención es el uso de L-metionina, en una concentración efectiva para el control del pH, en la preparación de una formulación en suspensión acuosa farmacéutica que tiene un pH sustancialmente estabilizado, para la administración parenteral de un compuesto biológicamente activo.

Otro objeto es un método para la preparación de una formulación en suspensión acuosa farmacéutica para la administración parenteral de un compuesto biológicamente activo que tiene un pH sustancialmente estabilizado, caracterizado porque se agrega a la misma una concentración efectiva para el control del pH de L-metionina.

Los inventores también han descubierto que la L-metionina, además de ejercer una actividad de control del pH per se, también fortalece la capacidad de control del pH de un buffer convencional con un efecto sinérgico (super-aditivo).

Un efecto super-aditivo (sinérgico) es un efecto de control del pH mayor que el que se espera obtener en la sumatoria de los efectos de control del pH verificados experimentalmente de los agentes solos.

Esto significa que pueden incluirse concentraciones inferiores e inusuales de agentes buffer convencionales en

54⁵⁴
51

las formulaciones, sin correr ningún riesgo de perder la capacidad de buffer y, al mismo tiempo, deteriorar la calidad físico-tecnológica de las suspensiones parenterales.

Otra ventaja está dada por el hecho de que, al no necesitarse concentraciones relevantes de buffers, la formulación tiene una capacidad baja o ninguna capacidad de buffer per se y por lo tanto, una vez administrada, el pH de la formulación será ajustado con facilidad al valor fisiológico mediante la capacidad de buffer de los fluidos corporales.

De acuerdo con lo establecido con anterioridad, la reducción de la cantidad de agentes de buffer convencionales, tales como las sales inorgánicas ácidas, mejora la estabilidad física de la formulación, dado que las especies iónicas tienden a desestabilizar las formulaciones con efectos perjudiciales sobre la re-suspensibilidad y la floculación controlada de la formulación.

Por lo tanto, otro objeto de la invención es el de proveer una formulación en suspensión acuosa farmacéutica para la administración parenteral que tiene un pH sustancialmente estabilizado que comprende un compuesto biológicamente activo, un agente de buffer y L-metionina en concentraciones efectivas para producir un efecto super-aditivo de control del pH.

La presente invención también provee el uso combinado de

la L-metionina y un agente de buffer convencional en concentraciones efectivas para producir un efecto super-aditivo de control del pH, en la preparación de una formulación en suspensión acuosa farmacéutica, que tiene un pH sustancialmente estabilizado, para la administración parenteral de un compuesto biológicamente activo.

En la presente, la expresión "agente de buffer" significa que comprende (a menos que se especifique lo contrario) tanto un agente de buffer solo como una mezcla de dos o más del mismo.

La expresión "pH sustancialmente estabilizado" hace referencia a que el pH de la formulación permanece dentro de los límites aceptables para la administración parenteral durante el tiempo, de acuerdo con la práctica conocida en el arte. Asimismo, significa que el pH de la formulación que contiene L-metionina, o la combinación de L-metionina y un agente de buffer en concentraciones efectivas para proveer un efecto super-aditivo de control del pH, es mantenido durante el tiempo, más próximo al valor inicial que el pH de la formulación "como se presenta" (es decir, la formulación sin L-metionina o la combinación de L-metionina y un agente de buffer).

El rango de pH para la formulación en suspensión de la invención está comprendido entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,0, preferentemente, entre 3,0 y 7,5, y más

*La T' M. Lassa 9'1' largo
pH 12
no...*

preferentemente, entre 4,0 y 7,0.

Una concentración efectiva para el control del pH de L-metionina, cuando se la utiliza como un solo agente de control del pH, puede variar entre aproximadamente 0,005% p/v y aproximadamente 5% p/v, preferentemente, entre aproximadamente 0,01% p/v y aproximadamente 1,0% p/v.

La concentración efectiva para el control del pH de la L-metionina, cuando se la utiliza como un agente de control de pH combinado, puede ser sustancialmente la misma que con anterioridad.

Gracias a las propiedades de control del pH de la L-metionina y el efecto de control del pH super-aditivo, que puede obtenerse utilizando L-metionina en combinación con un agente de buffer convencional, la concentración de este último puede reducirse entre aproximadamente un 50% y aproximadamente 95%. A saber, de esta manera, la concentración del agente de buffer puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% de la concentración de buffer usual de la misma, preferentemente, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25%.

