

Handwritten mark



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-109728

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE FORMULACIONES DE MELOXICAM EN
MEDICINA VETERINARIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

Recibido 29-11-2016
Solicitud

(FORMA P-10)

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rnd: 06-1119728- -0000-0000
 El 2006-10-27 17:47:27 Dep. 2000 MUECREACIONES
 1R.11 PATENTE/II
 Ene: 376 FASENACIONALI
 Act411 PRESENTACION Folio: 66

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: **BOEHRINGER INGELHEIM**
VETMEDICA GMBH
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de la República Federal de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim
 República Federal de Alemania

Domicilio: 55216 Ingelheim
 República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 38 11
 Fax: 211 88 50
 E-mail: clientes@camyp.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Gabriele FRITON**
 Erlenstrasse 28
 73540 Heubach
 República Federal de Alemania

2. **Ingo LANG**
 An der Selzer Muehle 40a
 Ingelheim 55218
 República Federal de Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004344

 Fecha: 22 de abril de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/105101 A1

 Fecha: 10 de noviembre de 2005

6

Título (54)
USO DE FORMULACIONES DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/54
A 61 P 31/00

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
DE
29 de abril de 2004
10 2004 021 281.3

9

Comprobante de pago No.: 06-80.368
Fecha: 18 de octubre de 2006

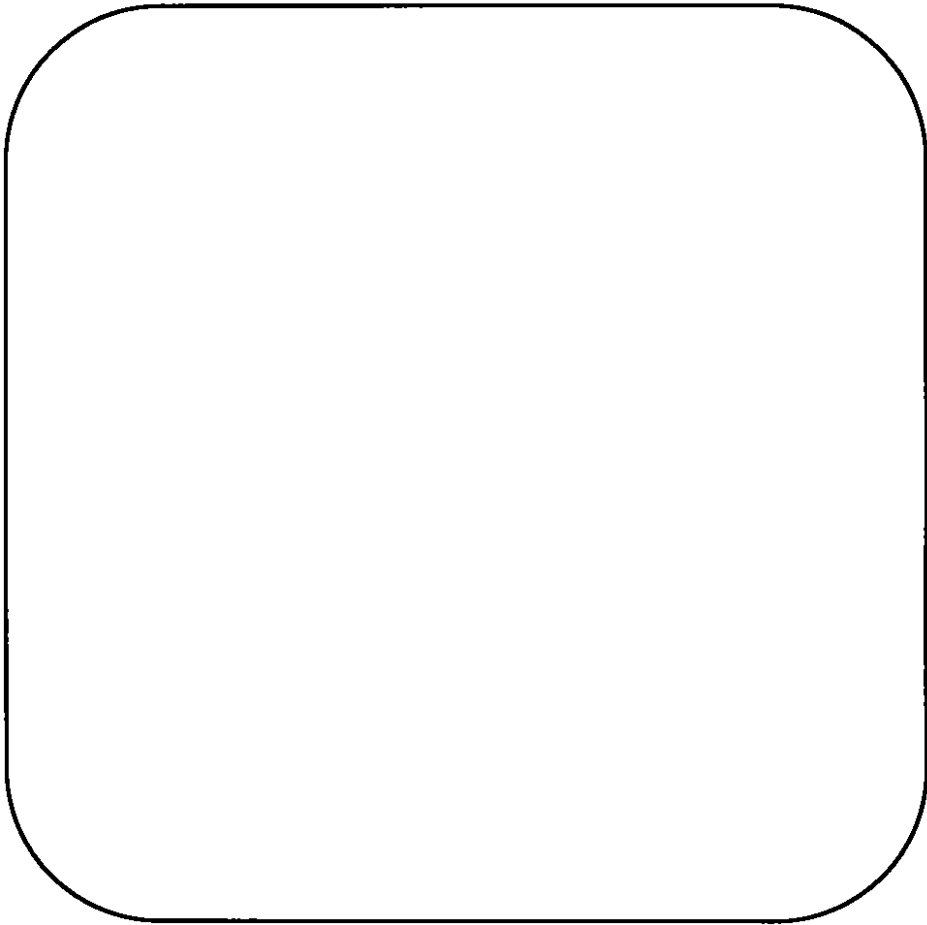
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/105101 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

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, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder der Geschäftsätze, der freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterkeit, Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen und Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßschverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy August 2, 1996

Ingelheim am Rhein

In/en _____

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

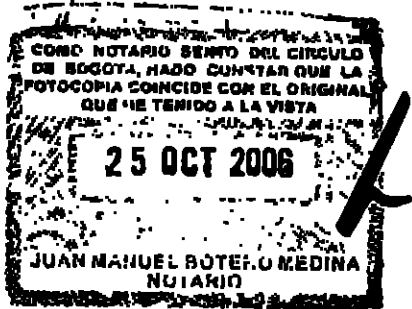
ppa.

Unterschrift Reinhold Fleschhut Firma Dr. Dieter Laudien

Reinhold Fleschhut Dr. Dieter Laudien
Managing Director Director of Corporate Patent Department
LEGALIZACION BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR.Nr. 1656 / 96 V

Umseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn (Dr.) Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.-Chemiker, wohnhaft
in 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in
55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

- mir vorgestellt durch die Sekretärin Frau Ingrid May, dienstansässig bei der Firma
Boehringer Ingelheim GmbH, die sich durch Vorlage ihres Führerscheines ausgewie-
sen hat -

beglaubige ich hiermit.

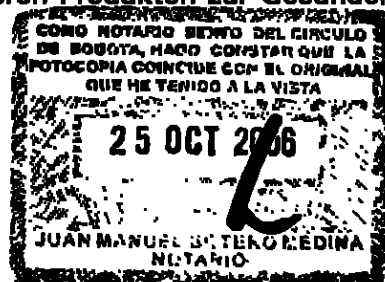
Aufgrund meiner heutigen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts
Bingen bescheinige ich hiermit:

Die Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein
wurde am 12. Juni 1978 im Handelsregister unter HR B 1491 eingetragen und die
Herren (Dr.) Reinhold Fleschhut und Dr. Dieter Laudien sind gemeinsam zur Vertre-
tung der Gesellschaft berechtigt.

Weiter bescheinige ich, daß die Gesellschaft ihren Sitz in Ingelheim am Rhein hat.

Gegenstand des Unternehmens ist die Entwicklung, die Herstellung und der Ver-
trieb von veterinärmedizinischen Präparaten und anderen Produkten zur Gesunder-
haltung von Tieren.

Ingelheim am Rhein, den 02. August 1996/hün



Notarassessor als amtlich bestellter Vertreter
des Notarassessors Dr. Peter Wirth als amtlich
bestelltem Notariatsverweser anstelle von
Notar Justizrat Prof. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Scholl als amtlich bestellter Vertreter des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst-stempels-siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 1000,-)

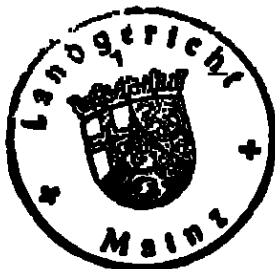
JVKostO. v. 28.7.1957

BGBI. I S. 881

DM

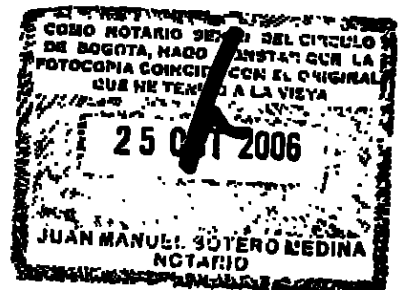
Mainz, den 8. AUG 1996

Amtsnotar



Mainz, den neunten August neunzehnhundertsechsunneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 131

El sucrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que el señor(a) **Dr. HAS PAUL TÜTTENBERG**, quién autetica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional de Mainz.-----

Que la firma **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH** está registrada en el Registro Mercantil del Juzgado Municipal 653 de Bingen / Rhein, bajo el número **HR B 1491** y que está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las Leyes de la República de Alemania.-----

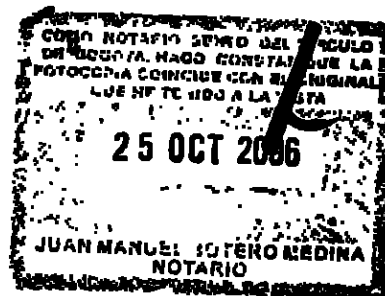
Que el señor **Dr. DIETER LAUDIN** y el Señor **REINHOLD FLESCHHUT**, quién(es) firma(n) el presente documento tiene(n) facultad legal y suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.-----

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.-----

Munich, a 23 de agosto de 1996


RICARDO MOSQUERA MESA
Cónsul General de Colombia

Derechos para la Nación	US \$ 6.-	PAGADO
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-	
Tasa Consular	US \$ 1,00 = DM 1.60 = DM 169.60	



CONVULSION INGENIERIA DE TUBERIA
S.D.B.M.

1990 01487-901-001-1-2



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
1990 SET 12
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
205408
COPIA FIRMADA POR
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDIAGAD

COMO NOTARIO SERVO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA LISTA
25 OCT 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CUYA FIRMADA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

COPIA FIRMADA
DOCUMENTO

ASUME
AL FIRMAR EL TEXTO
T-5-17-12-10
FALZACON
GRABAR

TRADUCCION OFICIAL No. 5446

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y el poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Reinhold Fleschhut y Dr. Dieter Laudien:)

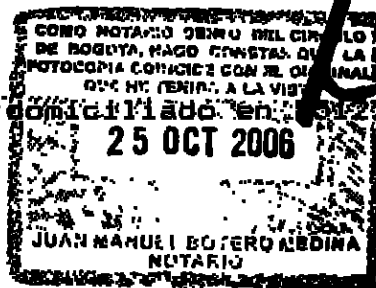
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución No. 556 Ministros

Legalización

Protocolo notarial No. 1656/96 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.Chem, domiciliado en 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



9

-presentados por la secretaria señora Ingrid May, con domicilio comercial en la Boehringer Ingelheim GmbH, quien a su vez se identificó con su licencia de conducción-.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen:

Que la firma Boehringer Vetmedica Ingelheim GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, fue inscrita bajo el No. HR B 1491 el 12 de junio de 1978 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Reinhold Fleschhut y Dr. Dieter Laudien, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad. Además certifico que el domicilio de la sociedad es Ingelheim am Rhein.

El objeto social es el desarrollo, producción y venta de preparados médico-veterinarios y otros productos para la salud animal.

Ingelheim am Rhein, 2 de agosto de 1996/hür

(Hilo y oblea roja en relieve:).

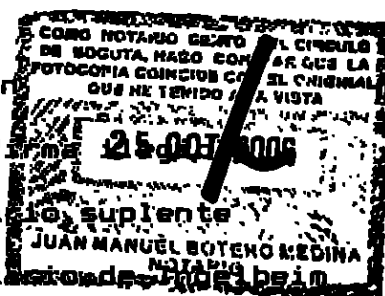
El notario suplente - Ingelheim

Fdo.: firma

El notario suplente

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich



20

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz y en
hojita adjunta)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr.
Scholl como notari suplente del Dr. Peter Wirth, notario suplente
del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello
oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el
mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto
oficial.

Mainz, nueve de agosto de mil novecientos
noventa y seis

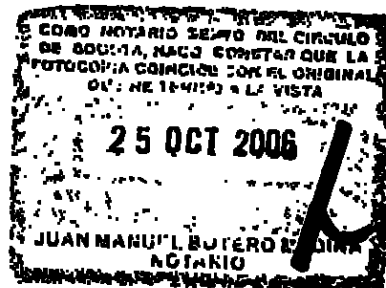
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKost0 del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector



22

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich (Certificación) bajo el No. 131 del 23 de agosto de 1996, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 205408 del 6 de septiembre de 1996.

Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de septiembre de 1996.

José Luis Arango Sa
Escritor de F. y M.

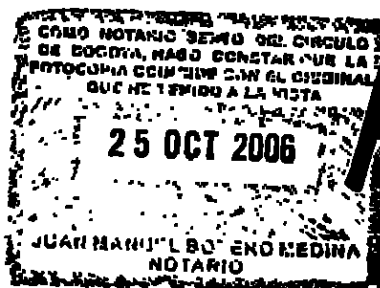
COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE _____

José Luis Arango Sa
C. C. _____

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLQS)
EN ESTA NOTARIA..

16 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

208896

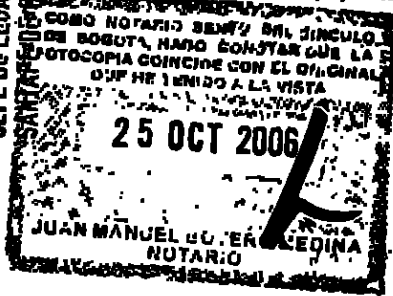
208896

De Hacerse

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESENTE
LAS FUNCIONES INDICADAS

14th SET 13th 11:32

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



COMO NOTARIO SEMPRE DEL DINCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA ES

EN ESTA NOTARIAL
COMO NOTARIO SEMPRE DEL DINCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA ES

12

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX (57) (11) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 48479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (11) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Poder conferido el: 02-08-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

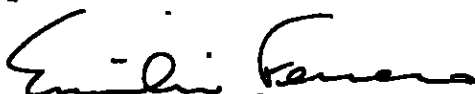


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

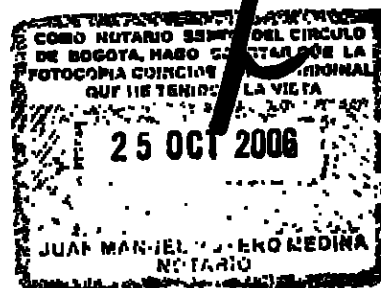
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

1da: 04484-8-1-2004-S

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y AUTENTICACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 25 SET 2008
Ante MÍ JUAN MANUEL BOTERO M. C.
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
Comparecieron personalmente,

[Firma]

[Firma]

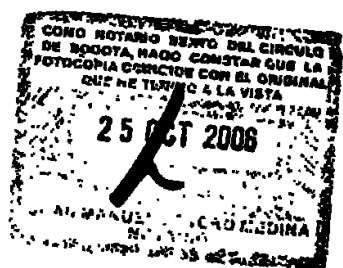
quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 432019

y la(s) Libreta(s) Militar(es): 2877924

77632 7721924

d[...], y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
a[...], es(son) la(s) suya(s) y que
en cumplimiento de sus deberes
en esta fe doy fe a la diligencia.

[Firma]



[Firma]



CAVELIER

374

AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Gabriele FRITON
2. Ingo LANG

Domiciliado(s)

en

1. Erlenstrasse 26, 73540 Heubach, Alemania
2. An der Selzer Muehle 40a, 55218 Ingelheim, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

Declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Gabriele FRITON
2. Ingo LANG

of

1. Erlenstrasse 26, 73540 Heubach, Germany
2. An der Selzer Muehle 40a, 55218 Ingelheim, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Use of meloxicam formulations in veterinary medicine"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of **Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany**

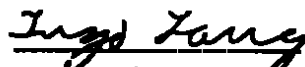
all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this September 15, 2006

en/in Ingelheim Germany

Firma/Signature


Gabriele FRITON


Ingo LANG

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para _____

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 15th day of September
200 6 before me, a Notary Public of
Ingelheim am Rhein

personally appeared Mrs. Gabriele Friton and
Mr. Ingo Lang

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who ~~have~~ (have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

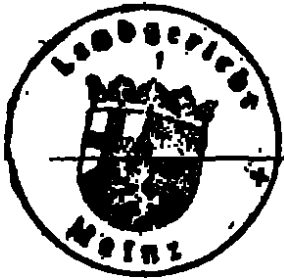
1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at
6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp
10. Signature

CAVELIER ABOGADOS

WPP0DE01- 374



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erstellung
der Legalisation

Wert 20.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 18.09.08

Harald Binz
Amtsinspektorin

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 18.09.2008
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 1343/2008
9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

In Vertretung:

Dr. Harald Binz
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident

TRADUCCION OFICIAL No. 11615

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Gabriele FRITON
2. Ingo LANG

domicillados en

1. Erlenstrasse 28, 73540 Heubach, Alemania
2. An der Selzer Muehle 40a, 55218 Ingelheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

„Uso de formulaciones de meloxicam en medicina veterinaria”

y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores. Dado y firmado el 15 de septiembre de 2006 en Ingelheim, Alemania.

Sigue certificación notarial en inglés de la firma antecedente el 15 de septiembre de 2006 bajo el UR No. 1860/2006 por el notario de Ingelheim am Rhein, Alemania, Alfred Fuchs.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUSTRAN INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

Costas

Derechos de legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: 18.00 €

Mainz, 18.09.06

Fdo.: firma ilegible

Inspectora oficial

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 18.09.06

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1343/2006

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

(sello redondo No. 1 – en tinta)

10. Firma

p.e. (Dr. Harald Binz)

Vicepresidente)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de octubre de 2006.

C. 1793

LUZ ARRIAGA DE HEYBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Heyber
Resolución No 544 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 10 P 1:03

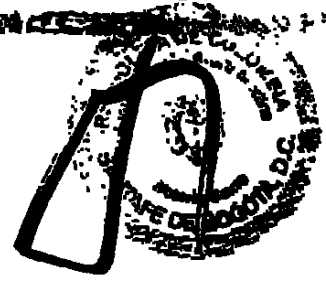
100
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

48175

Luz Prieta
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
LAS FIRMAS INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA QUE
Luz Prieta
Heiber
CONCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL TELLUS EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 10 OCT 2006



Use of Meloxicam formulations in veterinary medicine

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention is directed to the novel use of meloxicam formulations in veterinary medicine, especially for the treatment of mastitis in food-producing animals.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Mastitis is one of the most important diseases in dairy cattle and a serious cause of loss to the world's dairy industries. The US National Mastitis Council (NMC) estimates that annual losses to the dairy industry amount to US \$ 1.8 to 2 billion or
15 US \$ 185 to 200 per cow. Losses due to discarded milk alone are thought to amount to US \$ 1 billion. Up to 50% of all dairy cattle are thought to be affected by mastitis.

Mastitis is an inflammation of the mammary gland and results in significant losses
20 to dairy industry due to production decrease or increased culling rates. Mastitis-causing pathogens can be divided into contagious pathogens that are associated with the udder (i.e. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, and *Streptococcus dysgalactiae*) and environmental pathogens that are present in a cow's environment (coliform bacteria and streptococci other than *Streptococcus*
25 *agalactiae*, and coagulase-negative staphylococci).

Infection may be clinically obvious with severe signs of illness or subclinically with no obvious signs. General clinical signs refer to increased rectal temperature (up to high fever) and severe deterioration in a cow's general state of health (no or
30 reduced feed intake, impaired general condition). Local clinical signs include changes in macroscopic milk quality associated with typical inflammatory reactions of the affected quarter (red, swollen, warm and painful). Both clinical and subclinical mastitis leads to reduced milk production. The extent of udder infection in a dairy cow is usually assessed through measuring the number of somatic cells
35 present in milk.

Use of Meloxicam formulations in veterinary medicine**FIELD OF THE INVENTION**

5

The present invention is directed to the novel use of meloxicam formulations in veterinary medicine, especially for the treatment of mastitis in food-producing animals.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Mastitis is one of the most important diseases in dairy cattle and a serious cause of loss to the world's dairy industries. The US National Mastitis Council (NMC) estimates that annual losses to the dairy industry amount to US \$ 1.8 to 2 billion or
15 US \$ 185 to 200 per cow. Losses due to discarded milk alone are thought to amount to US \$ 1 billion. Up to 50% of all dairy cattle are thought to be affected by mastitis.

Mastitis is an inflammation of the mammary gland and results in significant losses
20 to dairy industry due to production decrease or increased culling rates. Mastitis-causing pathogens can be divided into contagious pathogens that are associated with the udder (i.e. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, and *Streptococcus dysgalactiae*) and environmental pathogens that are present in a cow's environment (coliform bacteria and streptococci other than *Streptococcus*
25 *agalactiae*, and coagulase-negative staphylococci).

Infection may be clinically obvious with severe signs of illness or subclinically with no obvious signs. General clinical signs refer to increased rectal temperature (up to high fever) and severe deterioration in a cow's general state of health (no or
30 reduced feed intake, impaired general condition). Local clinical signs include changes in macroscopic milk quality associated with typical inflammatory reactions of the affected quarter (red, swollen, warm and painful). Both clinical and subclinical mastitis leads to reduced milk production. The extent of udder infection in a dairy cow is usually assessed through measuring the number of somatic cells
35 present in milk.

Antibiotics are commonly used for treatment and prevention of infections of the udder and various products are available. Although new antibiotic presentations continue to be launched, animal health companies and the dairy industry are increasingly looking towards alternatives for treatment, metaphylaxis and prophylaxis of mastitis. Antibiotics are usually administered by intramammary injection and in severe cases of infection, they may be administered parenterally in addition. Intramammary preparations are supplied in disposable single-use syringes or tubes.

10 In order to reduce inflammation (anti-inflammatory) and body temperature (anti-pyretic) steroidal anti-inflammatory drugs (SAID) are well established in being used in combination with antibiotics. SAIDs can be administered systemically in combination with parenteral and/or intramammary antibiotic therapy. For intramammary treatment several products are available as combination products
15 (antibiotic and SAID). However, most of these products failed the re-registration procedure, for example due to old data and the necessity to invest in full development for further product supply. The steroidal injectors will likely disappear in the future, although they have the biggest market size at the moment.

20 Recently, the value of NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) in mastitis therapy, i.e. in acute clinical mastitis cases, became of great importance, because NSAIDs have no immunosuppressive effect in comparison to SAIDs and they show proven efficacy in reduction of inflammation (anti-inflammatory), pain (analgesic), body temperature (anti-pyretic) and endotoxin associated signs. Currently there are
25 several NSAIDs commercially available for cattle and licensed in several countries within the EU i.e. flunixin meglumine (Finadyne® Injection, Schering-Plough Animal Health), ketoprofen (Ketofen® 10%, Merial), meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim) and tolfenamid acid (Tolfedine®). All products are licensed for being administered parenterally.

30

First preliminary data are available for intramammary use of the NSAID flunixin meglumine (Fitzpatrick, J., Young F.J., Eckersall, D., Logue D.N., Knight C. J., Nolan, A., 1998, Recognizing and controlling pain and inflammation on mastitis Proceedings, British Mastitis Conference). Flunixin was infused intramammarily in
35 a special prepared vehicle together with an antibiotic (amoxicillin/clavulanic acid) created by Schering-Plough Animal Health. However, the use of flunixin had no beneficial effect on pain perception i.e. the intramammary treatment of mastitis

cases caused an adverse effect with increased responsiveness to pain. This could have been caused by irritation of the NSAID flunixin, when administered locally. These findings were also described in literature for local administration of NSAIDs (Löscher W., Ungemach F.R. und Kroker R., Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 5. überarbeitete Auflage, aus: Lokale Therapie (Haut, Euter, Auge) Ungemach F.R., Kietzmann M. und Ehinger A.M., S. 445, 2002.

Currently there is no NSAID intramammary injector available on the market for the treatment of acute mastitis cases in lactating cows.

