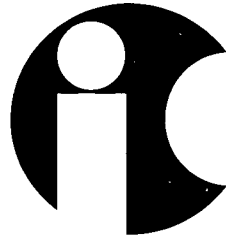


PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. **11-43013**

54. TÍTULO EMULSIONES DE LIBERACION MODIFICADAS PARA APLICACION
EN LA PIEL O EN LA MUCOSA VAGINAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE POLICHEM S.A.

DOMICILIO LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

08-09-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043013- -00000-0000

Fecha: 2011-04-07 13:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **POLICHEM S.A.**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Luxemburgo.

Dirección: 50 Val Fleuri,
1526 Luxemburgo,
LuxemburgoDomicilio: Luxemburgo,
Luxemburgo**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Emanuela MURA

Via Bellinzona, 76,
I-22100 Como,
Italia

3. DANIELA CERIANI

Via Vignora, 9/D,
I-21050 Besano
Italia

2. Federico MAILLAND

Strada Regina 10,
CH-6900 Lugano,
Suiza

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/062190Fecha: 21 de septiembre de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/040632Fecha: 15 de abril de 2010

6

Título (54)**EMULSIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADAS PARA APLICACIÓN EN LA PIEL O
EN LA MUCOSA VAGINAL**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/000

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐EP08/10/200808166058.1

9

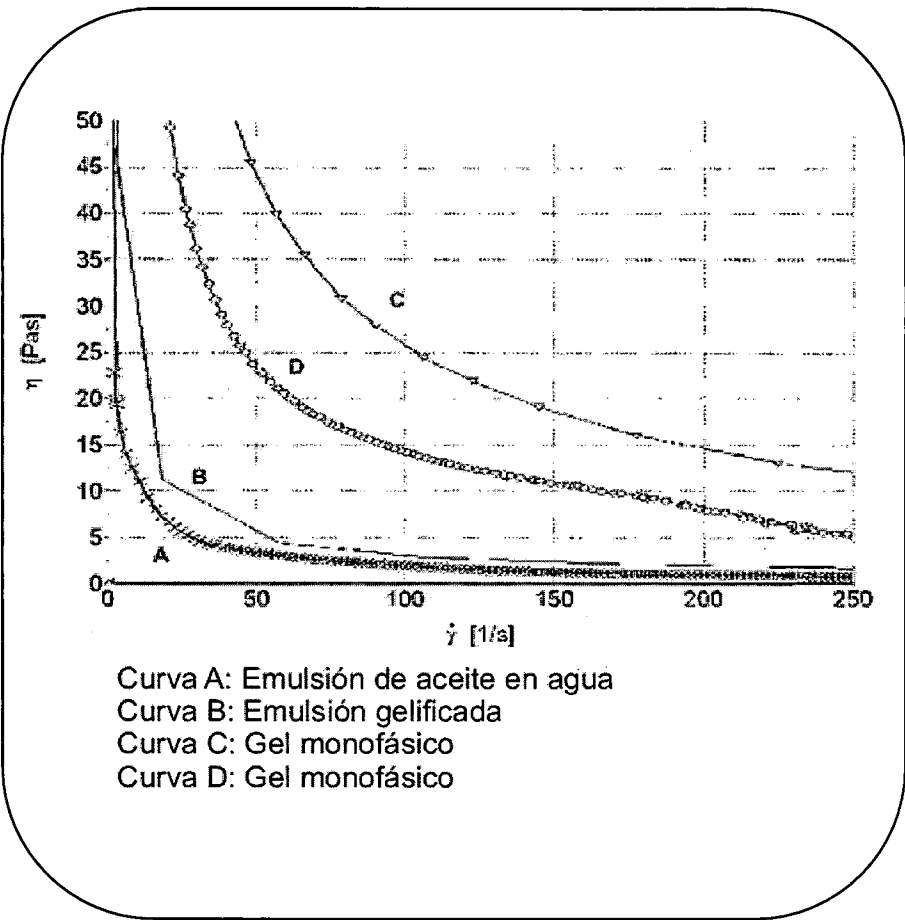
Comprobante de pago No.: 11-0028012Fecha: 29 de marzo de 2011Comprobante de pago No.: 11-0027958Fecha: 29 de marzo de 2011Comprobante de pago No.: 11-0028075Fecha: 29 de marzo de 2011

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$243.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia Soler Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/040632 A1
Descripción:
Páginas 27 en español
Reivindicaciones: Número (s) 20
Figuras: Número (s) 4
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.
4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/345 (2006.01) A61K 31/569 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 15/02 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01) A61P 15/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/062190

(22) International Filing Date:

21 September 2009 (21.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08166058.1 8 October 2008 (08.10.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
POLICHEM SA [LU/LU]; 50, Val Fleuri, L-1526 Luxembourg (LU).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MURA, Emanuela [IT/IT]; Via Bellinzona, 76, I-22100 Como (IT). MAIL-LAND, Federico [IT/CH]; Strada Regina 10, CH-6900 Lugano (CH). CERIANI, Daniela [IT/IT]; Via Vignora, 9/D, I-21050 Besano (IT).

(74) Agents: PISTOLESI, Roberto et al.; Via Marina, 6, I-20121 Milano (IT).

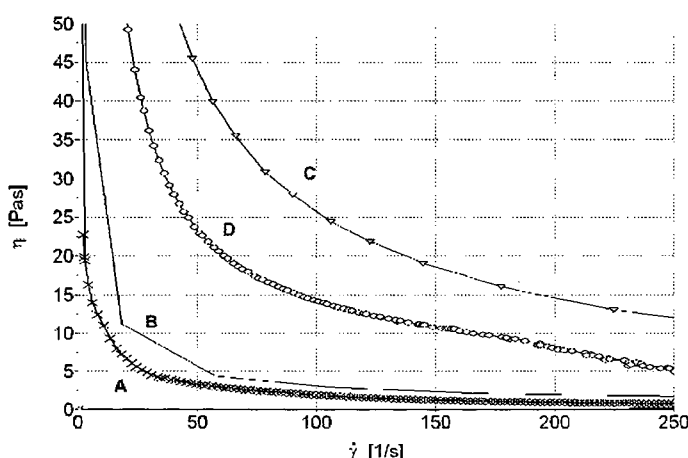
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Continued on next page]

(54) Title: MODIFIED RELEASE EMULSIONS FOR APPLICATION TO SKIN OR VAGINAL MUCOSA

Figure 1: flow curve



Curve A: Oil in water emulsion
Curve B: Jellified emulsion
Curve C: Monophase gel
Curve D: Monophase gel

(57) Abstract: Modified release oil in water emulsions that delivers drugs to a target tissue. The emulsions according to the present invention contain the lipophilic active ingredient completely dissolved into the hydrophobic internal phase stabilised by a polymeric surfactant. The presence of this polymer around the hydrophobic droplets avoids the migration of the active ingredient into the external hydrophilic phase and, consequently, its re-crystallization.

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

POLICHEM S.A.

domiciliado (s) en/of

50 Val Fleuri

1526 Luxembourg

Luxembourg

hereby ratify the patent application No. 08077415 filed by Emilio Ferrero on July 25, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obsequio a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

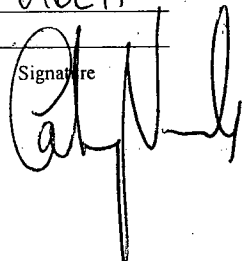
04 ABR 2011

NOTARIO ENCARGADO



nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 28th July 2008
en/in _____
por/by Dott. CALOGERO VIOLA
Attorney
Firma _____ Signature 

No. 4501 (four thousand five hundred and one) -----

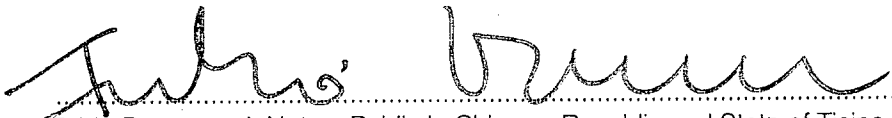
Chiasso, Republic and State of Ticino, Switzerland, 4th (four) August 2008 (two thousand and eight) ..

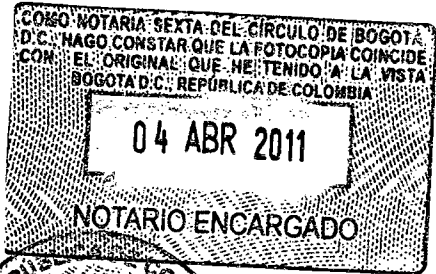
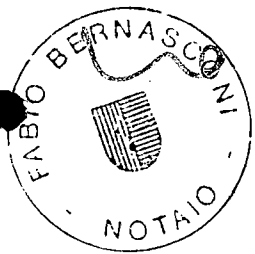
I, the undersigned Fabio Bernasconi, Notary Public in Chiasso, do hereby certify the authenticity of the signature of -----

CALOGERO VIOLA, Italian citizen, born in Milano (Italy) on the 14th (fourteen) April 1950 (one thousand nine hundred and fifty), resident in Como (Italy) -----

personally known to me. -----

In witness whereof I have hereunto set my hand and official seal. -----


Fabio Bernasconi, Notary Public in Chiasso, Republic and State of Ticino, Switzerland



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Stato: Repubblica e Cantone Ticino (Svizzera)
Il presente atto pubblico

2. è stato firmato da Fabio Bernasconi

3. operante in qualità di notaio

4. è munito del sigillo/bollo di notaio

Attestato - 5 AGO. 2008

5. in Bellinzona

6. il

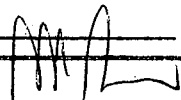
7. da Cancelleria dello Stato

8. col numero

19394

9. Sigillo/bollo

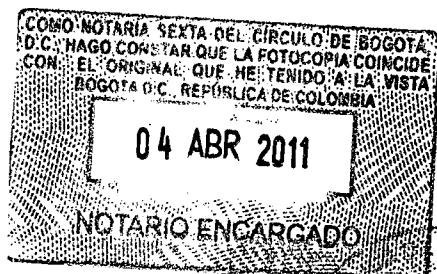
10. firma:



REZZONICO MICHELA
Segretaria



Tassa Fr. 30.-



8

TRADUCCION OFICIAL NO. 1021/2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION Y PODER OTORGADO POR **POLICHEM S.A.** SOCIEDAD DOMICILIADA EN 50 VAL FLEURI, 1526 LUXEMBURGO, LUXEMBURGO, POR EL CUAL SE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 08077415 RADICADA POR EMILIO FERRERO EL 25 DE JULIO DE 2008, Y POR EL PRESENTE NOMBRA A LOS DOCTORES **EMILIO FERRERO, GONZALO PEDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y DANIEL PEÑA**, COMO APODERADOS DE LA SOCIEDAD.