Las concentraciones usuales de los agentes de buffer convencionales empleados en formulaciones parenterales pueden encontrarse en: "*Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications*", volumen 1, 2da Edición, Capítulo 5, página 194, de De Luca y Boylan, *Formulación de Parenterales de pequeño*

volumen", Tabla 5: Aditivos comúnmente utilizados en productos parenterales.

De acuerdo con dicha literatura, la concentración de buffer usual para sales de ácido fosfórico varía entre aproximadamente 0,8% y aproximadamente 2,0% p/v o p/p. Por el contrario, gracias al efecto super-aditivo recientemente descubierto, la concentración de sales de ácido fosfórico de acuerdo con la formulación de la invención, es inferior a 0,4% p/p o p/v, preferentemente inferior a 0,2% p/p o p/v.

De esta forma, se mejoran la re-suspensibilidad y la floculación controlada de la suspensión acuosa farmacéutica.

De acuerdo con la invención, la suspensión acuosa farmacéutica puede incluir, además, uno o más tensioactivos, agentes de suspensión y/o agentes espesantes.

Los tensioactivos adecuados son, por ejemplo, fosfolípidos (como ser la lecitina), tensioactivos catiónicos (como ser el cloruro de miristil-gama-picolinio), tensioactivos aniónicos y tensioactivos no iónicos (como ser el polisorbato 80).

Los agentes de ajuste de densidad y/o de suspensión adecuados son, por ejemplo, compuestos de polivinil-pirrolidona y polietilenglicoles. Ejemplos preferidos de polietilenglicoles son aquellos que tienen un peso molecular comprendido entre aproximadamente 300 y aproximadamente 6.000, por ejemplo, el polietilenglicol (3350) y el

polietilenglicol 4000. Los compuestos preferidos de polivinilpirrolidona (PVP) de acuerdo con la invención, son aquellos que tienen un peso molecular comprendido entre aproximadamente 7.000 y aproximadamente 54.000, por ejemplo, PVP K12, K17, K25 y K30, en particular, K12 y K17, donde PVP K17 es el más preferido. De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la formulación en suspensión acuosa farmacéutica de la invención, además contiene una cantidad adecuada de un compuesto de PVP, en particular, K12 o K17, especialmente, K17.

Los agentes espesantes o de viscosidad adecuados, por ejemplo, son los derivados conocidos de celulosa (como ser, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina y acacia, en particular, metilcelulosa.

Además, las formulaciones de la presente invención también pueden incluir agentes quelantes de metal, antioxidantes o conservantes y compuestos con contenido de tiol.

Los agentes quelantes de metal adecuados son, por ejemplo, sales de ácido etilendiamina-tetra-acético (como ser, edetatodisodio).

Los antioxidantes adecuados son, por ejemplo, derivados de ácido ascórbico (como ser, ácido ascórbico, ácido eritórbico, ascorbato de sodio), derivados de tiol (como ser,

tioglicerol, cisteína, acetil-cisteína, cistina, ditió-eritritol, ditiotritol, glutatióna), tocoferoles, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, sales de ácido sulfuroso (como ser, sulfato de sodio, bisulfito de sodio, bisulfito sódico de acetona, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, tiosulfato de sodio) y ácido nordihidroguaiarético.

Los conservantes adecuados son, por ejemplo, fenol, clorobutanol, bencilalcohol, metilparabeno, propilparabeno, cloruro de bensalconio y cloruro de cetilpiridinio.

Además, las formulaciones de la presente invención también pueden incluir agentes de ajuste de tonicidad. Los agentes de ajuste de tonicidad adecuados son, por ejemplo, cloruro de sodio, sulfato de sodio, dextrosa, manitol y glicerol.

Las formulaciones de la presente invención también pueden tener un manto de nitrógeno en el espacio superior del vial. Además, las formulaciones de la presente invención pueden incluir la purga de la ~~formulación~~ buffer con helio, argón o nitrógeno.

Cuando la formulación de la invención, además de L-metionina, también contiene agentes de buffer, entre los buffers útiles se incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácido acético, aconítico, cítrico, glutárico, láctico, málico, succínico, fosfato y carbónico, conocidos en el arte.

60
57

Comúnmente se emplea una sal de tierra alcalina o álcali de uno de los ácidos anteriormente mencionados. Se prefieren los buffers de fosfato y de citrato, como ser el ácido fosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ácido cítrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El fosfato de sodio o el citrato de sodio es el agente de buffer preferido, siendo el fosfato de sodio el más preferido.