However, there exist prior art which is directed to the pharmaceutical use or the properties of meloxicam:

EP-A-0 002 482 shows, inter alia, the example of a 2 % injectable solution of meloxicam consisting of the meglumine salt of the active substance, sodium chloride and water.

EP-A-0 945 134 discloses the pH-dependent solubility characteristics of meloxicam and its salts, i.e. the sodium salt, the ammonium salt and the meglumine salt, in aqueous solution.

WO 99/59634 A1 describes an eye drop solution containing 0.5 % meloxicam.

Further, commercially available 0.5 % and 2 % meloxicam solution are used in small animals, cattle and pigs. The indications are inflammatory diseases as e.g. respiratory disease, lameness and mastitis.

Finally, WO 03/049733 describes a highly concentrated stable meloxicam solution for needleless injection containing from 35 to 100 mg/ml of dissolved meloxicam salt and one or more suitable additives for treating respiratory diseases and inflammation in mammals.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a pharmaceutical composition for the treatment of inflammatory diseases, particularly mastitis, especially acute cases, which overcomes the above-mentioned problems related with the use of known NSAIDs. Furthermore, the inventive treatment should be possible as adjunctive therapy to antibiotics and/or as systemic treatment.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, it has been found that suitable meloxicam formulations may be used
5 for intramammary treatment of acute mastitis cases in order to reduce local clinical signs of inflammation in the udder and to relief pain.

Therefore, the present invention provides the use of a formulation containing meloxicam or a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or
10 inorganic base, one or more vehicles and one or more suitable additives for preparing a veterinary medical composition for intramammary treatment of microbially induced diseases in mammals, particularly for preparing a veterinary medical composition for intramammary treatment of mastitis.

15 As already described, NSAIDs up to now known in prior art are not for intramammary use. The above-mentioned studies have shown that the local administration of NSAIDs, e.g. the intramammary infusion, causes an adverse effect with increased responsiveness to pain. Consequently, it could not be expected that one of the NSAIDs, i.e. meloxicam, may be used directly on the
20 udder or may be applied into the udder without showing the negative effects provided by the other NSAIDs and resulting in excellent healing effects.

Actually, the use of the meloxicam formulation of the present invention leads to a decrease of the local inflammation symptoms when introduced through the teat
25 canal in a quarter of the udder suffering from inflammatory disease such as mastitis. The meloxicam formulation used according to the invention exhibits a local anti-inflammatory effect, leading to a clinical improvement as well as a reduction of the concentration of the inflammatory mediators.

30 The meloxicam containing formulation has a good local tolerance. The intramammary administration leads to an effective concentration in the target tissue, which is achieved particularly quick.

According to a preferred embodiment the formulation according to the present
35 invention contains meloxicam or meloxicam salt in a concentration of 0,1 to 50 mg/ml, preferably 0.5 to 30 mg/ml, more preferably 1 to 20 mg/ml, particularly preferably 2 to 15 mg/ml, especially preferably 3 to 8 mg/ml, especially 4 to 6

mg/ml. The most preferred concentration is 5 mg/ml.

The preferred quantity of meloxicam or meloxicam salt per udder quarter according to the present invention is a quantity of 1 to 100 mg, preferably 5 to 60 mg, more preferably 10 to 40 mg, particularly preferably 15 to 40 mg, especially preferably 20 to 40 mg, especially 25 to 35 mg. The most preferred quantity is 30 mg.

Therefore, the active substance is administered in a low quantity ranging from 1 to 50 mg. It is therefore possible to minimise the use of the pharmaceutical agent required for treating inflammatory diseases.

The meloxicam containing formulation used in the present invention may contain, in addition to meloxicam or a meloxicam salt, one or more vehicles and one or more additives. Depending from the vehicle the other additives are selected accordingly. The vehicle may be selected from water and/or oil to result in an aqueous or oily system; intermediate systems are also possible.

The term "aqueous or oily system" according to the present invention should be understood that the main part of the vehicle is derived from water or oil. The "vehicle" should be understood to be the medium or carrier which essentially disperses the active substance, i.e. the meloxicam, and the additives, such that the formulation is formed as a solution such as an aqueous solution, a hydrogel, an emulsion such as a microemulsion, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil emulsion, or a suspension or the like.

In the frame of the present invention the expression "solution" should be understood to comprise dispersed systems as well as true solutions and intermediate states.

If an aqueous system is selected the meloxicam is used in the form of a salt. The meloxicam salt used according to the present invention may be the meglumine, sodium, potassium or ammonium salt, preferably may be mentioned the meloxicam meglumine salt.

Meglumine and meloxicam may be used in a molar ratio of from 9:8 to 12:8, preferably in a molar ratio of 11:8, but especially in a molar ratio of about 10:8.

In an aqueous medium it is advantageous if the additives are selected from the group consisting of solubilisers, preservatives, buffer substances for achieving the optimum pH range and optionally other additives. The system may for example optionally contain a suitable gelling agent and/or viscosity enhancer leading to a viscous aqueous solution or a hydrogel. Suitable systems can be sterile viscous aqueous solutions or hydrogels, sterile emulsions (e.g. oil-in-water), or sterile oily suspensions.

Further additives may be selected from the group consisting of citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid, phosphoric acid and EDTA or the salts thereof.

If an oily system is selected the additives may preferably be selected from one or more oils, one or more antioxidants and optionally one or more thickeners. It is a matter of course that also other additives may be present.

Suitable formulations are preparations for intramammary use (in accordance with the requirements of e.g. Ph. Eur.), containing the active substance meloxicam in a very low concentration of for example 0.1 to several percent, for example about 2 %, the additives being present in the formulation will be described hereinafter in detail.

The additives may be selected from the group consisting of buffers, solubilisers, gelling agents, viscosity enhancers, preservatives, oils, antioxidants, emulsifiers, foam forming agents, isotonic agents, a propellant gas and/or thickeners. However, even if the additives are discussed either under aqueous systems or under oily systems it is also possible that said additives are present in the other system, if required or desired.

Preferred additives of the aqueous systems:

As solubilisers may be used any known solubiliser suitable in the veterinary medical sector, for example polyethylene glycols, polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. poloxamer 188), glycofurol, arginine, lysine, castor oil, propyleneglycol, solketal, polysorbate, glycerol, sorbitol, mannitol, xylitol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxystearic acid-PEG660-ester, propyleneglycol monostearate, polyoxy-40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-

oleyl-ether, polyoxyl-20-ceto-stearylether and polyoxyl-40-stearate or a mixture of sorbitol, mannitol and xylitol, preferably polyethyleneglycols, polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, glycofurol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, cholesterol, 12-hydroxy-stearic acid-PEG660-esters, propyleneglycol monostearate, polyoxy-
5 40-hydrogenated castor oil, polyoxyl-10-oleyl-ether, polyoxyl-20-cetostearylether and polyoxyl-40-stearate. Particularly preferred are polyethyleneglycols, glycofurol and polyoxyethylene-polyoxypropylene-copolymers, but especially polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxamer 188).

10

Any preservatives known for use in the pharmaceutical field may be used, for example, ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenylethanol, phenylmercury nitrate, methyl-, ethyl-, propyl- or butyl-p-
15 hydroxybenzoates, phenol, m-cresol, p-chloro-m-cresol or benzalkonium chloride. Particularly preferred are ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof, sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, chlorobutanol, benzylalcohol, phenylethanol and methyl, ethyl, propyl or butyl p-hydroxybenzoates, but preferably ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof,
20 sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, but especially ethanol.

25

It may be advantageous if the formulation containing an aqueous medium according to the invention has a pH value in the alkaline range. Then, the pH value may be adjusted in the range from 8 to 10, preferably from 8.5 to 9, more
25 preferably a pH from 8.7 to 8.9, particularly 8.8. However, also a pH value in the acidic range may be possible but an alkaline pH range is particularly preferred. In the more alkaline region the meloxicam containing formulation tends preferably to be a true aqueous solution whereas in the more acidic region it tends rather to be a suspension.

30

Therefore, the buffer system used to achieve a pH value of from 8 to 10 may be, for example, glycine, a mixture of glycine and HCl, a mixture of glycine and sodium hydroxide solution, and the sodium and potassium salts thereof, a mixture of potassium hydrogen phthalate and hydrochloric acid, a mixture of potassium
35 hydrogen phthalate and sodium hydroxide solution or a mixture of glutamic acid and glutamate. Glycine, a mixture of glycine and HCl and a mixture of glycine/sodium hydroxide solution, especially glycine, are particularly preferred.

Suitable gelling agents are for example cellulose derivatives, e.g. hydroxyethyl cellulose.

- 5 Other suitable additives are for example citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid, phosphoric acid, isotonic agents such as sodium chloride and EDTA or the alkali metal salts thereof.

10 One preferably used formulation of the invention contains, in addition to the meglumine or sodium salt of the meloxicam, polyethyleneglycols, glycofurol and/or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, but particularly polyethyleneglycols (e.g. Macrogol 300) and/or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (e.g. Poloxamer 188) as solubiliser, ethanol, benzoic acid and the sodium or potassium salts thereof or sorbic acid and the sodium or potassium salts thereof, but
15 particularly ethanol, as preservative, and glycine, a mixture of glycine/HCl or a mixture of glycine/sodium hydroxide solution, but preferably glycine, as buffer and optional disodium EDTA as an additional additive.

Preferred additives of the oily systems:

20

Suitable oily components are any of the active substances known from the prior art for the preparation of pharmaceuticals, such as, for example, vegetable oils, in particular, e.g. cotton seed oil, peanut oil, maize oil, rapeseed oil, sesame oil and soya oil, or triglycerides of moderate chain length, e.g. fractionated coconut oil, or
25 isopropylmyristate, -palmitate or mineral oils or ethyloleate or mixtures thereof. Preferred oils may be selected from vegetable oils, such as corn seed oil, sesame oil, and peanut oil.

The antioxidants used may be any of the antioxidants known from the prior art,
30 preferably sesamol, alpha-tocopherol (vitamin E), butylhydroxytoluene (BHT) or butylhydroxyanisole (BELA).

The use of thickeners like e.g. aluminium monosterarate, hydrogenated castor oil, carboxymethyl cellulose or salts thereof can be suitable as well.

35

Other additives which may be present are emulsifiers, foam forming agents and propellant gases.

The preferred emulsifiers used, apart from the emulsifiers known from the prior art, include polyoxyethylene derivatives of castor oil or polyoxyethylene alkylethers.

- 5 The foam-forming agents used may be any of those which are permitted under the drug licensing laws and known from the prior art, preferably polyoxyethylene sorbitanesters of various fatty acids (polysorbates).

10 Suitable propellant gases are all those which are licensed for use in the medical field and those which are known from the prior art, e.g. CO₂, N₂O, N₂, propane/butane mixtures, isobutane, chloropentafluoroethane (CClF₂-CF₃), octafluorocyclobutane (C₄F₈).

Some formulations by way of example follow the experimental section.

15

The formulation according to the invention, that is the aqueous or oily system, may have a usual shelf-life after opening of several weeks or more at ambient temperature.

- 20 The formulation used according to the invention is suitable for treating microbially induced diseases, particularly mastitis, also acute cases. It is suitable for treating mammals, particularly working animals or farm animals. The treatment may be given in conjunction with antibiotic therapy administered systematically and/or locally.

25

The formulation according to the invention may be prepared using the methods of preparing formulations known from the literature. For example, the appropriate additives may be added to a meloxicam/meloxicam salt preparation.

- 30 The meloxicam containing formulation of the invention may be administered in the form of creams, ointments, lotions, water-in-oil or oil-in-water emulsions, aerosol foams or injector formulations. The preparation of pharmaceutical forms of this kind is well-known per se from the prior art.