DADO Y FIRMADO EL 28 DE JULIO DE 2008

FIRMADO: DOCTOR CALOGERO VIOLA, ABOGADO

NO. 4501

CHIASO, REPUBLICA Y ESTADO DE TICINO, SUIZA, 4 DE AGOSTO DE 2008
EL SUSCRITO **FABIO BERNASCONI**, NOTARIO PUBLICO EN CHIASO, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO LA AUTENTICIDAD DE LA FIRMA DE **CALOGERO VIOLA**, CIUDADANO ITALIANO, NACIDO EN MILANO, ITALIA, EL 14 DE ABRIL DE 1950, RESIDENTE EN COMO, ITALIA. A QUIEN CONOZCO PERSONALMENTE.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR PONGO MI FIRMA Y EL SELLO OFICIAL.

FIRMADO: **FABIO BERNASCONI**, NOTARIO PUBLICO DE CHIASO, REPUBLICA Y ESTADO DE TICINO, SUIZA.

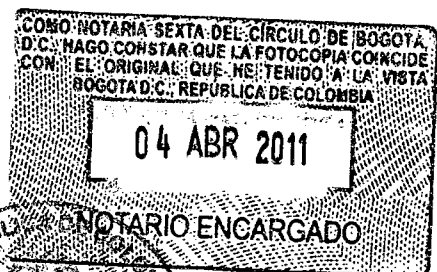
HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE LA APOSTILLA DONDE LEGALIZAN LA FIRMA DEL NOTARIO FABIO BERNASCONI, BAJO EL NO. 19394 DEL 5 DE AGOSTO DE 2008.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



SANDRA MÓNICA BARRIGA BALMA
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución Min – Justicia N° 735 del 20 de septiembre de 2001

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2474-04 de la apostilla que aparece en el documento de representación y poder otorgado por POLICHEM S.A., domiciliado en 50 Val Fleuri, 1526 Luxemburgo, a Emilio Ferrero, Gonzalo Perdomo, Luz Clemencia de Páez y Daniel Peña, domiciliados en la Cra 4 No. 72-36, Bogotá, Colombia; realizada por SANDRA MÓNICA BARRIGA BALMA, Abogada y Traductora Oficial de Confianza de las Embajadas de Italia y Suiza en Colombia, nombrada para el cargo mediante Resolución Min-Justicia N° 735 del 20 de Septiembre de 2001.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05 DE OCTUBRE DE 1961)

1. ESTADO: REPÚBLICA Y CANTÓN DE TICINO (SUIZA)

EL PRESENTE ACTO PÚBLICO,

2. FUE SUSCRITO POR FABIO BERNASCONI

3. ACTUANDO EN CALIDAD DE NOTARIO

4. ESTÁ MARCADO CON LA ESTAMPILLA/SELLO DE NOTARIO

CERTIFICADO

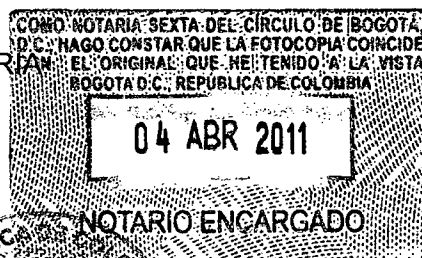
5. EN BELLINZONA, 6. EL 5 DE AGOSTO DE 2008

7. POR LA CHANCILLERÍA DEL ESTADO

8. BAJO EL NÚMERO 19394

9. ESTAMPILLA/SELLO DE LA CHANCILLERÍA DEL ESTADO – CANTON DE TICINO

10. FIRMADO POR REZZONICO MICHELA – SECRETARÍA



Res. Minjusticia
735
del 20 de
Septiembre
de 2001

[Handwritten signature]

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : POLICHEM S.A.

Poder conferido el : 28/07/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**

28 DIC 2009

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Emilio Ferezo
Williamson
Luz Clemencia Suarez
De Paez

Quien(esa) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438.019.784 31.929

CC 35.456.348 13.656

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

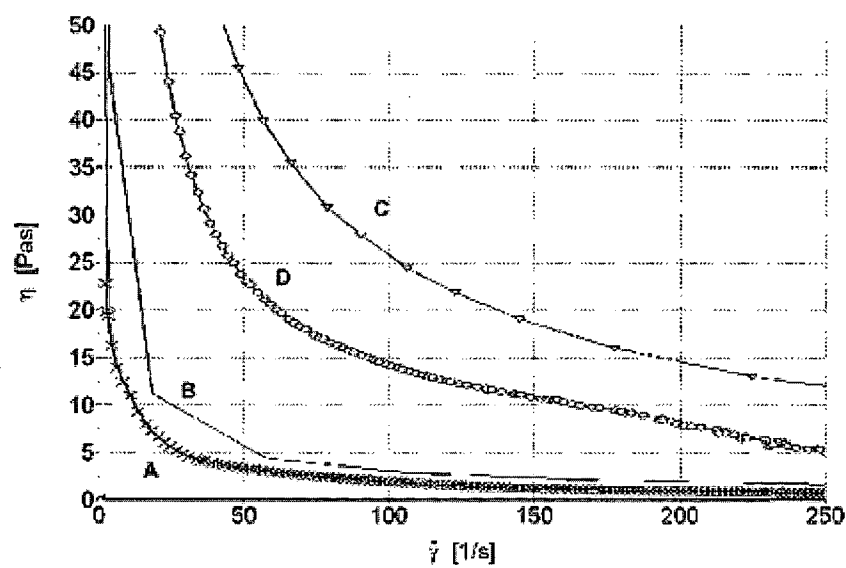
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferezo
Luz Clemencia Suarez



Título: EMULSIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADAS PARA APLICACIÓN EN LA PIEL O EN LA MUCOSA VAGINAL

Figura 1: Curva de Flujo



Curva A: Emulsión de aceite en agua

Curva B: Emulsión gelificada

Curva C: Gel monofásico

Curva D: Gel monofásico

Resumen: Emulsiones de liberación de aceite en agua modificadas que suministran drogas a un tejido específico. Las emulsiones de acuerdo con la

presente invención contienen el ingrediente activo lipofílico completamente disuelto en la fase interna hidrofóbica estabilizada por un surfactante polimérico. La presencia de este polímero alrededor de las gotitas hidrofóbicas evita la migración del ingrediente activo en la fase hidrofílica externa y, en consecuencia, su recristalización.

Descripción

Emulsiones de liberación modificadas para aplicación en la piel o en la mucosa vaginal

Esta invención está relacionada con emulsiones de aceite en agua, apropiadas para ser aplicadas en la piel o superficies mucosas, que contiene un principio activo insoluble en agua completamente disuelto en una fase hidrofóbica interna estabilizada por un surfactante polimérico de la fase hidrofílica externa.

El principio activo atrapado y estabilizado en la fase hidrofóbica interna no migra dentro de la fase hidrofílica y en consecuencia no recristaliza incluso almacenado a 40°C por seis meses.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los principios activos solubles en agua son difíciles de formular. En el estado de la técnica, se sabe que una droga puede ser disuelta usando un solvente similar. En consecuencia, una droga lipofílica es solubilizada usando un solvente apolar, por ejemplo, un aceite.

Para ser aplicado en la piel o superficies mucosas, composiciones de aceite en agua o agua en aceite, en forma de cremas o lociones de aceite en agua o agua en aceite, son una forma atractiva para la formulación de drogas.

Emulsiones semisólidas (es decir, cremas o lociones) son composiciones de dos fases en la cual una fase (la fase dispersa o interna) es finamente dispersa en la otra (la fase continua o externa). La fase dispersa puede ser basada en hidrofóbicos (cremas de aceite en agua) o basada en acuosos (cremas de agua en aceite). Se sabe que una crema es aceite en agua o agua en aceite dependiendo de las propiedades del sistema usado para estabilizar la interfaz entre las fases.

Se sabe que el uso del surfactante apropiado (es decir, ingrediente activo de superficie) mejora la estabilidad física de una emulsión, disminuyendo el ángulo de contacto entre las superficies apolar y polar y, en consecuencia, el ingrediente activo disuelto en la fase. En la mayoría de emulsiones farmacéuticas sistemas de estabilización están compuestos de surfactantes iónicos y no iónicos. Sin embargo, moléculas surfactantes tienden a auto asociarse, formando estructuras micelares o laminares, modificando la estabilidad de la emulsión. Con el tiempo, semisólidos tienen a modificar sus propiedades fisicoquímicas (es decir, viscosidad, apariencia y homogeneidad) y el ingrediente activo tiende a recrystalizarse, debido a su migración hacia la otra fase modificando su desempeño, tales como distribución homogénea dentro del producto final y su entrega.

WO 03 / 084538 enseña a disolver un ingrediente activo insoluble en agua (ciclopiroxolamina) en una emulsión de aceite en agua donde el sistema emulsificante, compuesto por Cocamida DEA (dietanolamida de ácidos grasos de coco), monoestearato de sorbitan y polisorbato-60, es un sistema emulsificante estándar usado para estabilizar cremas y similares. La formulación expuesta por

WO 03 / 084538 tiene la desventaja que el ingrediente activo tiende a migrar dentro de la fase hidrofílica externa donde esta se recrystaliza.

Emulsiones de agua basadas en sistemas emulsificantes estándar son también presentados en US 2008/ 0075745 y US 2004/ 0087564.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Las emulsiones O/W (Aceite/Agua) objeto de esta invención son estabilizadas usando un surfactante polimérico, el cual evita modificación de la fase interna.