La suspensión acuosa farmacéutica de acuerdo con la invención es, por ejemplo, para administración intramuscular, subcutánea e intradérmica, preferentemente, para administración intramuscular y subcutánea.

Un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la invención es cualquier compuesto que, después de su administración a un mamífero, incluso seres humanos, provee un efecto terapéutico. Preferentemente, es un compuesto biológicamente activo esteroidal.

Un compuesto biológicamente activo esteroidal de acuerdo con la invención es el compuesto esteroidal propiamente dicho o, de ser apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conocida en el arte, por ejemplo, medroxiprogesterona-acetato, exemestano, estradiol-cipionato, metilprednisolon-acetato, oxabolon-cipionato, clostebol-acetato, testosterona-cipionato; preferentemente, medroxiprogesterona-acetato, estradiol-cipionato y exemestano, o una combinación de dos o más de los mismos de acuerdo con el arte.

61⁶¹
58

Las concentraciones de medroxiprogesterona-acetato en la formulación, pueden variar entre aproximadamente 1% p/v y aproximadamente 40% p/v, preferentemente, entre aproximadamente 3% p/v y aproximadamente 30% p/v.

Las concentraciones de estradiol-cipionato en la formulación pueden variar entre aproximadamente 0,1% p/v y aproximadamente 5% p/v, preferentemente, entre aproximadamente 0,25% p/v y aproximadamente 2,5% p/v.

Cuando una combinación de estradiol-cipionato y medroxiprogesterona-acetato es el ingrediente activo de la preparación farmacéutica de la invención, las cantidades de tales compuestos presentes en la preparación farmacéutica son sustancialmente las que se mencionan con anterioridad en la presente.

Las concentraciones de exemestano en la formulación, pueden variar entre aproximadamente 1% p/v y aproximadamente 25% p/v, preferentemente, entre aproximadamente 5% p/v y aproximadamente 20% p/v.

El compuesto biológicamente activo esteroidal, preferentemente, tiene forma triturada o micronizada de acuerdo con la práctica común.

La actividad de control del pH de la L-metionina ya sea sola o en combinación con un buffer convencional, se muestra, como ser, en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: estabilización del pH de una suspensión acuosa

62⁶²
59

parenteral de Exemestano (CAS: 6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona; otro nombre: Androsta-1,4-dieno-3,17-diona-6-metileno) por medio de L-metionina

El Exemestano es un inhibidor de aromatasa irreversible, estructuralmente relacionado con el androestendiona esteroide y es una molécula propensa a la oxidación. Al llevar a cabo un estudio experimental, mediante el agregado de diferentes antioxidantes a una suspensión acuosa parenteral de Exemestano al 10%, hemos descubierto con sorpresa que la L-metionina puede estabilizar el pH de la suspensión. De hecho, los datos experimentales provistos en la Tabla 3, demuestran claramente que en la formulación en suspensión que contiene L-metionina, la reducción del pH se minimiza en comparación con la formulación "como se presenta" y que al agregar L-metionina, el pH de la suspensión es estabilizado en valores superiores a un pH de 4,5, aún después de 2 meses de almacenamiento a 55°C.

Lo que es realmente sorprendente es que entre los antioxidantes agregados, solamente la Metionina es efectiva en el control/estabilización sustancial del pH de la suspensión (después de 2 meses de almacenamiento a 55°C, la disminución del pH de las formulaciones que contienen ácido ascórbico, y metabisulfito de sodio es de hecho comparable o peor que la experimentada en la formulación "como se presenta").

Por lo tanto, un efecto antioxidante simple no puede explicar el resultado obtenido, y se necesita de la presencia de un estabilizador específico, como ser la L-metionina para evitar una disminución dramática del pH y estabilizar la suspensión acuosa parenteral.

No obstante, la presente invención no pretende limitarse a cualquier teoría en particular del mecanismo exacto de esta estabilización sustancial del pH, pero está relacionada con el hecho de que se logra una estabilización sustancial del pH, con el modo convencional a través del cual se obtiene esta estabilización sustancial del pH y con las ventajas posibles.

Una ventaja de la presente invención es que el pH de estas suspensiones acuosas parenterales estabilizadas no disminuye dramáticamente durante el almacenamiento, sino que, por el contrario, se mantiene próximo al valor inicial (es decir, próximo a la neutralidad), y por lo tanto, estas suspensiones estabilizadas pueden ser administradas con seguridad sin generar un dolor significativo al paciente.