- 35 Preferably use is made of an injector formulation. An injector comprises means which allows to inject the formulation intramammary, i.e. through the teat canal into the udder, with the formulation being present in a casing, reservoir, phiole, syringe

or tube or the like, which may be disposable and provided for a single-use, containing a delivery system such as a suitable opening, channel or a blunt needle. This form of intramammary application may achieve a good distribution in the target organ together with an increase in the activity.

5

The advantages of the present invention are manifold:

The use of the formulation according to the invention overcomes the problem arising from the prior art by providing a preparation of the active substance meloxicam/meloxicam salt which may be intramammary administered for the
10 treatment of inflammatory diseases, particularly mastitis.

Although the udder tissue is a highly sensitive tissue the use of the meloxicam formulation of the present invention has a good local tolerance. The other known NSAIDs which are can only be parenterally administered are not suitable to be
15 applied intramammary because they would cause tissue irritation.

On the contrary, the use of the meloxicam formulation of the invention introduced in a quarter of the udder suffering from inflammatory disease, e.g. mastitis, leads to a decrease of the local inflammation symptoms. The meloxicam formulation
20 exhibits a local anti-inflammatory effect, leading to a clinical improvement as well as a reduction of the concentration of the inflammatory mediators. Furthermore, the intramammary administration leads to an effective concentration in the target tissue, which is achieved very quickly.

25 The experimental findings described hereinafter provide clear evidence of promising treatment of mastitis in mammals by the use of a low quantity of meloxicam in the present invention.

The invention described will now be illustrated by the Examples which follow
30 various other embodiments and will become apparent to the skilled person from the present specification. However, it is expressly pointed out that the Examples and description are intended solely as an illustration and should not be regarded as restricting the invention.

35

Examples

In the following Examples 1 to 3 formulations according to the invention were prepared for intramammary use (in accordance with the requirements of Ph. Eur.) containing meloxicam or meloxicam salt in an aqueous or oily system. The formulations are listed in the following tables 1 to 3.

5

The further Examples 4 and 5 describe studies which have been conducted to show the local tissue tolerance and efficacy of the formulations of the present invention.

10

Example 1:

Formulation 1 of the invention was prepared in form of an injector solution.

Table 1

15

Ingredient	g/100 ml
Meloxicam	0.500
Meglumine	0.3125
Glycofurol	10.000
Poloxamer 188	5.000
Ethanol	15.000
Sodium chloride	0.600
Glycine	0.500
Sodium hydroxide	q.s. to give pH 8.7
Water for injection	ad 100 ml

Example 2:

20

Formulation 2 of the invention was prepared in form of an injector solution.

Table 2

Ingredient	g/100 ml
Meloxicam	0.500
Meglumine	0.3125

Glycofurol	10.000
Poloxamer 188	5.000
Carboxymethylcellulose Sodium	5.000
Ethanol	15.000
Sodium chloride	0.600
Glycine	0.500
Sodium hydroxide	q.s. to give pH 8.7
Water for injection	ad 100 ml

Example 3:

- 5 Formulation 3 of the invention was prepared in form of an oily suspension.

Table 3

Ingredient	g/100 ml
Meloxicam	2.000
Aluminium monostearate	2.000
Alpha Tocopherol	0.050
Sesame Oil	ad 100 ml

10

Example 4:**- Local tissue tolerance study -**

- 15 A study was conducted in 1983 investigating the tolerance of meloxicam in the mammary gland of lactating cows (Ziv G., 1983, Udder irritation studies with compound UH-AC 62 XX in cows, Internal Report of Boehringer Ingelheim GmbH, not published up to now). Overall, 12 cows were included into the study: 8 lactating cows with normal udders i.e. no pathogens were isolated, somatic cell count (SCC)
- 20 was less than 500 000 cells/ml milk and 4 cows with at least one quarter of the udder secreting milk with more than 750 000 cells/ml milk.

Meloxicam was dissolved in peanut oil and a volume of 10 ml, containing 10 mg meloxicam, was infused into the udder. The two left side quarters were treated with

meloxicam, whereas in the right side quarters 10 ml peanut oil was infused (control). In 8 cows (4 cows with normal udder secretion and 4 cows with increased somatic cell counts) treatment was administered once, in another 4 cows (normal udder secretion) treatment was repeated after 24 hours. There was a transient, mild rise in SCC after single and repeated treatments, but somatic cell counts never exceeded 500 000 SCC/ml in the normal quarters and decreased to pre-treatment levels on days 2 or 3 after treatment. In general, treatment with meloxicam resulted in only slightly higher SCC compared to the control quarters. In the transient inflamed quarters, SCC remains high after infusion of meloxicam or peanut oil. An increase in SCC would indicate a poor local tolerance.

Therefore, meloxicam caused no tissue irritation in normal and transient inflamed quarters when administered intramammarily at a dose of 10 mg meloxicam per quarter.

Example 5:

- Efficacy and dose-determination -

Study design and methods

A blinded in-vivo study with a parallel group design was conducted in 2003. The study was conducted according to Good Laboratory Practices.

Clinical mastitis was experimentally induced in 20 lactating cows by intramammary infusion of E. coli endotoxin 026:B6 lipopolysaccharide in one hind quarter. 2 hours after endotoxin-challenge, the challenged udder quarters were treated with local administration of meloxicam in an experimental formulation. The cows were allocated to 4 treatment groups, each with 5 cows: untreated, 10 mg meloxicam, 30 mg meloxicam, 50 mg meloxicam per endotoxin-challenged udder quarter.

The animals were clinically examined before endotoxin-challenge and at 2 h (before treatment), 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h, 34 h, 48 h, 72 h, 7 days, and 14 days after endotoxin-challenge.

The size of the challenged udder quarter was documented using the following score:

- 0 Normal
- 1 Slight increase up to 20 %
- 2 20–50 % increase
- 3 More than 50 % increase

5 Ruminal contractions during a 2 minutes period were examined by auscultation in the left paralumbar fossa. In painful conditions of any kind, the frequency of ruminal contractions in ruminants tends to decrease.

Milk samples for analysis of thromboxane B₂ (TBX) - a relevant mediator of inflammation - were taken from the endotoxin-challenged quarter before endotoxin challenge and at 2 h (before treatment), 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, and 24 h after endotoxin-challenge.

15 Milk somatic cell count (SCC) was measured before endotoxin-challenge and at 10 h, 24 h, 34 h, 48 h, 72 h, 7 days, and 14 days after challenge.

Results

20 2 h after endotoxin-challenge, the cows developed systemic and local symptoms of mastitis. The cows showed disturbed general demeanour, increased respiratory rate, increased rectal temperature, and decreased frequency of ruminal contractions. The local symptoms were swelling, pain and altered secretion in the challenged udder quarters. These symptoms were most severe 4–6 hours after the endotoxin challenge. Thereafter, they diminished during the 24 hours after endotoxin-challenge.

25

The size of the endotoxin-challenged udder quarters during the 24 h after challenge is displayed in Fig. 1.

30 Note: In all graphs, means $\pm$ 95 % confidence intervals by treatment group are displayed. The arrows indicate treatment with meloxicam - immediately after the examination at 2 h.

Before endotoxin-challenge - at 0 h -, all udder quarters had score 0. At 2 h - before treatment - the udder quarters showed relevant increases in size. There was a clear tendency that the untreated udder quarters were larger during the 24 h after challenge. To illustrate the relevance of this difference, the mean scores of the untreated and 30 mg meloxicam group at 10 h are compared as an example. Mean $\pm$ standard deviation (S.D.) in the untreated group was 2.2 ± 0.84 , whereas in the 30 mg meloxicam group it was 1.2 ± 0.44 . Thus the standardised difference - difference in means divided by S.D. - was 1.2 when calculated with the larger S.D. (untreated group) as a worst case scenario. According to Cohen's evaluation of standardised differences, a standardised difference > 0.8 is considered as large.

The frequency of ruminal contractions decreased in all treatment groups after challenge with a minimum between 2 and 6 h (see Fig. 2: Ruminal contractions in 2 min.). The frequency of ruminal contractions tended to increase earlier in the meloxicam-treated cows. At 24 h, mean $\pm$ S.D. in the untreated group was 2.4 ± 1.14 , in the 30 mg meloxicam group it was 3.4 ± 0.55 . Thus the standardised difference - calculated with the larger S.D. (untreated group) - was 0.9. This indicates a large difference according to Cohen (see above).

TBX-concentrations in the milk of the challenged quarters were low before challenge. After challenge, a large rise in TBX-concentration was observed (see Fig. 3: Thromboxane B₂ concentrations in the milk of the endotoxin-challenged udder quarter). The lower limit of quantification was 0.3 ng/ml, the upper limit 4 ng/ml. Values beyond these limits were set to 0.3 and 4 ng/ml, respectively. TBX-concentrations in the treated quarters reached lower peak concentrations than the untreated quarters. Moreover, there was a tendency for a faster decrease in TBX-concentration. The differences between untreated and meloxicam treated quarters are clearly relevant. At 6 h after challenge - the time with the peak TBX-concentration - the 95 % confidence intervals of the untreated and the 30 mg meloxicam treated quarters do not overlap, indicating a statistically significant difference.

Clinical examinations and SCC revealed no signs of poor local tolerance of the meloxicam treatment in the two weeks after treatment.

Conclusion

5 Treatment with intramammary meloxicam in a dose range of 10–50 mg per affected udder quarter reduced local inflammation and pain in endotoxin-induced bovine mastitis. Local and systemic tolerance were good.

Claims

- 5 1. Use of a formulation containing meloxicam or a pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base, one or more vehicles and one or more suitable additives for preparing a veterinary medical composition for intramammary treatment of inflammatory diseases in mammals.
- 10 2. Use of a formulation according to claim 1 for preparing a veterinary medical composition for intramammary treatment of mastitis.
- 15 3. Use of a formulation according to claim 1 or 2, characterised in that the quantity of meloxicam or meloxicam salt being from 1 to 50 mg per application.
- 20 4. Use of a formulation according to claims 1 to 3, characterised in that the vehicle is selected from water and/or oil.
5. Use of a formulation according to claim 4 characterised in that it is in form of an aqueous solution, hydrogel, emulsion, or suspension.
- 25 6. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 5, characterised in that the meloxicam salt is the sodium, potassium, ammonium or meglumine salt.
- 30 7. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 6, characterised in that it contains one or more additives selected from the group consisting of buffers, solubilisers, gelling agents, viscosity enhancers, preservatives, oils, antioxidants, emulsifiers, foam forming agents, isotonic agents, a propellant gas and/or thickeners.
- 35 8. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 7, characterised in that the aqueous formulation has a pH value from 8.0 to 10.

9. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 8, characterized in that it contains or essentially consists of meloxicam, meglumine, a polyethyleneglycol, a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer, ethanol, glycine, water and optionally sodium hydroxide, hydrochloric acid and/or disodium EDTA.