El término surfactante polimérico identifica una sustancia compuesta de moléculas caracterizadas por la múltiple repetición de una o más especies de átomos o grupos de átomos (las unidades constitucionales de repetición) unidos el uno con el otro en cantidades suficientes para proporcionar características físicas y químicas que no varían de manera marcada con la adición o remoción de una o algunas de las unidades constitucionales de repetición. Surfactantes poliméricos forman auto-ensamblados supramoleculares donde copolímeros de bloque individuales (unimers) son mantenidos juntos por interacciones no covalentes (R. Savic entre otros. J Drug Target , 2006: 14 (6) : 343-355).

El uso de surfactantes poliméricos es ya conocido en el estado de la técnica. Sistemas de estabilización comprenden polímeros no iónicos (por ejemplo copolímeros de bloque poloxámero) o polielectrolitos (por ejemplo ácidos

poliacrílicos/ polimetacrílicos) o mezcla de estos. Emulsiones hechas usando estas moléculas son más estables.

Polímeros de ácido acrílico, tales como Pemulen® TR-1 y 2 pueden ser usados a muy bajas concentraciones (0.2 – 0.5 % (w/w)), gelificando alrededor de las gotitas de la fase hidrofóbica dispersa. Generalmente, este tipo de polímeros tienen que ser “activados” usando, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, bases amino orgánicas tales como trietanolamina, trometamina, aminometil propanol. Estos activadores de polímero tienen que están en la fase de agua antes del paso de emulsificación. La activación convierte la forma en espiral a la no espiralada del polímero, la cual se organiza alrededor de la gotita.

En esta invención, el uso de surfactantes poliméricos específicos a concentraciones específicas no solo estabiliza las características físicas del producto final (es decir, las fases no separan o cambian su viscosidad), sino que de manera sorprendente, la migración del ingrediente activo dentro de la fase hidrofílica externa es evitada. Consecuentemente, este no se recristaliza, incluso cuando está almacenado por seis meses a 40°C.

Las emulsiones O/W (Aceite/agua) de acuerdo con la presente invención están preferiblemente en forma de lociones, cremas o geles, y son preferiblemente típicamente aplicadas a la piel o en la cavidad vaginal por un aplicador apropiado.

17

Estas emulsiones contienen una fase hidrofóbica interna en cantidades que varían entre 1 y 40% por peso, preferiblemente desde 5 hasta 30%, más preferiblemente desde 10 hasta 25%, con respecto al peso de la emulsión; dicha fase hidrofóbica interna preferiblemente contiene alcohol bencílico y 2-octildodecanol, más preferiblemente en un ratio que varía desde 1:3 hasta 1:13 por peso, preferiblemente desde 1:5 hasta 1:11, donde ratios preferidos son 1:5, 1:10 o 1:11; la fase hidrofóbica interna puede también contener otros excipientes hidrofóbicos, que son preferiblemente seleccionados del grupo que contiene una cadena media mono-, di- y triglicéridos (es decir, desde 6 hasta 12 átomos de carbono mono-, di- y tri- ésteres de ácidos grasos de glicerol), glicol de polietileno, miristato de Isopropilo, aceites minerales, aceites de silicona, aceites vegetales, tales como coco, semillas de algodón, maní, aceituna, palma, semillas de girasol, sésamo, maíz, aceite de soya, o una combinación de mezcla de estos.

Las emulsiones contienen una fase hidrofílica externa en cantidades que varían entre 60 y 99% por peso, preferiblemente desde 70 hasta 95%, más preferiblemente desde 75 hasta 90%, con respecto del peso de la emulsión; dicha fase hidrofílica preferiblemente contiene alcanoles inferiores, polialcoholes, polietilenglicoles, polipropilenglicoles o mezclas de estos y, preferiblemente, no más de 80% por peso de agua purificada, más preferiblemente no más de 60% por peso (de acuerdo con una representación particularmente preferida, el contenido de agua estando desde 45% hasta 60% por peso); el porcentaje de peso se propone con respecto al peso de la fase hidrofílica.

Las presentes emulsiones O/W (aceite/agua) contienen al menos un surfactante polimérico en cantidades que varían desde 0.50 hasta 2.50 % por peso,

preferiblemente desde 1.00 hasta 2.00 %, con respecto al peso de la emulsión; dicho surfactante polimérico es preferiblemente seleccionado del grupo del grupo de acrilatos / C₁₀ – C₃₀ acrilato de alquilo reticulado (es decir, copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y una cadena larga de alquilo metacrilato reticulado con éteres alílico de pentaeritritol) o del grupo de éteres de celulosa, tales como alquilcelulosa, preferiblemente metilcelulosa, y hidroxialquilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa (preferiblemente Methocel® tipos A y K). Ambos tipos de celulosas tiene una columna vertebral de celulosa pero diferentes radios de hidroxipropil para sustitución de metoxilo.

Estas concentraciones son importantes para obtener una capa gruesa alrededor de la gotita como una “pared” para atrapar el ingrediente activo lipofílico. No es necesaria la adición de agentes neutralizantes para estabilizar el sistema.

Las emulsiones pueden contener un ingrediente bio / mucoadhesivo que una proporción que varía entre 0.5 y 1.5%, con respecto al peso de la emulsión; donde dicho ingrediente bio / mucoadhesivo es seleccionado del grupo de carbómeros, dispersados dentro de la fase hidrofílica.

Las emulsiones también pueden contener agentes gelificantes, seleccionados de los grupos de celulosas semisintéticas, que comprenden metilcelulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, propilcelulosa, gomas polisacáridas, tales como tragacanto, pectina, carragenina y guar, ácido alginico y su sal de sodio y Poloxámeros.

19

Las emulsiones contienen al menos un principio farmacéutico activo insoluble en agua, disuelto dentro de la fase hidrofóbica interna, en cantidades que varían desde 0.01 hasta 25% por peso, preferiblemente desde 0.5 hasta 15%, más preferiblemente desde 1.0 hasta 10%, con respecto al peso de la emulsión. El principio activo es preferiblemente útil en infecciones específicas y no específicas (debido a por ejemplo bacteria, hongo y protozoos) o drogas anti inflamatorias. Las composiciones también pueden útiles para liberar hormonas. Las composiciones serán preparadas de acuerdo con técnicas convencionales, y podrán incluir excipientes compatibles y portadores aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, agentes ionizantes, agentes antioxidantes, agentes quelantes, agentes hidratantes, agentes descongestionantes, agentes preservativos, desinfectantes y/o antimicrobiales, saborizantes y colorantes.

Las composiciones pueden también incluir, en combinación, otros principios activos con complementaria o, en cualquier caso, actividad útil. Ejemplos de estas composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención incluyen: loción, crema o emulsión gelificada.

Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención serán descritos en detalle por los siguientes ejemplos. Se debe, sin embargo, notarse que tales ejemplos son dados con el propósito de ilustración y no de limitación.

20

EJEMPLO 1

Una emulsión gelificada de aceite en agua que tiene la siguiente composición w/w % fue preparada:

1) Ciclopirox USP	0.77%
2) Policarbofilo ¹	1.00%
3) Glicerol USP	15.00%
4) Aceite de cacahuete	9.00%
5) Acrilatos/C ₁₀ - C ₃₀ Acrilatos de Alquilo ²	1.00%
6) PEG-8 Glicérido ³ Caprílico / Cáprico	2.00%
7) Glicol de Propileno USP	25.00%
8) Dodecanol ⁴ 2 - Octilo	11.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%
10) Agua Purificada	34.23%

¹Noveon AA1[®]; ²Pemulen TR-1, ³Labrasol; ⁴Eutanol G

El ciclopirox se disolvió por agitación magnética con Alcohol Bencilo y dodecanol Octilo a temperatura ambiente. Luego se agregaron y mezclaron Aceite de Cacahuete, Labrasol y Pemulen TR-1 para obtener una suspensión homogénea (Fase A). Glicerol, Glicol de Propileno y agua fueron mezclados a temperatura ambiente (Fase B). La fase A se agregó a la Fase B a una temperatura ambiente y se mezclaron en un rpm elevado hasta obtenerse una formulación semisólida homogénea. Se agregó Policarbofilo y la formulación se mezcló suavemente hasta obtenerse una emulsión gelificada homogénea. La emulsión gelificada

21

obtenida era blanca y homogénea en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 2

Se preparó una formulación de loción de aceite tiene la siguiente composición w/w%:

1) Ciclopirox USP	0.77%
2) Glicerol USP	15.00%
3) Aceite de Cacahuete	9.00%
4) PEG-6 estearato (y) PEG – 32 estearato ¹	5.00%
5) Acrilatos / C10-C30 Acrilatos de Alquilo ²	2.00%
6) Glicol de Propileno USP	15.00%
7) Aceite Mineral	2.00%
8) 2-Octilo Dodecanol ³	9.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%
10) Agua Purificada	40.23%

¹Tefose (usado en cremas vaginales) 1500^(R); ²Pemulen[®] TR – 1; ³Eutanol G

El Ciclopirox fue disuelto por agitación magnética con Alcohol Bencilo y dodecanol Octilo a temperatura ambiente. Se agregaron y mezclaron aceite de cacahuete, aceite mineral y el Pemulen TR-1.

22

Tefose 1500 se derritió, y se agregó a los ingredientes previos y se mezcló hasta obtener una suspensión homogénea (Fase A). Se mezclaron y ligeramente calentaron Glicerol, Glicol de Propileno y agua (Fase B). La Fase A se agregó a la Fase B y se mezcló a un elevado rpm disminuyendo la temperatura hasta obtenerse una formulación semisólida homogénea.