Tabla 3: estudio del pH de una formulación acuosa en suspensión parenteral de Exemestano al 10% que contiene diferentes antioxidantes

Composición en suspensión (lote 13833/11): Exemestano 10%; metilparabeno 0,18%; propilparabeno 0,02%; cloruro de sodio 0,9%; PEG 4000 3,0%; polisorbato 80 0,2%; hidróxido de

64
61

sodio q.s. hasta un pH comprendido entre 6,0 y 6,5; agua para inyecciones q.s. hasta 100 ml.

	A: como se presenta	B: +ácido ascórbico	D: + metabisulfito de sodio	E: + L-metionina
Tiempo cero	6,02	6,40	6,47	6,00
1 mes a 55°C	4,28	4,20	2,30	4,86
2 meses a 55°C	4,03	4,18	2,50	4,74

Ejemplo 2: estabilización del pH y de la calidad tecnológica (re-suspensibilidad, inyectabilidad) de una suspensión acuosa parenteral de medroxi-progesterona-acetato mediante L-metionina utilizada sola o en combinación con bajas concentraciones no convencionales de buffer de fosfato

Como surge de la Tabla 2 anterior, el uso de un agente de buffer convencional, como ser un buffer de fosfato, en concentraciones usuales efectivas (de aproximadamente 1%) para estabilizar el pH de una suspensión acuosa de medroxi-progesterona-acetato, tiene un efecto pernicioso en la calidad tecnológica de la suspensión, es decir, en la re-suspensibilidad y en la inyectabilidad.

En este ejemplo, que aparece en la Tabla 4 (Tablas 4 A y 4 B), es evidente que el pH del mismo tipo de suspensión, puede ser controlado/estabilizado mediante el uso de L-metionina sola o por la combinación de L-metionina con una

65
62

concentración menor e inusual de buffer de fosfato (de aproximadamente 0,1%). De hecho, cuando se utiliza L-metionina sola, como en el caso de la lote 13451/47-I, se obtiene un pH sustancialmente estabilizado.

Además, cuando se utiliza la L-metionina es combinación con una baja concentración inusual de buffer de fosfato (de aproximadamente 0,1%), se obtiene un efecto sinérgico.

De hecho, de acuerdo con lo que se muestra con claridad en el caso de la lote 13451/47-C, cuando se utiliza una concentración inusualmente baja de buffer de fosfato (de aproximadamente 0,1%), no se obtiene ninguna estabilización de pH significativa en comparación con la formulación "como se presenta".

Por el contrario, cuando se utiliza la misma baja concentración inusual de buffer de fosfato (de aproximadamente 0,1%) en combinación con L-metionina, como en el caso de la lote 13451/84-D, se obtiene un efecto superaditivo sorprendente en el control/estabilización del pH de la formulación.

Además, cuando se utiliza L-metionina sola o en combinación con una cantidad baja inusual de buffer de fosfato, no se produce un efecto negativo en la calidad tecnológica de la suspensión, lo que permite lograr una suspensión de medroxí-progesterona-acetato de pH estabilizado con buenas propiedades de re-suspensibilidad y de

66⁶⁶
63

inyectabilidad que se mantienen durante su almacenamiento.

Por el contrario, cuando se utiliza una concentración efectiva usual de buffer de fosfato (de aproximadamente 1%) para estabilizar el pH, como en el caso de la lote 13451/47-G, se obtiene un efecto pernicioso en la estabilidad física de la formulación.

Una ventaja de la presente invención es que el pH de las suspensiones acuosas parenterales puede ser sustancialmente estabilizado sin utilizar concentraciones efectivas usuales de agentes de buffer convencionales, es decir, sales comúnmente orgánicas o inorgánicas ácidas, lo que evita algunos inconvenientes sustanciales, tales como los efectos profundos producidos por especies iónicas, y especialmente, por iones polivalentes, de la naturaleza y estabilidad de suspensiones floculadas, con efectos perniciosos en la re-suspensibilidad e inyectabilidad de la suspensión.

Tabla 4: estudio sobre el pH, la re-suspensibilidad y la inyectabilidad de una suspensión acuosa parenteral de Medroxi-progesterona-acetato (MPA) al 20% formulada con cantidades diferentes de buffers de fosfato y L-metionina

Composición de la suspensión: Medroxi-progesterona-acetato 20%; cloruro de miristil-gama-picolinio 0,1% (lote 13451/84) o 0,2% (lote 13451/47); sulfato de sodio 1,1%; PEG 3350 2,03%; hidróxido de sodio q.s. hasta un pH de 6,5; agua para inyecciones q.s. hasta 100 ml.