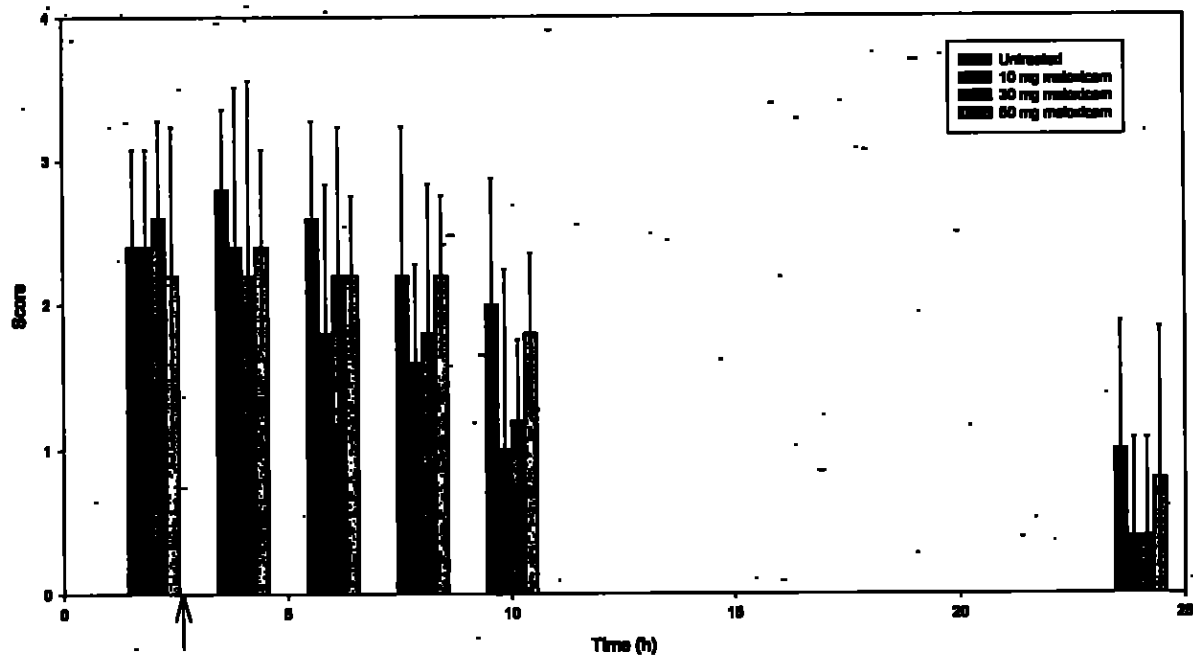
10. Use of a formulation according to one of the preceding claims 1 to 9, characterized in that it contains or essentially consists of meloxicam, one or more oils, one or more antioxidants and optionally one or more thickeners.

Abstract

5 The invention is directed to the use of a formulation containing meloxicam or a
pharmacologically acceptable meloxicam salt of an organic or inorganic base, one
or more vehicles and one or more suitable additives for preparing a veterinary
medical composition for intramammary treatment of inflammatory diseases in
mammals, particularly mastitis. The intramammary administration leads to an
10 effective concentration in the target tissue, which is achieved very quickly.

Figures

Size of udder quarter



5 Fig. 1

10

Ruminal contractions

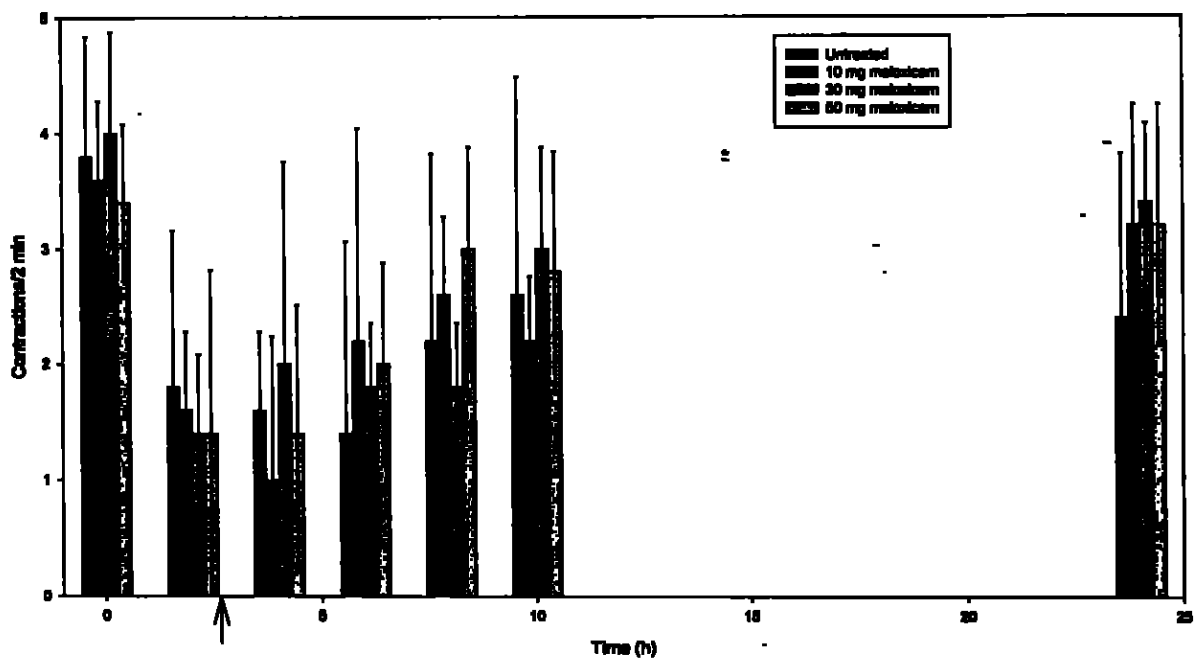


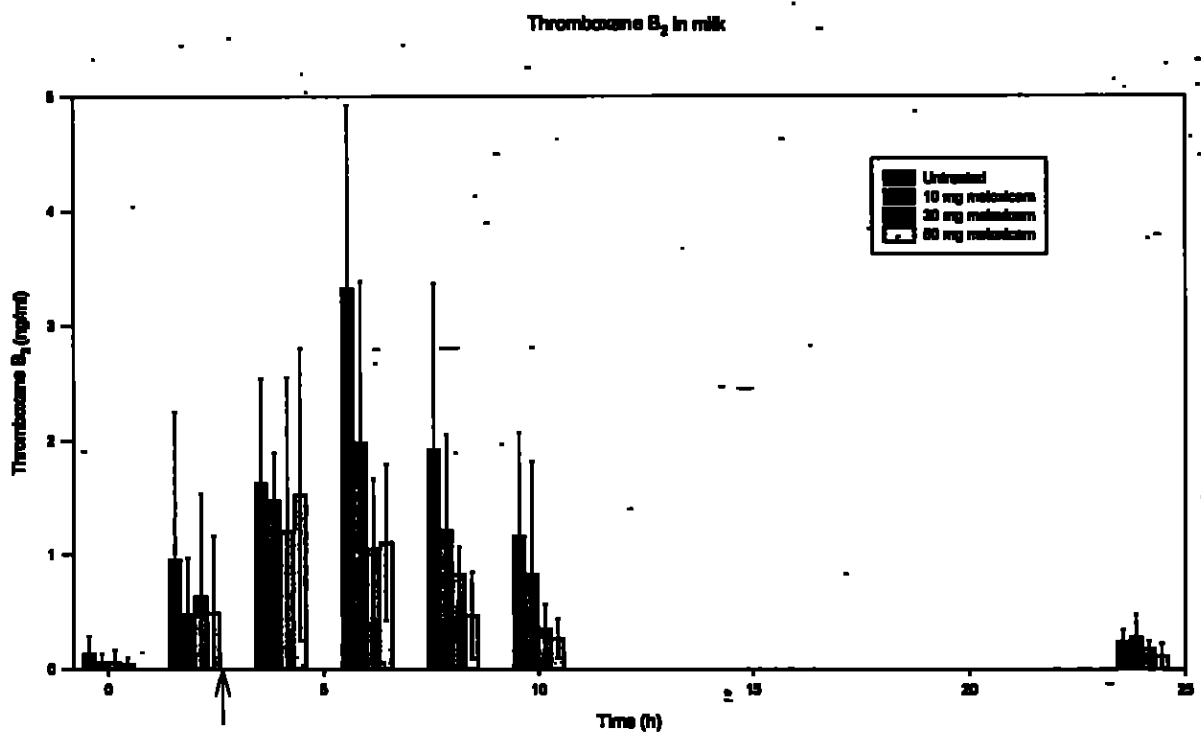
Fig. 2

15

5

10

15



20 Fig. 3

Uso de formulaciones de Meloxicam en medicina veterinaria

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige al nuevo uso de formulaciones de meloxicam en medicina veterinaria, especialmente para el tratamiento de mastitis en animales productores de alimentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mastitis es una de las enfermedades más importantes en el ganado de leche y una causa seria de pérdidas para las industrias lácteas del mundo. El Consejo Nacional de Mastitis (NMC) de EE.UU. estima que las pérdidas anuales para la industria láctea ascienden a de 1,8 a 2 miles de millones americanos o de 185 a 200 dólares americanos por vaca. Las pérdidas debido a leche desechada solo, según se cree, ascienden a mil millones de dólares americanos. Hasta el 50% de todo el ganado de leche, según se piensa, está afectado de mastitis.

La mastitis es una inflamación de la glándula mamaria que causa pérdidas significativas a la industria láctea debido a la disminución de la producción o a tasas altas en la matanza selectiva de animales. Los patógenos que causan mastitis pueden dividirse en patógenos contagiosos que están relacionados con las ubres (es decir, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus dysgalactiae*) y patógenos ambientales que están presentes en el ambiente de las vacas (bacterias coliformes y otros estreptococos distintos a *Streptococcus agalactiae*, y estafilococos coagulasa-negativos):

La infección puede ser clínicamente obvia con síntomas severos de enfermedad o subclínicamente sin síntomas obvios. Los síntomas clínicos generales se refieren a una mayor temperatura rectal (hasta fiebre alta) y a la deterioración severa en el estado general de salud de las vacas (aporte alimenticio no reducido o reducido, condición general perjudicada). Los síntomas clínicos locales incluyen cambios en la calidad macroscópica de la leche asociados con reacciones inflamatorias típicas del cuarto afectado (rojo, hinchado, caliente y doloroso). Tanto la mastitis clínica como la subclínica conducen a una menor producción de leche. El

grado de infección de la ubre en una vaca lechera se evalúa, por lo general, por la medición del número de células somáticas presente en la leche.

Se usan comúnmente antibióticos para el tratamiento y la prevención de infecciones de las ubres y están disponibles varios productos. Aunque sigan siendo lanzadas nuevas presentaciones de antibióticos, las empresas de salud animal y la industria láctea miran cada vez más hacia alternativas para el tratamiento, la metafilaxis y la profilaxis de la mastitis. Los antibióticos, por lo general, son administrados por inyección intramamaria y en los casos de infección severa, además pueden ser administrados parenteralmente. Las preparaciones intramamarias se suministran con jeringuillas de un solo uso desechables o tubos.

Para reducir la inflamación (antiinflamatorio) y la temperatura del cuerpo (antipirético) está muy aceptado que los fármacos antiinflamatorios esteroideos se usen en combinación con antibióticos (AIE). Los AIE pueden administrarse sistémicamente en combinación con terapia antibiótica parenteral y/o intramamaria. Para el tratamiento intramamario, están disponibles varios productos tales como productos combinables (antibiótico y AIE). Sin embargo, la mayor parte de estos productos fallaron el procedimiento del nuevo registro, por ejemplo, debido a que los datos son obsoletos y a la necesidad de invertir en el desarrollo pleno para conseguir otro suministro del producto. Los inyectores esteroideos desaparecerán probablemente en el futuro, aunque tengan la mayor franja de mercado en este momento.

Recientemente, el valor de los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) en la terapia de mastitis, es decir, en casos clínicos agudos de mastitis, se ha hecho muy importante, porque los AINE no tienen ningún efecto inmunosupresivo en comparación con los AIE y muestran una eficacia probada en la reducción de la inflamación (antiinflamatorio), del dolor (analgésico), una reducción de la temperatura corporal (antipirético) y de los síntomas asociados con endotoxinas. Actualmente, hay varios AINE disponibles en el comercio para el ganado y que están autorizados en varios países dentro de la Unión Europea, es decir, meglumina de flunixin (Finadyne® Injection, Schering-Plough Animal Health), ketoprofeno (Ketofen® 10%, Merial), meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim) y ácido tolfenámico (Tolfedine®). Todos estos productos tienen licencia para ser administrados parenteralmente.