La loción obtenida fue blanca, homogénea en apariencia con una viscosidad alrededor de 1500mPas. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 3

Se preparó una formulación de crema de aceite en agua que tiene la siguiente composición w/w%:

1) Nifuratel	10.00%
2) Glicerol USP	15.00%
3) Aceite de Almendra	3.00%
4) Peg -6 estearato (y) glicol	
Estearato (y) PEG – 32 estearato ¹	8.00%
5) Hidroxipropilmetil Celulosa	2.00%
6) Glicol de Propileno USP	14.00%
7) Aceite Mineral	2.00%
8) 2-Octilo Dodecanol ³	9.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%

23

10) Agua Purificada

37.00%

¹Tefose® 63; ²Metocel® K100; ³Eutanol G

Se disolvió Nefuratel por agitación magnética con Alcohol Bencilo y dodecanol Octilo a una temperatura ambiente. Se agregaron y mezclaron aceite de cacahuete y aceite Mineral. Tefose 1500 se derritió, se agregó a los ingredientes previos y se mezcló hasta obtenerse una suspensión homogénea (Fase A). Se mezclaron y calentaron ligeramente Glicerol, Glicol de Propileno y Agua. Metocel K100 se disolvió luego (Fase B). La Fase A se Agregó a la Fase B y se mezclaron a un elevado rpm disminuyendo la temperatura hasta obtenerse una formulación semisólida homogénea.

La crema de aceite en agua obtenida fué de color amarillo, debido a la presencia de Nifuratel, homogéneo en apariencia con una viscosidad alrededor de 1500mPas. Un análisis por un microscopio de luz no mostró presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 4

Se preparó un gel termoendurecible que tiene la siguiente composición w/w%:

1) Ciclopirox USP (agente anti fúngico sintético para tratamiento dermatológico)

0.77%

2) PEG 400¹

10.00%

24

3) Poloxámero 407 ² (copolímeros iónicos)	18.00%
4) Policarbófilo ³ (Polímero sintético de la sal cálcica)	1.00%
5) Hidroxipropilmetilo ⁴ Celulosa	1.00%
6) Glicol de Propileno USP	20.00%
7) Aceite Mineral	2.00%
8) 2-Octilo Dodecanol	5.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%
10) Agua Purificada	41.23%

¹Lutrol E400 (Gama de excipientes Poloxámeros); ²Lutrol F127; ³Noveon AA1[®]; ⁴Methocel[®] K100; ⁵Eutanol G.

La Formulación se preparó mediante el uso del mismo método descrito para el Ejemplo 4. El gel obtenido fue blanco y homogéneo en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 5

Se preparó un gel termoendurecible que tiene la siguiente composición w/w%:

1) Ciclopirox USP	0.77%
2) Poloxámero 407 ¹	18.00%
3) Policarbofilo ²	1.00%
4) Acrilatos /C10-C30 Acrilato de Alquilo ³	1.00%
5) Glicol de Propileno USP	20.00%

6) Miristato ⁴ Isopropilo (es el ester de isopropanol y el ácido mirístico)	5.00%
7) 2-Octilo Dodecanol ⁵	10.00%
8) Alcohol Bencilo	1.00%
9) Agua purificada	43.32%

¹Lutrol F127; ²Noveon; AA1[®]; ³Pemulen (emulsionante Polimérico) TR-1;

⁴Crodamol (Emoliente que suaviza la piel haciéndola más elástica) IPM; ⁵Eutanol G (tiene propiedades emolientes que disuelve las impurezas y remueve restos de maquillaje).

La formulación se preparó usando el mismo método descrito para el Ejemplo 1. El gel obtenido fue blanco y homogéneo en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 6

Se preparó una emulsión de aceite en agua gelificada que tiene la siguiente composición w/w%:

1) Estradiol (hormona sexual femenina del grupo de los estrógenos)	0.03%
2) Policarbofilo ¹ (nombre genérico de una resina sintética)	1.00%
3) Glicerol USP	15.00%

26

4) Aceite de cacahuete	9.0%
5) Acrilatos /C10 –C30 Acrilatos ² de Alquilo	1.00%
6) PEG-8 Glicérido ³ Caprílico/Cáprico	2.00%
7) Glicol de Propileno USP	25.0%
8) 2-Octilo Dodecanol ⁴	11.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%
10) Agua Purificada	34.97%

¹Noveon AA1[®] (emulsionante primario de aceite en agua); ²Pemulen TR-1;

³Labrasol; ⁴Eutanol G.

La formulación se preparó usando el mismo método descrito para el Ejemplo 1. La emulsión gelificada obtenida, fue blanca y homogénea en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 7

Se preparó un gel termoendurecible que tiene la siguiente composición w/w%:

1) Imiquimod (usado para tratar queratosis actínicas)	5.00%
2) Poloxámero 407 ¹	18.00%
3) Policarbofilo ² (Resina hidrofílica poliacrílica)	1.00%

27

4) Acrilatos / C10-C30 Acrilato de Alquilo ³	1.00%
5) Glicol de Propileno USP	25.00%
6) 2 - Octilo Dodecanol ⁴	10.00%
7) Alcohol Bencilo	1.00%
8) Agua Purificada	39.00%

¹Lutrol F127; ²Noveon AA1[®]; ³Pemulen (polímero versátil que puede emulsionar hasta en un 30% en agua) TR-1; ⁴Eutanol G. La formulación se preparó usando el mismo método descrito por el Ejemplo 1. El gel obtenido fue blanco y homogéneo en apariencia El análisis por un microscopio de Luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 8

Se preparó una emulsión de aceite en agua gelificada que tiene la siguiente composición w/w %:

1) Aciclovir	5.00%
2) Policarbofilo ¹	1.00%
3) Glicerol USP	15.00%
4) Aceite de cacahuete	9.00%
5) Acrilatos / C10 –C30 Acrilato ² de Alquilo	1.00%
6) PEG -8 Glicérido ³ Caprílico/Cáprico	2.00%
7) Glicol de Propileno USP	20.00%

28

8) 2 - Octilo Dodecanol ⁴	11.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%
10) Agua Purificada	34.00%

¹Noveon AA1®; ²Pemulen TR-1; ³Labrasol, ⁴Eutanol G

La formulación se preparó usando el mismo método descrito para el Ejemplo 1. La emulsión gelificada obtenida fue blanca y homogénea en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 9

Una emulsión de aceite en agua gelificada que tiene la siguiente composición w/w% se preparó:

1) Metronidazol	1.00%
2) Policarbofilo ¹	1.00%
3) Glicerol USP	15.00%
4) Aceite de cacahuete	9.00%
5) Acrilatos/ C10 – C30 Acrilatos ² de Alquilo	1.00%
6) PEG -8 Glicérido ³ Caprílico/Cáprico	2.00%
7) Glicol de Propileno USP	25.00%
8) 2- Octilo Dodecanol ⁴	11.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%

29

10) Agua Purificada	34.00%
---------------------	--------

¹Noveon AA1®; ² Pemulen TR-1; ³Labrasol, ⁴Eutanol G

La formulación se preparó usando el mismo método descrito para el Ejemplo 1. La emulsión gelificada obtenida, fue blanca y homogénea en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 10

Se preparo una emulsión de aceite en agua gelificada que tiene la siguiente composición w/w%:

1) Clotrimasol	1.00%
2) Policarbofilo ¹	1.00%
3) Glicerol USP	15.00%
4) Aceite de Cacahuete	9.00%
5) Acrilatos / C10 – C30 Acrilatos ² de Alquilo	1.00%
6) PEG - 8 Glicérido ³ Caprílico/Cáprico	2.00%
7) Glicol de Propileno USP	25.00%
8) 2 - Octilo Dodecanol ⁴	11.00%
9) Alcohol Bencilo	1.00%
10) Agua Purificada	34.00%

¹Noveon AA1®; ²Pemulen TR-1; ³Labrasol, ⁴Eutanol G.

La formulación se preparó usando el mismo método descrito para el Ejemplo 1. La emulsión gelificada obtenida, fue blanca y homogénea en apariencia. El análisis por un microscopio de luz no mostró la presencia de cristales del ingrediente activo.

EJEMPLO 11

Análisis de microscopía

La solubilización del ingrediente activo y la ausencia de cristales después del almacenamiento fueron investigados por análisis de microscopía óptica. Las composiciones empleadas fueron prepararon según Ejemplo 1, 3, 5 y 9 y comparadas con la siguiente crema de aceite en agua:

Ciclopíroxolamina	1.0 %
Alcohol cetílico	5.75%
Alcohol estearílico	7.75%
Octildodecanol	5.75%
Parafina, líquido ligero	5.75%
Dietanolamina de ácidos grasos de coco	4.0%

31

Polisorbato 60	3.5%
Alcohol miristilo	3.0%
Monostearato de Sorbitan	1.5%
Alcohol Bencilo	1.0
Acido láctico	0.558%
Agua purificada	62.442%

Se aplico cuidadosamente una pequeña cantidad del producto en un portaobjetos y se tomaron fotografías usando lentes de objetivo 20x. Se usó un software de análisis de imagen para comparar diferentes fotografías tomadas tan pronto como las muestras se prepararon para demostrar que el ingrediente activo se disolvió. Se tomaron también fotografías después de 3 y 6 meses de almacenamiento a 40°C para evaluar la recristalización del ingrediente activo. Se concluyó que los Ejemplos 1, 3, 5 y 9 contienen el ingrediente activo completamente disuelto y este no se recristaliza aun después de 6 meses a una temperatura de 40°C. Por el contrario, aun si la crema de aceite en agua mostró una disolución completa del activo al comienzo, después de 6 meses a 40°C se observó que los cristales se formaron en la fase interna.

EJEMPLO 12

Evaluación reológica

Las propiedades de micro estructura de formulaciones han sido evaluadas mediante la realización de:

32

- **Pruebas reológicas de flujo:** Evaluación de la curva de flujo (viscosidad del flujo) tixotropía (propiedad de ciertos geles que son viscosos de volverse más delgados);
- **Pruebas de mecánica dinámica:** La Evaluación de pequeñas deformaciones periódicas dentro de la formulación, lo cual determina ruptura o reorganización de la estructura; en un caso posterior, mecánica dinámica “deformación de barrido” prueba evaluada, bajo la tensión incrementada, el modulo de almacenamiento G' (indicador de comportamiento elástico) y módulo de perdida (medida de la conducta viscosa dinámica). La viscosidad dinámica η' ha sido estudiada también como tasa de disipación energía en un material visco elástico.

Pruebas de flujo reológico

Las composiciones empleadas fueron como sigue:

Los Ejemplos 1, 4, 5, y 7 comparados con un aceite comercial en la crema de agua.