67
64

Tabla 4 A	1345/47-A Como se presenta	1345/47-C Fosfato - 0,1% (0,0066 M)	1345/47-G Fosfato - 1% (0,066 M)	1345/47-I L-metionina 0,5%
pH				
Tiempo cero	6,07	6,35	6,33	6,11
65°C: 10 días	2,85	3,03	0	5,29
65°C: 15 días	2,82	2,97	0	5,13
65°C: 1 mes	2,88	3,08	5,13*	4,78

* No re-suspensible por agitación manual con movimientos de muñeca, pH medido después de mezclada la suspensión con una espátula.

Tabla 4 B	13451/84-A Como se presenta	13451/84-B L-metionina 0,1%	13451/84-C L-metionina 0,25%	13451/84-D L-metionina 0,1% + fosfato - 0,1% (0,0066 M)
pH				
Tiempo cero	6,10	6,04	5,94	6,31
65°C: 10 días	3,00	4,49	5,28	5,92
65°C: 15 días	2,89	4,30	4,88	6,25
65°C: 1 mes	3,01	3,83	4,55	6,20
Re-suspens.				
65°C: 1 mes	re-suspensible (15s)	re-suspensible (13s)	re-suspensible (15s)	re-suspensible (14s)
Inyectab.				
65°C: 1 mes	MT	MT	MT	MT

68⁶⁸

Buffers de fosfato (M = molar)	Aproximadamente 0,1%	Aproximadamente 1%
Fosfato de sodio monobásico.1 H2O (peso molecular 137,99)	mg 89,4/100 ml (0,005 M)	mg 894/100 ml (0,05 M)
Fosfato de sodio dibásico.12 H2O (peso molecular 358,14)	mg 58,8/100 ml (0,0016 M)	mg 588/100 ml (0,016 M)

Re-suspensibilidad: entre paréntesis, el tiempo de agitación manual con movimientos de muñeca requerido para obtener una suspensión homogénea (s = segundos).

Ejemplo 3: estabilización del pH de una suspensión acuosa parenteral de estradiol-cipionato y medroxi-progesterona-acetato mediante L-metionina utilizada sola o en combinación con bajas cantidades no convencionales de buffer de fosfato

El estradiol-cipionato y el medroxi-progesterona-acetato es una combinación estro-progestínica que se utiliza para la contracepción. Tanto el estradiol-cipionato como el medroxi-progesterona-acetato, son moléculas bastante estables, y no se registra ninguna degradación relevante cuando los dos activos son formulados como una suspensión acuosa parenteral. De hecho, no se requieren de estabilizadores particulares para estabilizar químicamente las dos moléculas de ingredientes activos, siendo la única cuestión a resolverse, la hidrofobicidad y, por lo tanto, la necesidad de utilizar agentes de humidificación/suspensión para obtener una suspensión re-suspensible e inyectable. En la prueba experimental registrada en la Tabla 5, se ha formulado una suspensión acuosa parenteral de estradiol-cipionato al 1% y

69
66

medroxí-progesterona-acetato al 5%, que contiene agentes humectantes/ de suspensión, con diferentes cantidades de L-metionina y con una combinación de L-metionina y una baja concentración inusual (de aproximadamente 0,1%) de buffer de fosfato. A partir de los datos obtenidos, la L-metionina por se no solamente es capaz de evitar la disminución de pH relevante que le ocurre a la formulación "como se presenta" y de mantener el pH de la formulación bien sobre 4,5 aún después de 1 mes de almacenamiento a 65°C, sino que, más sorprendentemente, cuando es utilizada en combinación con una cantidad inferior y no convencional de buffer de fosfato (aproximadamente 0,1% o 0,0066 M), el pH es estabilizado en valores próximos al valor correspondiente al tiempo cero. Además, el efecto estabilizante es similar al obtenido al someter la formulación a buffer con una concentración efectiva usual (aproximadamente 1% o 0,066 M) de buffer de fosfato.

Una ventaja de la presente invención es que el pH de determinadas suspensiones acuosas parenterales puede ser estabilizado sin someter la formulación a buffer con agentes de buffer convencionales (es decir, sales ácidas inorgánicas/ orgánicas) o sin concentraciones efectivas usuales de un agente de buffer convencional.