Están disponibles los primeros datos preliminares para uso intramamario del AINE meglumina de flunixin (Fitzpatrick, J., Young F.J., Eckersall, D., Logue D.N.,

Knight C. J., Nolan, A., 1998, "Recognizing and controlling pain and inflammation on mastitis", Proceedings, British Mastitis Conference). Fue infundido por vía intramamaria flunixin en un vehículo especial preparado junto con un antibiótico (amoxicilina/ácido clavulánico) creado por Schering-Plough Animal Health. Sin embargo, el uso de flunixin no tuvo ningún efecto beneficioso en la percepción del dolor, es decir, el tratamiento intramamario de los casos de mastitis causó un efecto adverso con mayor sensibilidad respecto al dolor. Esto podría haber sido causado por la irritación del AINE flunixin, cuando se administraba localmente. Estas conclusiones fueron descritas también en la bibliografía de la administración local de los AINE (Löscher W., Ungemach F.R. und Kroker R., Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 5. überarbeitete Auflage, aus: Lokale Therapie (Haut, Euter, Auge) Ungemach F.R., Kietzmann M. und Ehinger A.M., S. 445, 2002.

Actualmente no hay ningún inyector AINE por vía intramamaria disponible en el mercado para el tratamiento de los casos agudos de mastitis en vacas lecheras.

No obstante, existe una técnica anterior que se refiere al uso farmacéutico o a las propiedades de meloxicam:

El documento EP-A-0 002 482 muestra, entre otras cosas, el ejemplo de una solución inyectable de meloxicam del 2% que consiste en la sal de meglumina de la sustancia activa, cloruro de sodio y agua.

El documento EP-A-0 945134 describe las características de solubilidad dependientes del pH de meloxicam y sus sales, es decir la sal de sodio, la sal de amonio y la sal de meglumina, en solución acuosa.

El documento WO 99/59634 A1 describe un colirio para los ojos que contiene meloxicam del 0,5%.

Además, están disponibles en el comercio soluciones de meloxicam del 0,5% y del 2% y que se usan para pequeños animales, ganado y cerdos. Las indicaciones son para enfermedades inflamatorias tales como, por ejemplo, enfermedades respiratorias, cojeras y mastitis.

Finalmente, el documento WO 03/049733 describe una solución de meloxicam altamente concentrada y estable para inyección sin aguja que contiene de 35 a 100 mg/ml de sal de meloxicam disuelta y uno o varios aditivos adecuados para tratar enfermedades respiratorias e inflamación en mamíferos.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente mastitis, casos especialmente agudos, que superan los problemas

anteriormente mencionados relacionados con el uso de AINE conocidos. Además, el tratamiento inventivo debería ser posible como terapia adyuntiva con antibióticos y/o como tratamiento sistémico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha encontrado que pueden ser usadas formulaciones de meloxicam adecuadas para tratamiento intramamario de casos de mastitis aguda para reducir los síntomas locales clínicos de inflamación en ubres y para aliviar el dolor.

Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para el tratamiento intramamario de enfermedades inducidas microbianamente en mamíferos, particularmente para preparar una composición médica veterinaria para el tratamiento intramamario de mastitis.

Como ya se ha descrito, los AINE conocidos hasta ahora en la técnica anterior no son para uso intramamario. Los estudios anteriormente mencionados han mostrado que la administración local de los AINE, por ejemplo, la infusión intramamaria, causa un efecto adverso con una mayor sensibilidad frente al dolor. Por consiguiente, no podía esperarse que uno de los AINE, es decir el meloxicam, pudiera ser usado directamente sobre la ubre o pudiera ser aplicado en la ubre sin mostrar los efectos negativos proporcionados por otros AINE y causar efectos de curación excelentes.

En realidad, el uso de la formulación de meloxicam de la presente invención conduce a una disminución de los síntomas de inflamación locales cuando se introduce por el conducto del pezón en un cuarto de la ubre que sufre de enfermedad inflamatoria, tal como mastitis. La formulación de meloxicam usada de acuerdo con la invención exhibe un efecto antiinflamatorio local, conduciendo a una mejora clínica así como a una reducción de la concentración de los mediadores inflamatorios.

El meloxicam que contiene la formulación tiene una buena tolerancia local. La administración intramamaria conduce a una concentración eficaz en el tejido objetivo, que se alcanza particularmente rápidamente.

De acuerdo con una realización preferida, la formulación de acuerdo con la presente invención contiene meloxicam o sal de meloxicam en una concentración de

0,1 a 50 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 30 mg/ml, más preferiblemente de 1 a 20 mg/ml, particularmente preferiblemente de 2 a 15 mg/ml, en especial preferiblemente de 3 a 8 mg/ml, especialmente de 4 a 6 mg/ml. La concentración más preferida es 5 mg/ml.

La cantidad preferida de meloxicam o sal de meloxicam por cuarto de ubre de acuerdo con la presente invención es una cantidad de 1 a 100 mg, preferiblemente de 5 a 60 mg, más preferiblemente de 10 a 40 mg, particularmente preferiblemente de 15 a 40 mg, especialmente preferiblemente de 20 a 40 mg, especialmente de 25 a 35 mg. La cantidad más preferida es 30 mg.

Por lo tanto, la sustancia activa es administrada en una cantidad baja en el intervalo de 1 a 50 mg. Es, por lo tanto, posible reducir al mínimo el uso del agente farmacéutico requerido para tratar enfermedades inflamatorias.

El meloxicam que contiene la formulación usada en la presente invención puede contener, además de meloxicam o una sal de meloxicam, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos. Dependiendo del vehículo, se seleccionan otros aditivos de acuerdo con éste. El vehículo puede ser seleccionado de agua y/o aceite para causar un sistema acuoso o aceitoso; también son posibles sistemas intermedios.

La expresión "sistema acuoso o aceitoso" de acuerdo con la presente invención debería ser entendida para que la parte principal del vehículo sea derivada de agua o aceite. El "vehículo" debería ser entendido para que fuera el medio o el vehículo que dispersase esencialmente la sustancia activa, es decir, el meloxicam, y los aditivos, tal que la formulación es formada como una solución tal como una solución acuosa, un hidrogel, una emulsión tal como una microemulsión, una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión de agua-en-aceite, o una suspensión o similar.

En el ámbito de la presente invención, el término "solución" debería ser entendido de forma que comprenda sistemas dispersados así como soluciones verdaderas y estados intermedios.

Si se selecciona un sistema acuoso, entonces el meloxicam se usa en forma de una sal. La sal de meloxicam usada de acuerdo con la presente invención puede ser sal de meglumina, sodio, potasio o amonio; preferiblemente puede ser mencionada la sal de meglumina de meloxicam.

La meglumina y el meloxicam pueden ser usados en una relación molar de 9:8 a 12:8, preferiblemente en una relación molar de 11:8, pero especialmente en una relación molar de aproximadamente 10:8.

En un medio acuoso, es ventajoso si los aditivos son seleccionados del grupo

que consiste en solubilizadores, conservantes, sustancias tampón para alcanzar el intervalo de pH óptimo y opcionalmente otros aditivos. El sistema, por ejemplo, puede contener opcionalmente un agente gelificante adecuado y/o potenciador de la viscosidad que conduce a una solución acuosa viscosa o hidrogel. Los sistemas adecuados pueden ser soluciones acuosas viscosas estériles o hidrogeles; emulsiones estériles (por ejemplo, de aceite-en-agua), o suspensiones aceitosas estériles.

Otros aditivos pueden ser seleccionados del grupo que consiste en ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido fosfórico y EDTA o sus sales.

Si se selecciona un sistema aceitoso, entonces los aditivos pueden ser seleccionados preferiblemente de uno o varios aceites, uno o varios antioxidantes y opcionalmente uno o varios espesadores. Es una rutina que también puedan estar presentes otros aditivos.

Las formulaciones adecuadas son preparaciones para uso intramamario (conforme a las exigencias de, por ejemplo, Ph. Eur.), que contienen meloxicam de sustancia activa en una concentración muy baja de, por ejemplo, 0,1 a varios tanto por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 2%; los aditivos que están presentes en la formulación serán descritos en lo sucesivo detalladamente.

Los aditivos pueden ser seleccionados del grupo que consiste en tampones, solubilizadores, agentes gelificantes, potenciadores de la viscosidad, conservantes, aceites, antioxidantes, emulsionantes, agentes formadores de espuma, agentes isotónicos, un gas propulsor y/o espesadores. No obstante, incluso si los aditivos son introducidos en sistemas acuosos o en sistemas aceitosos también será posible que dichos aditivos estén presentes en otro sistema, de ser requerido o ser deseado.

Aditivos preferidos de los sistemas acuosos:

Como solubilizadores pueden ser usados cualquier solubilizador conocido adecuado en el sector médico veterinario, por ejemplo, polietilenglicoles, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno (por ejemplo-el poloxamer 188), glucofuro, arginina, lisina, aceite de ricino, propilenglicol, solketal; polisorbato, glicerol, sorbitol, manitol, xilitol, polivinilpirrolidona, lecitina, colesterol, éster PEG660 del ácido 12-hidroxiesteárico, monoestearato de propilenglicol; aceite de ricino polioxi-40-hidrogenado, polioxil-10-oleil-eter, polioxil-20-ceto-estearileter y polioxil-40-estearato o una mezcla de sorbitol, manitol y xilitol, preferiblemente polietilenglicoles, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, glucofuro, polivinilpirrolidona, lecitina, colesterol,

ésteres PEG660 del ácido 12-hidroxi-esteárico, monoestearato de propilenglicol, aceite de ricino polioxi-40-hidrogenado, polioxil-10-oleil-eter, polioxil-20-cetoestearileter y polioxil-40-estearato. Particularmente preferidos son polietilenglicoles, glucofurol y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, pero especialmente polietilenglicoles (por ejemplo, Macrogol 300) y copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno (por ejemplo, Poloxamer 188).

Puede usarse cualquier conservante conocido para uso en el campo farmacéutico, por ejemplo, etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, nitrato de fenilmercurio, metil-, etil-, propil- o butil-p-hidroxibenzoatos, fenol, m-cresol, p-cloro-m-cresol o cloruro de benzalconio. Particularmente preferido son etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol y metil-, etil-, propil- o butil-p-hidroxibenzoatos, pero preferiblemente etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, pero especialmente etanol.

Puede ser ventajoso si la formulación que contiene un medio acuoso de acuerdo con la invención tiene un valor de pH en el intervalo alcalino. Entonces, el valor de pH puede ser ajustado en el intervalo de 8 a 10, preferiblemente de 8,5 a 9, más preferiblemente a un pH de 8,7 a 8,9, particularmente 8,8. Sin embargo, también puede ser posible un valor de pH en el intervalo ácido, aunque se prefiere particularmente el intervalo de pH alcalino. En la región más alcalina, el meloxicam que contiene la formulación tiende preferiblemente a ser una solución acuosa verdadera mientras que en la región más ácida tiende, más bien, a ser una suspensión.

Por lo tanto, el sistema tampón usado para alcanzar un valor de pH de 8 a 10 puede ser, por ejemplo, glicina, una mezcla de glicina y HCl, una mezcla de glicina y solución de hidróxido de sodio, y sus sales de sodio y potasio, una mezcla de hidrógeno-ftalato de potasio y ácido clorhídrico, una mezcla de hidrógeno-ftalato de potasio y una solución de hidróxido de sodio o una mezcla de ácido glutámico y glutamato. La glicina, una mezcla de glicina y HCl y una mezcla de solución de hidróxido de glicina/sodio, especialmente la glicina, es particularmente preferida.