Las curvas de flujo se han determinado usando un reómetro Rheostress 600 equipado con un sistema de cono / placa ($\varnothing = 35\text{mm}$, ángulo = 2°) y un control de temperatura Peltier (refrigerador que emplea una corriente eléctrica que atraviesa dos semiconductores conectados entre sí para transportar el calor) como se describió abajo:

33

Paso 1 Controlled -Shear (corte controlado) CS modo 0.000 Pa - 1000 Pa 180.00 s

Paso 2 Controlled – Rate (Velocidad controlada) CR modo 0.000 1/s - 250.0 1/s 120.00 s

Paso 3 CR modo 250 1/s 30.00s

Paso 4 CR modo 250 1/s - 0.000 1/s 120.00s

Se aplicaron muestras para la placa inferior usando una espátula plástica para garantizar que el corte formulación no ocurriera.

El conjunto de medidas se ha realizado al menos por triplicado a una temperatura constante de 25°C. Los resultados (ver figura 1) demostraron que la emulsión gelificada, obtenida según el Ejemplo 1 (curva B) tenía un comportamiento más cercano al de una emulsión de aceite en agua, obtenido según el Ejemplo 3 (curva A) en lugar de aquellos apropiados para los geles monofásicos obtenidos según el Ejemplo 5 (curva C) y el Ejemplo 9 (curva D). Verdaderamente, el valor calculado de alta tixotropía de la curva C y D (más de $3 \times 10^5 \text{ Pa s}^{-1}$) mostró una recuperación estructural típica escasa de la estructura del gel monofásico después de la presión: la red del gel monofásico se rompió. Por el contrario, la tixotropía de la emulsión gelificada fue baja (no más de $1.8 \times 10^4 \text{ Pa s}^{-1}$) y muy cercana a la de la emulsión de aceite en agua, mostrando una buena recuperación de estructura después de la presión.

Pruebas de mecánica dinámica

34

Las composiciones empleadas fueron como sigue: Ejemplo 1, 4, y 5 comparados con una crema de aceite en agua comercial. Mediciones de barrido de presión de oscilación y barrido de frecuencia se han realizado usando un reómetro Rheostress 600, equipado con un sistema de cono / placa ($\varnothing = 35$ mm, ángulo = 2°) y un control de temperatura Peltier como abajo se describió:

- **Estudio de barrido de amplitud:** La muestra se expuso a un incremento de presión, desde 0.000 a 1000 Pa, a una frecuencia constante de 1 Hz. Esta prueba permitió la determinación del régimen visco elástico lineal de la muestra, y por consiguiente la consecuente escogencia del valor de la presión a usarse en otras pruebas de oscilación.
- **Estudio de la frecuencia de barrido:** Realización en un modo CS, desde 100 a 0.1 Hz, a una presión de corte seleccionada de los resultados de barrido de amplitud (G' región lineal).

Todas las mediciones, se han realizado al menos por triplicado en cada elemento de la prueba y a una temperatura constante de 25°C .

Los resultados se muestran en la Figura 2.

Los resultados (ver Figura 2) mostraron que la emulsión gelificada obtenida según el Ejemplo 1(curva B) tuvieron un comportamiento visco elástico lineal intermedio ($\delta^\circ \approx 20$).

Comparado con la emulsión de aceite en agua, obtenida según el Ejemplo 3 (curva A, $\delta^\circ \approx 100$) y los dos geles monofásicos obtenidos según el Ejemplo 3 y el Ejemplo 9 (curva C y D respectivamente, $\delta^\circ \approx 5$ en ambos casos), la estructura más interna intermedia de la emulsión gelificada se confirmó.

EJEMPLO 13**Perfil de liberación**

Las composiciones empleadas fueron como sigue: El Ejemplo 1 y 7 comparados con un gel comercial.

La liberación del API se ha evaluado usando el aparato de disolución 2 USP XXIV equipado con la Celda Potenciadora. La formulación fue cargada y empacada con exactitud dentro de la Celda Potenciadora. Por lo tanto, solo la superficie superior del semisólido estaba en contacto con el regulador de disolución de fosfato medio pH 4.5 separado por una membrana de disco GHP (tamaño de poro: 0.45mm).

La Celda Potenciadora se colocó en la parte inferior de los vasos que contienen 500 ml del medio de disolución a la temperatura de 37°C. La distancia entre la superficie de la célula y la pala para remover (50 rpm) fue de 2cm. El análisis UV se llevo a cabo cada 5 minutos a $\lambda = 305$ nm por un tiempo total de 10 hrs.

Los resultados muestran que la liberación del activo desde la formulaciones objeto de esta invención es más baja que la de un gel o crema común.

EJEMPLO 14**Análisis de microscopía**

La solubilización del ingrediente activo y la ausencia de cristales después del almacenamiento se investigaron por un análisis de microscopía óptica.

La composición del presente Ejemplo 1 se comparó con la composición del ejemplo 1 de WO 03 / 084538.

Una pequeña cantidad de la composición se aplicó cuidadosamente en un portaobjetos y se tomaron fotografías usando un lente objetivo 20x y un filtro polarizador de luz.

Se usó un software de análisis de imagen para comparar las diferentes fotografías tomadas tan pronto como las muestras fueron preparadas. La Figura 3 muestra la fotografía de la composición del presente Ejemplo 1 después de 1 semana de almacenamiento a 50°C; la Figura 4 muestra la fotografía de la composición del Ejemplo 1 de WO 03 / 084538 después de 2 horas de almacenamiento a 50°C.

Al comparar las dos fotografías puede concluirse que la composición de acuerdo con el presente invento contiene el ingrediente activo completamente disuelto y este no se recristaliza después de una semana a 50°C. Por el contrario, en cuanto a la composición del ejemplo 1 de WO 03 / 084538, los cristales se forman en la

37

fase interna después de solamente 2 horas a 50°C, rompiendo y destruyendo la estructura de la micela de la emulsión.

38

REIVINDICACIONES

- 1) Un aceite en emulsión de aceite en agua contiene (i) una fase hidrofóbica interna en cantidades desde 1 a 40% por peso, (ii) una fase hidrofílica externa en cantidades desde 60 a 99% por peso, (iii) en al menos un surfactante polimérico en cantidades desde 0.50 a 2.50% por peso y (iv) al menos un principio activo insoluble al agua en cantidades desde 0.01 a 25% por peso.
- 2) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofóbica interna está presente en cantidades desde 5 a 30% por peso, preferiblemente desde 10 a 25% por peso.
- 3) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofóbica interna contiene alcohol bencilo y 2- Octildodecanol.
- 4) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la razón de peso alcohol bencilo : 2 - Octildodecanol varía desde 1:3 hasta 1:13, preferiblemente desde 1:5 hasta 1:11.
- 5) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa está presente en cantidades desde 70 a 95% por peso, preferiblemente desde 75 hasta 90% por peso.

- 6) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene agua en cantidades de hasta 80% por peso.
- 7) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene agua en cantidades de hasta 60% por peso.
- 8) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene alcanos menores, alcoholes polivalentes, glicoles de polietilenos, glicoles de polipropilenos o mezclas de los mismos.
- 9) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho surfactante polimérico está presente en cantidades desde 1.00 a 2.00% por peso.
- 10) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho surfactante polimérico es seleccionado del grupo de acrilatos/ C_{10} – C_{30} acrilato de alquilo reticulados y/o éteres de celulosa.
- 11) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada en que dicho éter de celulosa sea seleccionado de alquilcelulosa, preferiblemente metilcelulosa, e hidroxialquilcelulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.

12) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por no contener agentes neutralizantes.

13) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por contener un ingrediente bio / mucoadhesivo, preferiblemente un Carbómero, en cantidades desde 0.5 hasta 1.5% por peso.

14) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en agua está presente en cantidades desde 0.5 a 15% por peso, preferiblemente desde 1.0 hasta 10% por peso.

15) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en agua es seleccionado de drogas antibacteriales, medicamentos anti hongos, medicamentos anti protozoarios, medicamentos anti-inflamatorios y hormonas.

16) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en el agua es seleccionado de Ciclopirox (agente anti fúngico para tratamiento dermatológico), Nifuratel (droga usada en ginecología), Estradiol (hormona femenina), Imoquimod (actúa como modificador de repuesta inmune), Aciclovir, Metronidazol y Clotrimazol.

17) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por ser una loción, crema o gel.

41

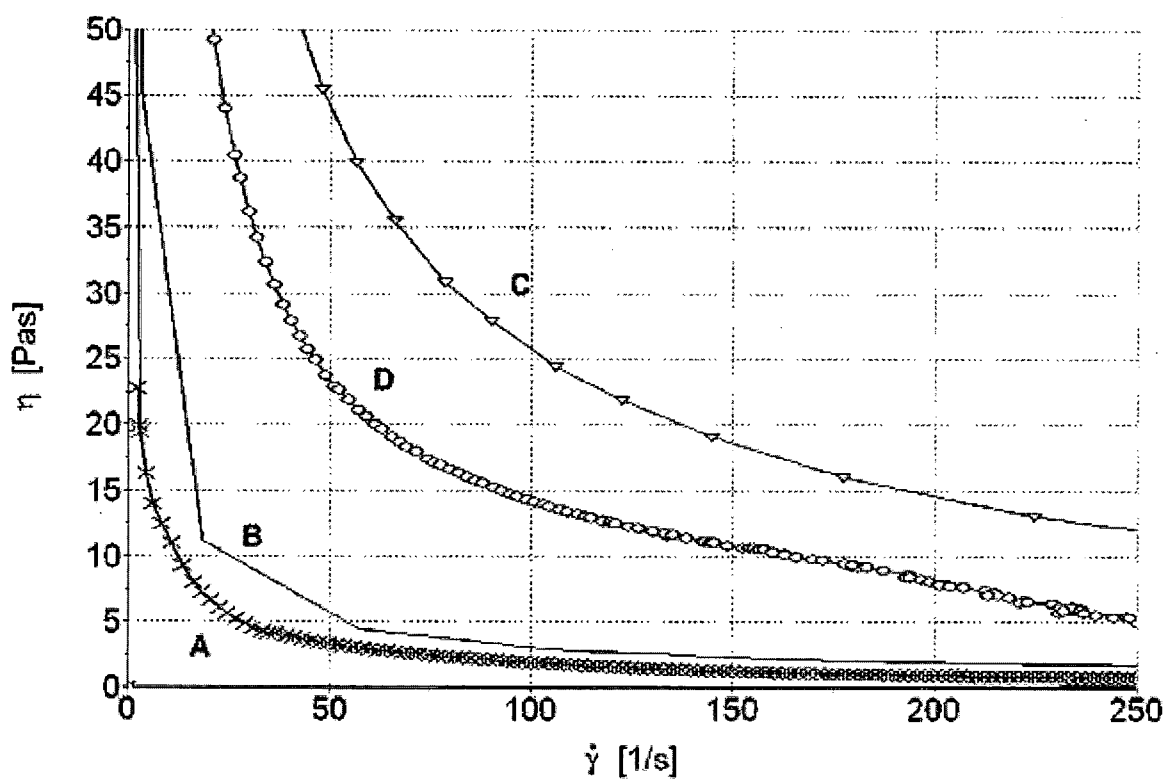
18) Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la aplicación tópica para la piel o dentro de la cavidad vaginal.

19) Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento de infecciones vaginales y/o inflamaciones vaginales.

20) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada en que dichas infecciones vaginales son de origen bacteriano, por hongos o protozoos.

42

Figura 1: Curva de Flujo



Curva A: Emulsión de aceite en agua

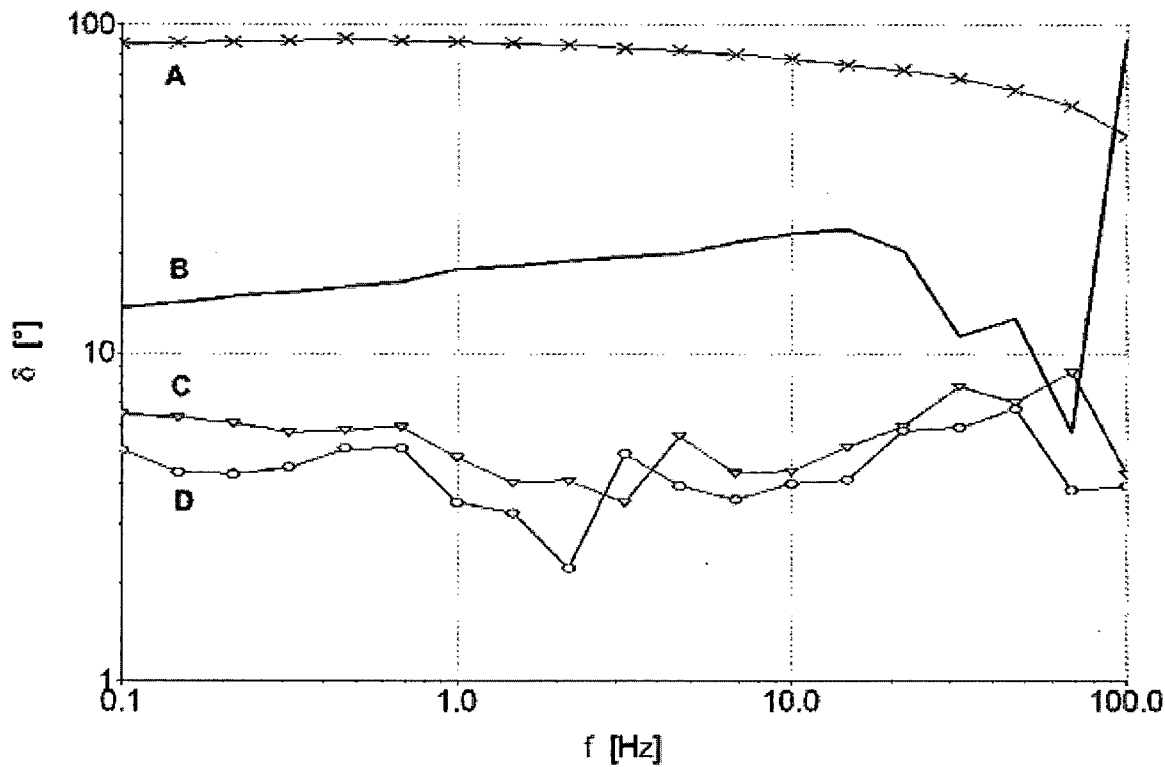
Curva B: Emulsión gelificada

Curva C: Gel Monofásico

Curva D: Gel Monofásico

43

Figura 2: Propiedades visco elásticas



Curva A: Emulsión de aceite en agua

Curva B: Emulsión gelificada

Curva C: Del Monofásico

Curva D: Gel Monofásico

44

Figura 3

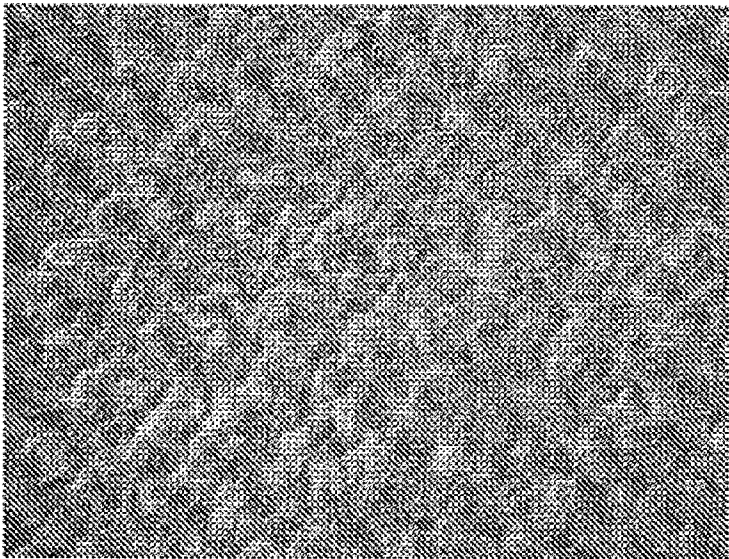
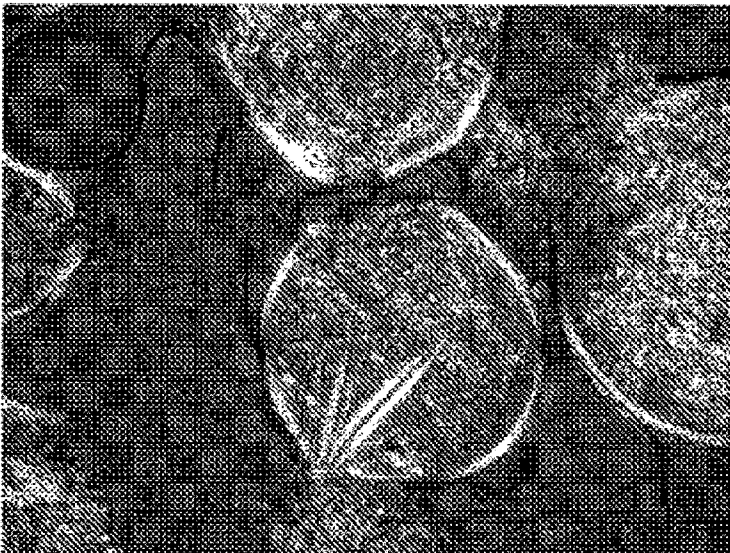


Figura 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/062190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K9/00	A61K9/06	A61K9/107	A61K31/345
	A61K31/4174	A61K31/4412	A61K31/4418	A61K31/4745
	A61K31/569	A61P15/02	A61P15/12	A61P17/00
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) A61K A61P				
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) EPO-Internal, WPI 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 03/084538 A (MEDICIS PHARMACEUTICAL CORP [US]) 16 October 2003 (2003-10-16) page 1, lines 4-6 examples 1,2			1-18
Y				19,20
X	US 2008/075745 A1 (SEN NILENDU [IN] ET AL) 27 March 2008 (2008-03-27) page 2, paragraph 19 examples 1,2			1-18
Y				19,20
X	US 2004/087564 A1 (WRIGHT D CRAIG [US] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) page 2, paragraph 21 page 4, paragraphs 51,52 page 5, paragraph 54 page 4, paragraph 44			1-20
	-/--			
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier 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. *&* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 6 November 2009			Date of mailing of the international search report 13/11/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Tullberg, Erik	

46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/062190

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/071705 A1 (DE OLIVEIRA MONICA A M [BR] ET AL) 29 March 2007 (2007-03-29) page 1, paragraph 1 page 6, paragraph 80 examples 1-3	1-20
Y	WO 2007/102052 A (FOAMIX LTD [IL]; TAMARKIN DOV [IL]; FRIEDMAN DORON [IL]; BESONOV ALEX) 13 September 2007 (2007-09-13) page 3, paragraph 12; examples 1,3,4 page 25, paragraph 96 page 30, paragraph 106	1-20
Y	WO 2007/012977 A (FOAMIX LTD [IL]; FREIDMAN DORON [IL]; BESONOV ALEX [IL]; TAMAKRIN DOV) 1 February 2007 (2007-02-01) page 2, paragraph 7 examples 1-6 claims 1-11,20-28 page 9, paragraph 17	1-20
Y	WO 2007/099396 A (FOAMIX LTD [IL]; FRIEDMAN DORON [IL]; BESONOV ALEX [IL]; TAMARKIN DOV) 7 September 2007 (2007-09-07) page 2, paragraph 6 page 4, paragraph 13 examples 1-7 claims 1-9,18-36	1-20
A	WO 02/058689 A (LOS ANGELES CHILDRENS HOSPITAL [US]; GUPTA SHANKER [US]; MAURER BARRY) 1 August 2002 (2002-08-01) the whole document	1-20