De acuerdo con lo establecido con anterioridad, las suspensiones acuosas parenterales de pH estabilizado

obtenidas mediante esta invención, no contienen agentes de buffer convencionales ni concentraciones efectivas usuales de agentes de buffer. En consecuencia, otra ventaja de la presente invención es que las suspensiones acuosas parenterales obtenidas de esta manera, no tienen una capacidad de buffer ni la suficiente capacidad de buffer per se, y por lo tanto, cuando se las inyecta, el pH del producto puede ser ajustado más fácilmente al valor fisiológico mediante la capacidad de buffer de los fluidos del tejido.

Tabla 5: estudio de una suspensión acuosa parenteral de estradiol-cipionato (ECP) al 1% y un medroxi-progesterona-acetato (MPA) al 5% formulada con una cantidad diferente de buffers de fosfato y L-metionina

Composición de la suspensión: MPA 5%; ECP 1%; metilparabeno 0,18%; propilparabeno 0,02%; cloruro de sodio 0,856%, PEG 3350 2,856%; polisorbato 80 0,19%, hidróxido de sodio q.s. hasta alcanzar un pH comprendido entre 6,0 y 6,5; agua para inyecciones q.s. hasta 100 ml.

71
68

Lote	13510/01-A como se presenta	13510/01-B L- metionina 0,5%	13510/01-C L- metionina 0,25%	13510/01-D L- metionina 0,1%	13510/01-E fosfato -1% (0,088 M)	13510/01-F L-metionina 0,1% + fosfato -0,1% (0,0088 M)
pH						
Tiempo cero	6,31	6,37	6,40	6,45	6,32	6,41
65°C: 10 días	4,49	5,71	5,62	5,54	6,26	6,21
65°C: 15 días	4,29	5,69	5,46	5,40	6,33	6,25
65°C: 1 mes	3,91	4,73	4,67	4,62	6,29	5,98

Buffers de fosfato (M = molar)	Aproximadamente 0,1%	Aproximadamente 1%
Fosfato de sodio monobásico.1 H2O (peso molecular 137,99)	mg 69,4/100 ml (0,005 M)	mg 694/100 ml (0,05 M)
Fosfato de sodio dibásico.12 H2O (peso molecular 358,14)	mg 58,8/100 ml (0,0016 M)	mg 588/100 ml (0,016 M)

Los siguientes son ejemplos de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención y no pretenden limitar el objeto de la misma.

Ejemplo A: Suspensión acuosa parenteral estabilizada de medroxi-progesterona-acetato

La formulación es la siguiente (% p/v):

Medroxi-progesterona-acetato (micronizado)	20%
Cloruro de miristil-gama-picolinio	0,085%
Sulfato de sodio	1,1%
Polietilenglicol 3350	2,03%

72
69

31

Polivinilpirrolidona K17	0,25%
Hidrato de fosfato de sodio monobásico	0,0694%
Dodecahidrato de fosfato de sodio dibásico	0,0588%
L-metionina	0,150%
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	q.s. hasta pH 6-7
Agua para inyecciones	q.s. hasta 100 ml

Los excipientes son disueltos en Agua para inyecciones. El vehículo obtenido es esterilizado a través de esterilización por vapor o filtración esterilizante. Se agrega medroxi-progesterona-acetato micronizado estéril al vehículo, se pasa la suspensión obtenida a través de un homogeneizador adecuado en estado de asepsia, y se ajusta el pH. La suspensión homogénea es luego distribuida asépticamente en recipientes de un solo uso.

El producto obtenido tiene propiedades aconsejables para su uso parenteral, se mantiene bien y tiene un pH sustancialmente estabilizado.

Ejemplo B: Suspensión acuosa parenteral estabilizada de medroxi-progesterona-acetato

La formulación es la siguiente (% p/v):

Medroxi-progesterona-acetato	20%
Metilparabeno	0,18%
Propilparabeno	0,02%
Cloruro de sodio	0,8%
Polietilenglicol 3350	2,875%

Polisorbato 80	0,3%
Polivinilpirrolidona K17	0,5%
L-metionina	0,15%
Hidrato de fosfato de sodio monobásico	0,0694%
Dodecahidrato de fosfato de sodio dibásico	0,0588%
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	q.s. hasta pH 6-7
Agua para inyecciones	q.s. hasta 100 ml

El método de fabricación incluye la preparación de un vehículo estéril, la combinación aséptica de medroxi-progesterona-acetato micronizado estéril en el vehículo, y la distribución aséptica de la suspensión homogénea estéril obtenida en un recipiente de una dosis.

El producto tiene un pH sustancialmente estabilizado, buena re-suspensibilidad y puede ser administrado con una aguja de jeringa adecuada para uso subcutáneo e intramuscular.