Agentes gelificantes adecuados son, por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa.

Otros aditivos adecuados son, por ejemplo, ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido fosfórico, agentes isotónicos, tales como cloruro de

4b

sodio y EDTA o sus sales de metal alcalino.

Una formulación preferiblemente usada de la invención contiene, además de la meglumina o la sal de sodio del meloxicam, polietilenglicoles, - glucofuroil y/o copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, pero particularmente polietilenglicoles (por ejemplo, Macrogol 300) y/o copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno (por ejemplo, Poloxamer 188) como solubilizador, etanol, ácido benzoico y sus sales de sodio o potasio o ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, pero particularmente etanol, como conservante, y glicina, una mezcla de glicina/HCl o una mezcla de una solución de glicina/hidróxido de sodio, pero preferiblemente glicina, como tampón disodio EDTA opcional como un aditivo adicional.

Aditivos preferidos de los sistemas aceitosos:

Los componentes aceitosos adecuados son cualquiera de las sustancias activas conocidas de la técnica anterior para la preparación de productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, aceites vegetales, en particular, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de semilla de colza, aceite de sésamo y aceite de soja, o triglicéridos de longitud de cadena moderada, por ejemplo aceite fraccionado de coco, o isopropilmiristato, palmitato o aceites minerales o etiloleato o sus mezclas. Los aceites preferidos pueden ser seleccionados de aceites vegetales, tales como aceite de semilla de grano, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.

Los antioxidantes usados pueden ser cualquiera de los antioxidantes conocidos de la técnica anterior, preferiblemente sésamol, tocoferol alfa (vitamina E), butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BELA).

El uso de espesadores tales como, por ejemplo, monoesterato de aluminio, aceite de ricino hidrogenado, carboximetilcelulosa o sus sales puede ser también adecuado.

Otros aditivos que pueden estar presentes son emulsionantes, agentes formadores de espuma y gases propulsores.

Los emulsionantes usados preferidos, aparte de las emulsionantes conocidos de la técnica anterior, incluyen derivados de polioxietileno de aceite de ricino o alquileteres de polioxietileno.

Los agentes formadores de espuma usados pueden ser cualquiera de los que se permiten bajo las leyes licenciativas de los fármacos y son conocidos de la técnica

anterior, preferiblemente ésteres de sorbitán de polioxietileno de varios ácidos grasos (polisorbatos).

Los gases propulsores adecuados son todos los que tienen licencia para su uso en el campo médico y los que se conocen de la técnica anterior, por ejemplo, CO₂, N₂O, N₂, mezclas de propano/butano, isobutano, cloropentafluoroetano (CClF₂-CF₃), octafluorociclobutano (C₄F₈).

Algunas formulaciones se muestran por medio de los ejemplos en la sección experimental.

La formulación de acuerdo con la invención, que es el sistema acuoso o aceitoso, puede tener una estabilidad de almacenamiento habitual después de la abertura de varias semanas o más a temperatura ambiental.

La formulación usada de acuerdo con la invención es adecuada para tratar enfermedades inducidas microbianamente, particularmente mastitis, también los casos agudos. Es adecuada para tratar mamíferos, particularmente animales de granja o animales de carga. Se puede administrar el tratamiento junto con terapia antibiótica administrada sistemáticamente y/o localmente.

La formulación de acuerdo con la invención puede prepararse usando los métodos para la preparación de formulaciones conocidas de la bibliografía. Por ejemplo, pueden ser añadidos aditivos apropiados a una preparación de sal de meloxicam/meloxicam.

El meloxicam que contiene la formulación de la invención puede ser administrado en forma de cremas, ungüentos, lociones, emulsiones de agua-en-aceite o de aceite-en-agua, espumas, aerosoles o formulaciones inyectables. La preparación de las formas farmacéuticas de esta clase es conocida en sí de la técnica anterior.

Preferiblemente se hace uso de una formulación inyectable. Un inyector comprende medios que permiten inyectar la formulación por vía intramamaria, es decir, por el conducto del pezón en la ubre, estando presente la formulación en una pezonera, depósito, frasco, jeringuilla o tubo o similar, que puede estar disponible y proporcionarse de un uso solo, conteniendo un sistema de suministro tal como una abertura adecuada, conducto o una aguja punta roma. Esta forma de aplicación intramamaria puede alcanzar una buena distribución en el órgano objetivo junto con un aumento de la actividad.

Las ventajas de la presente invención son diversas:

El uso de la formulación de acuerdo con la invención supera el problema que proviene de la técnica anterior proporcionando una preparación de la sal de

meloxicam/meloxicam como sustancia activa que puede ser administrada por vía intramamaria para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente mastitis.

Aunque el tejido de la ubre sea un tejido sumamente sensible, el uso de la formulación de meloxicam de la presente invención tiene una buena tolerancia local. Los otros AINE conocidos, que solo pueden ser administrados parenteralmente, no son adecuados para aplicarse por vía intramamaria porque causarían irritación al tejido.

Por otro lado, el uso de la formulación de meloxicam de la invención introducida en un cuarto de la ubre que sufre de enfermedad inflamatoria, por ejemplo, mastitis, conduce a una disminución de los síntomas de inflamación locales. La formulación de meloxicam exhibe un efecto antiinflamatorio local, conduciendo a una mejora clínica, así como a una reducción de la concentración de los mediadores inflamatorios. Además, la administración intramamaria conduce a una concentración eficaz en el tejido objetivo, que es alcanzada muy rápidamente.

Las conclusiones experimentales descritas en lo sucesivo en este documento proporcionan pruebas claras de un tratamiento prometedor de mastitis en mamíferos por el uso de una cantidad baja de meloxicam en la presente invención.

La invención descrita en este documento será ilustrada por los Ejemplos que siguen varias otras realizaciones y se harán evidentes para la persona experta de la presente memoria descriptiva. Sin embargo, se indica expresamente que los Ejemplos y la descripción pretenden ser únicamente una ilustración y no deberían ser considerados como restricción de la invención.

Ejemplos

En los Ejemplos siguientes 1 a 3 se prepararon formulaciones de acuerdo con la invención para uso intramamario (conforme a las exigencias de Ph. Eur.) que contenían meloxicam o sal de meloxicam en un sistema acuoso o aceitoso. Las formulaciones son catalogadas en las tablas siguientes 1 a 3.

Los otros Ejemplos 4 y 5 describen los estudios que han sido llevados a cabo para mostrar la tolerancia del tejido local y la eficacia de las formulaciones de la presente invención.

Ejemplo 1:

La formulación 1 de la invención fue preparada en forma de una solución inyectable.

Tabla 1

Ingrediente	g/100 ml
Meloxicam	0,500
Meglumina	0,3125
Glucofurool	10,000
Poloxamer 188	5,000
Etanol	15,000
Cloruro de sodio	0,600
Glicina	0,500
Hidróxido de sodio	c.s. para dar un pH de 8,7
Agua para inyección	Hasta 100 ml

Ejemplo 2:

La formulación 2 de la invención fue preparada en forma de una solución inyectable.

Tabla 2

Ingrediente	g/100 ml
Meloxicam	0,500
Meglumina	0,3125
Glucofurool	10,000
Poloxamer 188	5,000
Carboximetilcelulosa de Sodio	5,000
Etanol	15,000
Cloruro de sodio	0,600
Glicina	0,500
Hidróxido de sodio	c.s. para dar un pH de 8,7
Agua para inyección	Hasta 100 ml

Ejemplo 3:

La formulación 3 de la invención fue preparada en forma de una suspensión aceitosa.

Tabla 3

Ingrediente	g/100 ml
Meloxicam	2,000
Monoestearato de aluminio	2,000
Tocoferol Alfa	0,050
Aceite de Sésamo	Hasta 100 ml

Ejemplo 4:**- Estudio de la tolerancia en tejido local-**

Fue llevado a cabo en 1983 un estudio que investigaba la tolerancia de meloxicam en la glándula mamaria de vacas lecheras (Ziv G., 1983, Udder irritation studies with compound UH-AC 62 XX in cows, Informe Interno de Boehringer Ingelheim GmbH, no publicado hasta ahora). En general, fueron incluidas 12 vacas en el estudio: 8 vacas lecheras con ubres normales, es decir, sin ningún patógeno, fueron aisladas; el recuento de células somáticas (RCS) fue de menos de 500000 células/ml de leche y 4 vacas con al menos un cuarto de ubre que secretaba leche con más de 750000 células/ml de leche.

El meloxicam fue disuelto en aceite de cacahuete y en un volumen de 10 ml, que contenía 10 mg de meloxicam y fue infundido en la ubre. Los dos cuartos del lado izquierdo fueron tratados con meloxicam, mientras que los cuartos del lado derecho fueron infundidos con 10 ml de aceite de cacahuete (control). En 8 vacas (4 vacas con secreción de ubre normal y 4 vacas con un recuento de células somáticas mayor) el tratamiento fue administrado una vez, en otras 4 vacas (secreción de ubre normal) el tratamiento fue repetido después de 24 horas. Se encontró una subida transitoria, suave de RCS después de los tratamientos individuales y repetidos, pero el recuento de células somáticas nunca excedió los 500000 RCS/ml en los cuartos normales y

disminuyó a los niveles de pretratamiento durante 2 ó 3 días después del tratamiento. En general, el tratamiento con meloxicam causó sólo ligeramente un RCS más alto comparado con los cuartos control. En los cuartos inflamados transitorios, el RCS permanece alto después de la infusión de aceite de cacahuete o meloxicam. Un aumento del RCS indica una pobre tolerancia local.

Por lo tanto, el meloxicam no causó ninguna irritación de los tejidos en los cuartos normales y transitorios inflamados cuando se administró por vía intramamaria en una dosis de 10 mg de meloxicam por cuarto.

Ejemplo 5:

- Eficacia y determinación de la dosis-

Diseño del estudio y métodos

Un estudio ciego *in vivo* con un diseño de grupos paralelos fue llevado a cabo en el año 2003. El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Experimentalmente, se indujo mastitis clínica en 20 vacas lecheras por infusión intramamaria del lipopolisacárido de la endotoxina 026:B6 de *E. coli* en un cuarto trasero. 2 horas después de la exposición a endotoxina, los cuartos de la ubre expuestos fueron tratados con administración local de meloxicam en una formulación experimental. Las vacas fueron asignadas a 4 grupos de tratamiento, cada uno con 5 vacas: no tratadas, 10 mg de meloxicam, 30 mg de meloxicam, 50 mg de meloxicam por cuarto de ubre expuesto a endotoxina.

Los animales fueron examinados clínicamente antes de la exposición a la endotoxina y a las 2 h (antes del tratamiento), 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h, 34 h, 48 h, 72 h, 7 días, y 14 días después de la exposición a la endotoxina.

El tamaño del cuarto de la ubre expuesto fue documentado usando la lista siguiente:

- 0 Normal
- 1- Aumento leve hasta del 20%
- 2 Aumento del 20-50%
- 3 Aumento de más del 50%

Fueron examinadas por auscultación en la fosa paralumbar izquierda las contracciones ruminales durante un período de 2 minutos. En condiciones dolorosas de cualquier clase, la frecuencia de las contracciones ruminales en rumiantes tiende a disminuir.

Las muestras de leche para el análisis de tromboxano B2 (TBX) - un mediador relevante de la inflamación - fueron tomadas del cuarto expuesto a la endotoxina antes de la exposición a la endotoxina y a las 2 h (antes del tratamiento), 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, y 24 h después de la exposición a la endotoxina.