47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/062190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03084538	A	16-10-2003	AU 2003218507 A1 CA 2480225 A1	20-10-2003 16-10-2003
US 2008075745	A1	27-03-2008	NONE	
US 2004087564	A1	06-05-2004	AU 2003284387 A1 EP 1565191 A1 WO 2004041287 A1	07-06-2004 24-08-2005 21-05-2004
US 2007071705	A1	29-03-2007	NONE	
WO 2007102052	A	13-09-2007	NONE	
WO 2007012977	A	01-02-2007	AU 2006273697 A1 CA 2606933 A1 EP 1890679 A2 FR 2884713 A1 JP 2008539222 T	01-02-2007 01-02-2007 27-02-2008 27-10-2006 13-11-2008
WO 2007099396	A	07-09-2007	AU 2006339311 A1 CA 2611577 A1 EP 1919449 A2	07-09-2007 07-09-2007 14-05-2008
WO 02058689	A	01-08-2002	AT 414511 T DK 1349545 T3 EP 1349545 A1 ES 2316489 T3 JP 2005510447 T	15-12-2008 16-02-2009 08-10-2003 16-04-2009 21-04-2005

48

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 09ST19E	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/EP2009/062190	International filing date (day/month/year) 21.09.2009	Priority date (day/month/year) 08.10.2008
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/00		
Applicant Polichem SA		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>3</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2010-06-17	Date of completion of this report 17.12.2010	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Tullberg, Erik Telephone No. +49 89 2399-4793 	

49

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/062190

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*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*):

Description, Pages

1-19 as published

Claims, Numbers

1-19 filed with the letter of 16-06-2010

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as published

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 10
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

50

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/062190

Box No. 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	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-19</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

51

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/062190

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 03/084538 A (MEDICIS PHARMACEUTICAL CORP [US]) 16 October 2003 (2003-10-16)
- D2 US 2008/075745 A1 (SEN NILENDU [IN] ET AL) 27 March 2008 (2008-03-27)
- D3 US 2004/087564 A1 (WRIGHT D CRAIG [US] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06)
- D4 US 2007/071705 A1 (DE OLIVEIRA MONICA A M [BR] ET AL) 29 March 2007 (2007-03-29)
- D5 WO 2007/102052 A (FOAMIX LTD [IL]; TAMARKIN DOV [IL]; FRIEDMAN DORON [IL]; BESONOV ALEX) 13 September 2007 (2007-09-13)
- D6 WO 2007/012977 A (FOAMIX LTD [IL]; FREIDMAN DORON [IL]; BESONOV ALEX [IL]; TAMAKRIN DOV) 1 February 2007 (2007-02-01)
- D7 WO 2007/099396 A (FOAMIX LTD [IL]; FRIEDMAN DORON [IL]; BESONOV ALEX [IL]; TAMARKIN DOV) 7 September 2007 (2007-09-07)

2 Amendments:

The claims of the present application have been amended as follows:

-amended independent claim 1 corresponds to the combination of original independent claim 1 and original dependent claim 10.

-amended dependent claims 2-9 and 10-17 are identical with original dependent claims 2-9 and 11-18 respectively. Original dependent claim 10 has been deleted.

-amended independent claim 18 and thereupon dependent claim 19 are identical to original independent claim 19 and dependent claim 20 respectively.

Basis for amended claim 1 is to be found on page 5, 2nd paragraph of the application as published. The requirements of Article 34 (2) (b) PCT are thus fulfilled.

52

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2009/062190

3 Novelty:

The present application appears to fulfill the requirements of Article 33 (1) PCT in the sense of Article 33 (2) PCT because none of the found documents appear to disclose the subject-matter of present claims 1-19.

4 Inventive Step:

4.1 The document D1 appears to be the prior art closest to the present application and discloses a composition in the form of a gel, cream, ointment or cream useful as a topical composition for skin conditions such as acne (page 1; lines 4 - 6; examples 1,2). Its contents are amongst others ciclopirox olamine 1%, benzyl alcohol 1%, Octyl dodecanol 2 %, Mineral oil 2 %, stearyl alcohol 2 %, Cetyl alcohol 2 %, myristyl alcohol 1 %, polymeric surfactant 1,2 % and Water 82, 5 %. The composition does not seem to contain any neutralising agents (page 1, lines 4-6; examples 1 and 2).

4.2 The difference between the present application and D1 resides in the type of polymeric surfactant used in the composition according to claim 1: *"characterized in that said polymeric surfactant is selected from the group of acrylates/C₁₀-C₃₀ alkyl acrylate crosspolymers and/or cellulose ethers."* and the use of the compositions for the treatment of vaginal infections and/or vaginal inflammations according to the subject-matter of claims 18 and 19.

4.3 The problem to be solved by the present application is therefore considered to be the provision of alternative compositions for the treatment of vaginal and/or vaginal inflammations.

4.4 The solution to this problem cannot be considered to fulfill the requirements of Article 33 (1) PCT in the sense of Article 33 (3) PCT when the skilled person combines D1 and D4. Indeed D4 discloses topical anti microbial oil in water compositions used in the form of lotions (page 1, para. 1; page 6, para. 80; examples 1 - 3). Example 1 amongst others contains 49 % Water, 0.3 % Carbomer copolymer surfactant, 2 % Ciclopirox olamine, 10% ethanol, 12 % Octyldodecanol and 1,5 % benzyl alcohol. The skilled person knows that carbomer copolymer is a crosslinked polyacrylic polymer. Since the document further discloses that *"Many anti-microbial agents are soluble under alkaline conditions, but promptly precipitate out of solution in crystalline form in acidic or slightly acidic conditions. As such, this often leads to problems relating to process control, as well as the overall stability and efficiency of the anti-microbial compositions."* (page 2, paragraph 14) and *"The selection of specific excipients and amounts thereof in the presently preferred compositions, as well as the preparation of compositions having a specific*

53

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2009/062190

designated pH in the form of a designated emulsion, conveys these unique stability characteristics to the presently preferred compositions."(specifically page 9, para. 126 and also pages 9 and 10, paras. 124-127), the skilled person would be motivated to adapt the compositions of D1 to avoid the problem disclosed in D4 by adding **specific excipients** according to D4 to the compositions of D1 without employing inventive skill. The use of the compositions for the treatment of vaginal infections and/or vaginal inflammations according to the subject-matter of claims 18 and 19 cannot be considered inventive in view of the combination of D1 with D6. Indeed D6 discloses a foamable oil in water composition for topical or vaginal application containing amongst others steroids 5 - 12%, a hydrophobic phase 2 - 50 , a surfactant 0,01 - 5% and water (page 2, para. 7; examples 1 - 6; claims 1 - 11 and 20 - 28). The compositions are used for the treatment of vaginal infections such as vaginosis and vaginal inflammations such as pelvic inflammation (page 9, para. 17). Thus, the skilled person is aware of similar compositions to that of D1 which are useful for the treatment of such infections and inflammations.

EPO - DG 2

1

17. 06. 2010

09 ST 19 E

(51)

CLAIMS

1) An oil in water emulsion containing (i) an internal hydrophobic phase in amounts from 1 to 40% by weight, (ii) an external hydrophilic phase in amounts from 60 to 99% by weight, (iii) at least a polymeric surfactant in amounts from 0.50 to 2.50% by weight and (iv) at least a water insoluble active principle in amounts from 0.01 to 25% by weight, characterized in that said polymeric surfactant is selected from the group of acrylates/C₁₀-C₃₀ alkyl acrylate crosspolymers and/or cellulose ethers.

2) An emulsion according to claim 1, characterized in that said internal hydrophobic phase is present in amounts from 5 to 30% by weight, preferably from 10 to 25% by weight.

3) An emulsion according to claim 1, characterized in that said internal hydrophobic phase contains benzyl alcohol and 2-octyldodecanol.

4) An emulsion according to claim 1, characterized in that the weight ratio benzyl alcohol:2-octyldodecanol ranges from 1:3 to 1:13, preferably from 1:5 to 1:11.

5) An emulsion according to claim 1, characterized in that said external hydrophilic phase is present in amounts from 70 to 95% by weight, preferably from 75 to 90% by weight.

6) An emulsion according to claim 1, characterized in that said external hydrophilic phase contains water in amounts of up to 80% by weight.

7) An emulsion according to claim 1, characterized in that said external hydrophilic phase contains water in amounts of up to 60% by weight.

SS

- 8) An emulsion according to claim 1, characterized in that said external hydrophilic phase contains lower alkanols, polyhydric alcohols, polyethylene glycols, polypropylene glycols or mixtures thereof.
- 9) An emulsion according to claim 1, characterized in that said polymeric surfactant is present in amounts from 1.00 to 2.00% by weight.
- 10) An emulsion according to claim 1, characterized in that said cellulose ether is selected from alkylcellulose, preferably methylcellulose, and hydroxyalkylcellulose, preferably hydroxypropylmethylcellulose.
- 11) An emulsion according to claim 1, characterized by not containing neutralising agents.
- 12) An emulsion according to claim 1, characterized by containing a bio/mucoadhesive ingredient, preferably a Carbomer, in amounts from 0.5 to 1.5% by weight.
- 13) An emulsion according to claim 1, characterized in that said water insoluble active principle is present in amounts from 0.5 to 15% by weight, preferably from 1.0 to 10% by weight.
- 14) An emulsion according to claim 1, characterized in that said water insoluble active principle is selected from anti-bacterial drugs, anti-fungal drugs, anti-protozoal drugs, anti-inflammatory drugs and hormones.
- 15) An emulsion according to claim 1, characterized in that said water insoluble active principle is selected from Ciclopirox, Nifuratel, Estradiol, Imiquimod, Acyclovir, Metronidazole and Clotrimazole.
- 16) An emulsion according to claim 1, characterized by being a lotion, cream or gel.

56

17) An emulsion according to any of the preceeding claims, for topical application to the skin or into the vaginal cavity.

18) An emulsion according to any of the preceeding claims, for use in the treatment of vaginal infections and/or vaginal inflammations.

19) An emulsion according to claim 18, characterized in that said vaginal infections are of bacterial, fungal or protozoal origin.