Ejemplo C: Suspensión acuosa parenteral estabilizada de una combinación de medroxi-progesterona-acetato y estradiol-cipionato

La formulación es la siguiente (% p/v):

Medroxi-progesterona-acetato (micronizado)	5%
Estradiol-cipionato (micronizado)	1
Metilparabeno	0,180%
Propilparabeno	0,020%
Cloruro de sodio	0,800%

74⁷⁴₇₁

Polietilenglicol 3350	2,856%
Polisorbato 80	0,190%
Polivinilpirrolidona K17	0,250%
L-metionina	0,150%
Hidrato de fosfato de sodio monobásico	0,0694%
Dodecahidrato de fosfato de sodio dibásico	0,0588%
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	q.s. hasta pH 6-7
Agua para inyecciones	q.s. hasta 100 ml

Los parabenos son disueltos en Agua para inyecciones previamente calentada a una temperatura comprendida entre aproximadamente 70°C y 90°C. La solución de parabenos es enfriada a temperatura ambiente, se agregan y disuelven los excipientes restantes, y se ajusta el pH al rango conveniente.

El estradiol-cipionato y el medroxi-progesterona-acetato micronizado, son lechados en el vehículo y se homogeneiza la dispersión obtenida hasta lograr una suspensión fina e inyectable.

Para obtener una suspensión estéril adecuada para su administración parenteral, se utilizan vehículos y drogas activas estériles y la suspensión obtenida asépticamente distribuida en los recipientes de una sola dosis.

El producto obtenido puede ser re-suspendido fácilmente, y puede fluir con facilidad a través de una aguja de jeringa, tiene un pH sustancialmente estabilizado y es adecuado para

75⁷⁵
72

su administración intradérmica, subcutánea e intramuscular.

Ejemplo D: Suspensión acuosa parenteral estabilizada de exemestano

· La formulación es la siguiente (% p/v):

Exemestano (micronizado)	10%
Metilparabeno	0,18%
Propilparabeno	0,02%
Cloruro de sodio	0,83%
Polietilenglicol 4000	3,0%
Polisorbato 80	0,2%
Metilcelulosa	0,15%
Lecitina	0,5%
L-metionina	0,1%
Edetatodisodio	0,05%
Hidrato de fosfato de sodio monobásico	0,0694%
Dodecahidrato de fosfato de sodio dibásico	0,0588%
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	q.s. hasta pH 6-7
Agua para inyecciones	q.s. hasta 100 ml

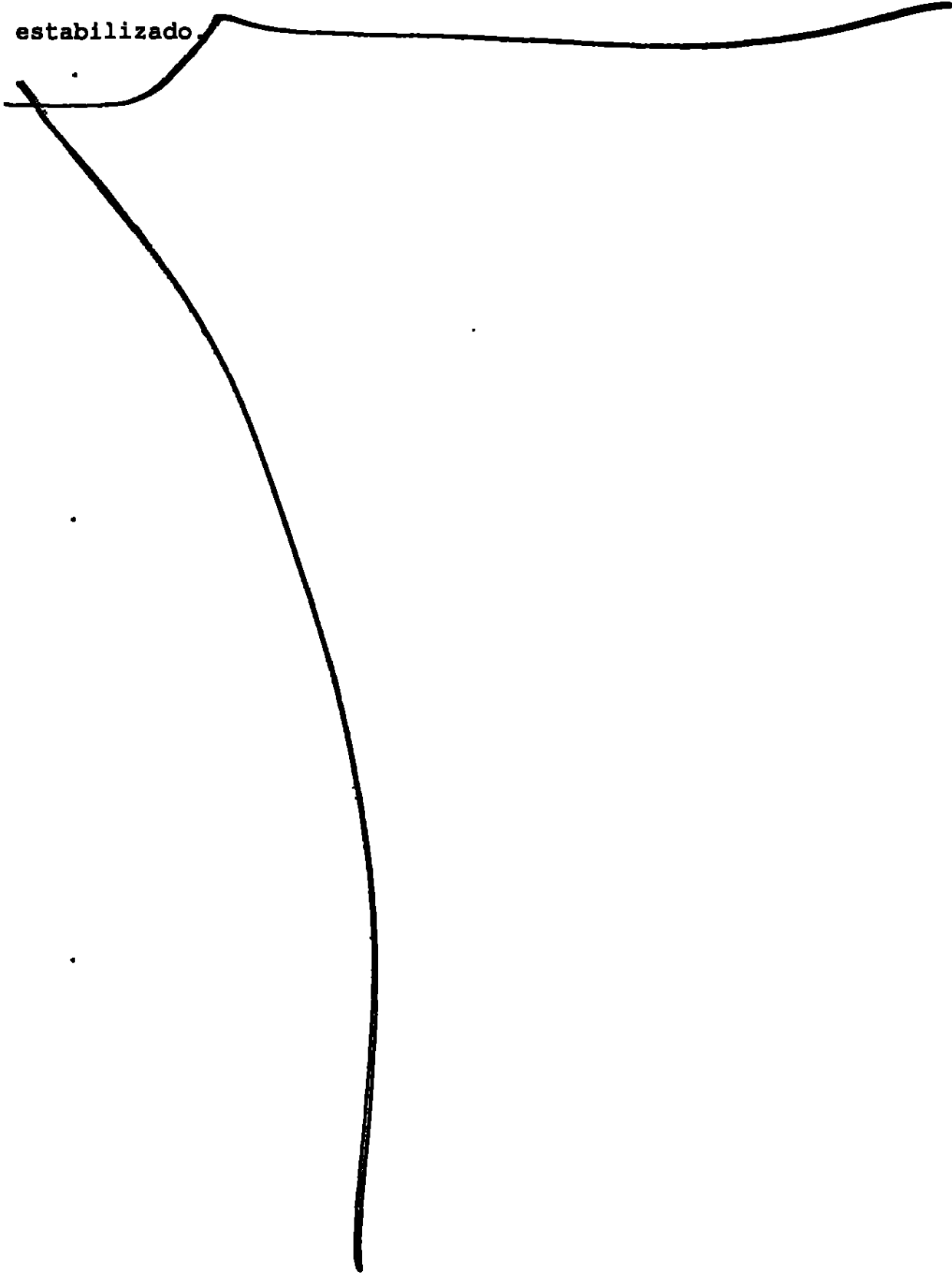
Se dispersan la lecitina y la metilcelulosa en aproximadamente 20% de Agua para inyecciones, y se somete a autoclave la dispersión obtenida. Se disuelven los otros excipientes en el 80% restante de Agua para inyecciones y se esteriliza la solución obtenida por filtración esterilizante. Se combinan las dos preparaciones en un ambiente aséptico, se ajusta el pH y se agrega exemestano estéril.

76⁷⁶₇₃

35

La suspensión obtenida pasa a través de un homogeneizador adecuado hasta obtenerse una suspensión inyectable fina, y luego es distribuida asépticamente.

El producto tiene propiedades aconsejables para su uso parenteral, se mantiene bien y tiene un pH sustancialmente estabilizado.



REIVINDICACIONES

1. Una formulación en suspensión acuosa farmacéutica para su administración parenteral que tiene un pH sustancialmente estabilizado que comprende un compuesto biológicamente activo, caracterizado porque contiene una concentración efectiva de control del pH de L-metionina.

2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto biológicamente activo es un compuesto esteroidal.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto esteroidal se selecciona entre medroxi-progesterona-acetato, examestano, estradiol-cipionato, metilprednisolon-acetato, oxabolon-acetato, clostebol-acetato y testosterona-cipionato, o una combinación de dos o más de los mismos.

4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el compuesto esteroidal biológicamente activo se selecciona entre examestano, medroxi-progesterona-acetato y estradiol-cipionato o una mezcla de medroxi-progesterona-acetato y estradiol-cipionato.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la concentración efectiva de control del pH de L-metionina está comprendida entre aproximadamente 0,005% p/v o p/p y aproximadamente 5% p/v o p/p.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque adicionalmente

28
25

contiene un agente de buffer en cantidades que producen un efecto superaditivo de control de pH, la cantidad de agente de buffer está comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% de la concentración usual del mismo buffer.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el agente de buffer es una sal de ácido fosfórico en una concentración inferior a 0,4% p/v o p/p.

8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la concentración de las sales de ácido fosfórico es inferior a 0,2% p/v o p/p.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el rango de pH de la formulación está comprendido entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,0.

10. El uso de L-metionina como un agente de control del pH en la preparación de una formulación en suspensión acuosa farmacéutica, para la administración parenteral de un compuesto biológicamente activo.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicha formulación adicionalmente contiene un agente de buffer en cantidades que producen un efecto superaditivo de control de pH, la cantidad de dicho agente de buffer está comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% de la concentración usual del mismo buffer.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- 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 ☒ 42
- 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: _____