57

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

- PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

- 1) Un aceite en emulsión de aceite en agua contiene (i) una fase hidrofóbica interna en cantidades desde 1 a 40% por peso, (ii) una fase hidrofílica externa en cantidades desde 60 a 99% por peso, (iii) en al menos un surfactante polimérico en cantidades desde 0.50 a 2.50% por peso y (iv) al menos un principio activo insoluble al agua en cantidades desde 0.01 a 25% por peso, caracterizado porque dicho surfactante polimérico es seleccionado del grupo de acrilatos/polimeros entrecruzados de alquilo C₁₀C₃₀ acrilato y/o esteres de celulosa.
- 2) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofóbica interna está presente en cantidades desde 5 a 30% por peso, preferiblemente desde 10 a 25% por peso.
- 3) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofóbica interna contiene alcohol bencilo y 2- Octildodecanol.
- 4) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la razón de peso alcohol bencilo : 2 - Octildodecanol varía desde 1:3 hasta 1:13, preferiblemente desde 1:5 hasta 1:11.
- 5) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa está presente en cantidades desde 70 a 95% por peso, preferiblemente desde 75 hasta 90% por peso.
- 6) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene agua en cantidades de hasta 80% por peso.
- 7) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene agua en cantidades de hasta 60% por peso.
- 8) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene alcanos menores, alcoholes polivalentes, glicoles de polietilenos, glicoles de polipropilenos o mezclas de los mismos.
- 9) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho surfactante polimérico está presente en cantidades desde 1.00 a 2.00% por peso.

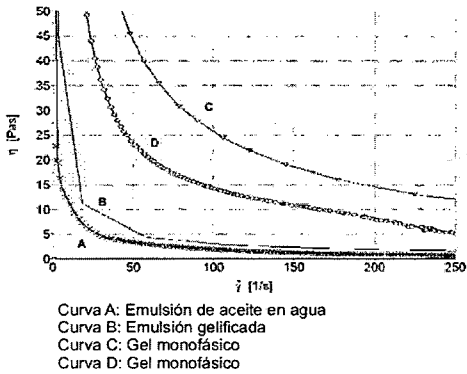
- 10) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada en que dicho éter de celulosa sea seleccionado de alquilcelulosa, preferiblemente metilcelulosa, e hidroxialquilcelulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.
- 11) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por no contener agentes neutralizantes.
- 12) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por contener un ingrediente bio / mucoadhesivo, preferiblemente un Carbómero, en cantidades desde 0.5 hasta 1.5% por peso.
- 13) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en agua está presente en cantidades desde 0.5 a 15% por peso, preferiblemente desde 1.0 hasta 10% por peso.
- 14) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en agua es seleccionado de drogas antibacteriales, medicamentos anti hongos, medicamentos anti protozoarios, medicamentos anti-inflamatorios y hormonas.
- 15) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en el agua es seleccionado de Ciclopirox, Nifuratel, Estradiol, Imoquimod, Aciclovir, Metronidazol y Clotrimazol.
- 16) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por ser una loción, crema o gel.
- 17) Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la aplicación tópica para la piel o dentro de la cavidad vaginal.
- 18) Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento de infecciones vaginales y/o inflamaciones vaginales.
- 19) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada en que dichas infecciones vaginales son de origen bacteriano, por hongos o protozoos.

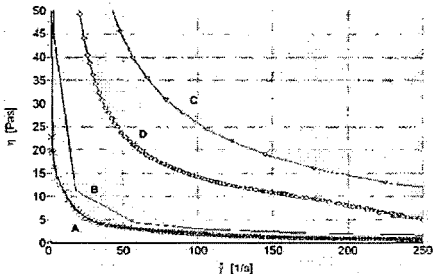
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) POLICHEM S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08166058.1	(32) Fecha 08/10/2008	(33) País EP
		(72) Inventor(es) EMANUELA MURA Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/05/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/04/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 21/09/2009		N° publicación: WO 2010/040632 A1	
No. de solicitud PCT/EP2009/062190			
(54) Titulo: EMULSIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADAS PARA APLICACIÓN EN LA PIEL O EN LA MUCOSA VAGINAL			

Reivindicación(es):

- 1) Un aceite en emulsión de aceite en agua contiene (i) una fase hidrofóbica interna en cantidades desde 1 a 40% por peso, (ii) una fase hidrofílica externa en cantidades desde 60 a 99% por peso, (iii) en al menos un surfactante polimérico en cantidades desde 0.50 a 2.50% por peso y (iv) al menos un principio activo insoluble al agua en cantidades desde 0.01 a 25% por peso.
- 2) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofóbica interna está presente en cantidades desde 5 a 30% por peso, preferiblemente desde 10 a 25% por peso.
- 3) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofóbica interna contiene alcohol bencilo y 2- Octildodecanol.
- 4) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la razón de peso alcohol bencilo : 2 - Octildodecanol varía desde 1:3 hasta 1:13, preferiblemente desde 1:5 hasta 1:11.
- 5) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa está presente en cantidades desde 70 a 95% por peso, preferiblemente desde 75 hasta 90% por peso.
- 6) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene agua en cantidades de hasta 80% por peso.
- 7) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene agua en cantidades de hasta 60% por peso.
- 8) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha fase hidrofílica externa contiene alcanoles menores, alcoholes polivalentes, glicoles de polietilenos, glicoles de polipropilenos o mezclas de los mismos.

- 9) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho surfactante polimérico está presente en cantidades desde 1.00 a 2.00% por peso.
- 10) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho surfactante polimérico es seleccionado del grupo de acrilatos/C₁₀ – C₃₀ acrilato de alquilo reticulados y/o éteres de celulosa.
- 11) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada en que dicho éter de celulosa sea seleccionado de alquilcelulosa, preferiblemente metilcelulosa, e hidroxialquilcelulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.
- 12) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por no contener agentes neutralizantes.
- 13) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por contener un ingrediente bio / mucoadhesivo, preferiblemente un Carbómero, en cantidades desde 0.5 hasta 1.5% por peso.
- 14) Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho principio activo insoluble en agua está presente en cantidades desde 0.5 a 15% por peso, preferiblemente desde 1.0 hasta 10% por peso.



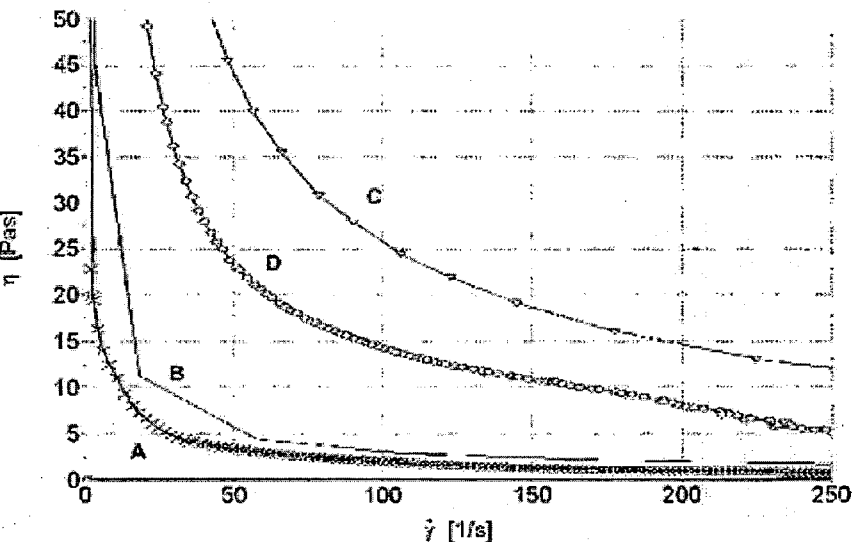


Curva A: Emulsión de aceite en agua

Curva B: Emulsión gelificada

Curva C: Gel monofásico

Curva D: Gel monofásico

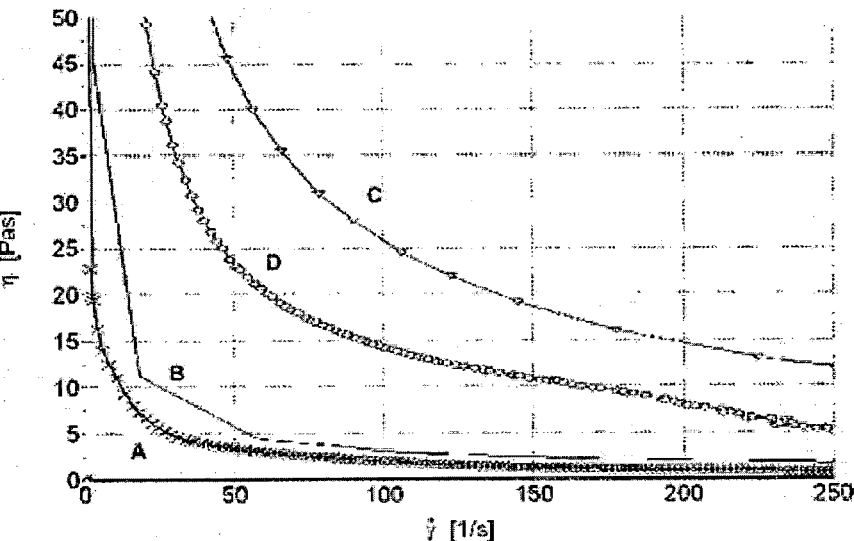


Curva A: Emulsión de aceite en agua

Curva B: Emulsión gelificada

Curva C: Gel monofásico

Curva D: Gel monofásico



- Curva A: Emulsión de aceite en agua
Curva B: Emulsión gelificada
Curva C: Gel monofásico
Curva D: Gel monofásico

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

62



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028012

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 07:07:02

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700675	28/03/2011	65.222.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043013- -00000-0000

Fecha: 2011-04-07 13:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

CÓDIGO: 16622-841-0063.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 29 de 2011 - 07:07:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

63

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0027958
	Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 07:07:02	

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700675	28/03/2011	65.222.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	45 CAUCIONES	242.000.00	242.000.00
			\$242.000.00	

=====

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043013-00000-0000

Fecha: 2011-04-07 13:29:02	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 64

Código: 16622 - 841 - 0063

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 29 de 2011 - 07:07:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

64



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028075

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 07:07:02

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157700675	28/03/2011	65.222.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043013-00000-0000

Fecha: 2011-04-07 13:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

0660: 16622-841-006-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 29 de 2011 - 07:07:18



No. 11-043013- -00000-0000

Fecha: 2011-04-07 13:29:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
POLICHEM S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 043013
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/62190
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08240

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAYO 2011.
adpa11