El recuento de las células somáticas (RCS) de la leche fue medido antes de la exposición a la endotoxina y a las 10 h, 24 h, 34 h, 48 h, 72 h, 7 días, y 14 días después de la exposición.

Resultados

2 h después de la exposición a la endotoxina, las vacas desarrollaron síntomas sistémicos y locales de mastitis. Las vacas mostraron un comportamiento desequilibrado general, aumentó la velocidad respiratoria, aumentó la temperatura rectal, y disminuyó la frecuencia de las contracciones ruminales. Los síntomas locales eran hinchazón, dolor y cambiaron la secreción en los cuartos de la ubre expuesta. Estos síntomas eran más severos 4-6 horas después de la exposición a la endotoxina. A partir de entonces, disminuyeron durante las 24 horas después de la exposición a la endotoxina.

El tamaño de los cuartos de la ubre expuesta a la endotoxina durante las 24 h después de la exposición se muestra en la figura 1.

Nota: En todos los gráficos se muestran la media $\pm$ intervalos de confianza del 95% por grupo de tratamiento. Las flechas indican el tratamiento con meloxicam 2 h inmediatamente después del examen.

Antes de la exposición a la endotoxina, a las 0 h, todos los cuartos de la ubre tenían una puntuación de 0. A las 2 h - antes del tratamiento - los cuartos de la ubre mostraron aumentos relevantes de tamaño. Había una tendencia clara de que los cuartos de la ubre no tratados eran más grandes durante la 24 h después de la exposición. Para ilustrar la importancia de esta diferencia, fueron comparadas las puntuaciones medias de los grupos no tratados y tratados con 30 mg de meloxicam en 10 h como ejemplo. La media $\pm$ desviación típica (DT) en el grupo no tratado era de $2,2 \pm 0,84$, mientras que en el grupo tratado con 30 mg de meloxicam era de $1,2 \pm 0,44$. Así, la diferencia estandarizada - diferencia de las medias dividido por la DT fue de 1,2 cuando se calcula con la DT más grande. (grupo no tratado) como el peor escenario para el caso. De acuerdo con la evaluación de Cohen de las diferencias estandarizadas, una diferencia estandarizada $> 0,8$ es considerada como grande.

La frecuencia de las contracciones ruminales disminuyó en todos los grupos de tratamiento después de la exposición con un mínimo entre 2 y 6 h (véase la figura 2: Concentraciones ruminales en 2 minutos). La frecuencia de las contracciones ruminales tendió a aumentar antes en las vacas tratadas con meloxicam. A las 24 h, la media $\pm$ DT en el grupo no tratado era de $2,4 \pm 1,14$, en el grupo tratado con 30 mg de meloxicam fue de $3,4 \pm 0,55$. Por lo tanto, la diferencia estandarizada calculada con la DT más grande (grupo no tratado) fue de 0,9. Esto indica una diferencia grande de acuerdo con Cohen (véase anterior).

Las concentraciones de TBX en la leche de los cuartos expuestos fueron bajas antes de la exposición. Después de la exposición, fue observada una subida grande de la concentración de TBX (véase la figura 3: concentraciones de Tromboxano B₂ en leche de los cuartos de ubre expuestos a la endotoxina). El límite inferior de detección fue de 0,3 ng/ml, el límite superior de 4 ng/ml. Los valores más allá de estos límites fueron puestos en 0,3 y 4 ng/ml, respectivamente. Las concentraciones de TBX en los cuartos tratados alcanzaron concentraciones máximas más bajas que los cuartos no tratados. Además, había una tendencia de una disminución más rápida en la concentración de TBX. Las diferencias entre los cuartos no tratados y tratados con meloxicam son claramente relevantes. A las 6 h después de la exposición, el tiempo con el pico de la concentración de TBX máxima, los intervalos de confianza de 95% de los cuartos no tratados y tratados con 30 mg de meloxicam no traslapaban, indicando una diferencia estadísticamente significativa.

Los exámenes clínicos y los RCS no revelaron ningún signo de pobre tolerancia local del tratamiento de meloxicam en las dos semanas después del tratamiento.

Conclusión

Un tratamiento con meloxicam por vía intramamaria en el intervalo de dosis de 10-50 mg por cuarto de ubre afectada redujo la inflamación local y el dolor en mastitis bovina inducida por endotoxina. La tolerancia local y sistémica fue buena.

55

Reivindicaciones

1. Uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento intramamario de enfermedades inflamatorias en mamíferos.

2. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar una composición médica veterinaria para tratamiento intramamario de mastitis.

3. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la cantidad de meloxicam o sal de meloxicam es de 1 a 50 mg por aplicación.

4. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, caracterizada porque el vehículo se selecciona de agua y/o aceite.

5. Uso de una formulación de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizada porque está en la forma de una solución acuosa, hidrogel, emulsión o suspensión.

6. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 5, caracterizada porque la sal de meloxicam es una sal de sodio, potasio, amonio o meglumina.

7. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, caracterizada porque contiene uno o varios aditivos seleccionados del grupo que consiste en tampones, solubilizadores, agentes gelificantes, potenciadores de la viscosidad, conservantes, aceites, antioxidantes, emulsionantes, agentes formadores de espuma, agentes isotónicos, un gas propulsor y/o espesadores.

8. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 7 caracterizada porque la formulación acuosa tiene un valor de pH de 8,0 a 10.

56

9. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 8 caracterizada porque contiene o esencialmente consiste en meloxicam, meglumina, un polietilenglicol, un copolímero de polioxietileno y polioxipropileno, etanol, glicina, agua y opcionalmente hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y/o disodio EDTA.

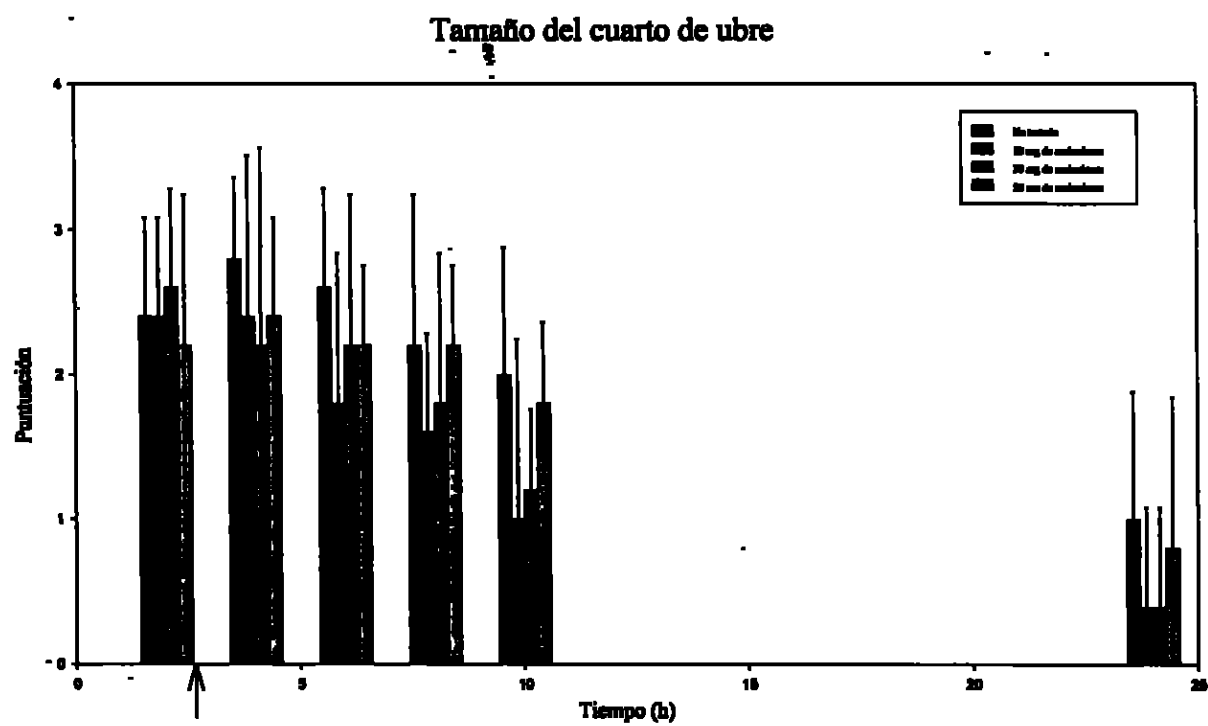
10. Uso de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 9 caracterizada porque contiene o esencialmente consiste en meloxicam, uno o varios aceites, uno o varios antioxidantes y opcionalmente uno o varios espesadores.

57

Resumen**USO DE FORMULACIONES DE MELOXICAM EN MEDICINA VETERINARIA**

La invención se refiere al uso de una formulación que contiene meloxicam o una sal de meloxicam farmacológicamente aceptable de una base orgánica o inorgánica, uno o varios vehículos y uno o varios aditivos adecuados para preparar una composición médica veterinaria para el tratamiento intramamario de enfermedades inflamatorias en mamíferos, particularmente mastitis. La administración intramamaria conduce a una concentración eficaz en el tejido objetivo, que es alcanzada muy rápidamente.

58

Figuras**Figura 1**

Contracciones ruminales

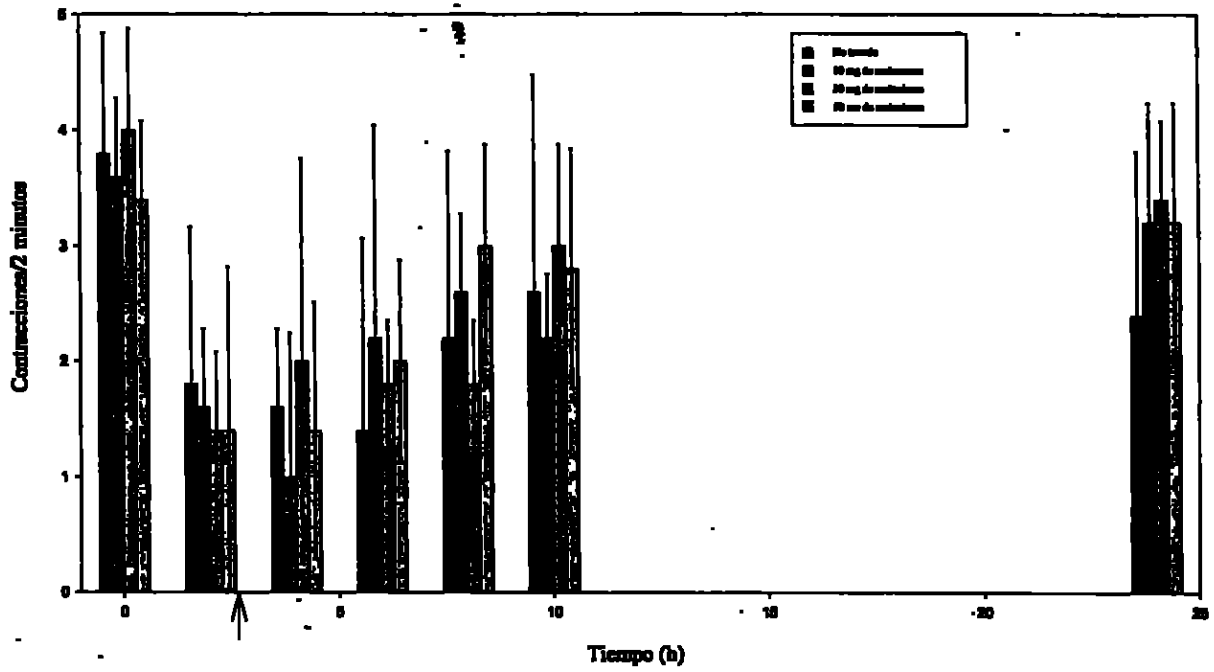


Figura 2

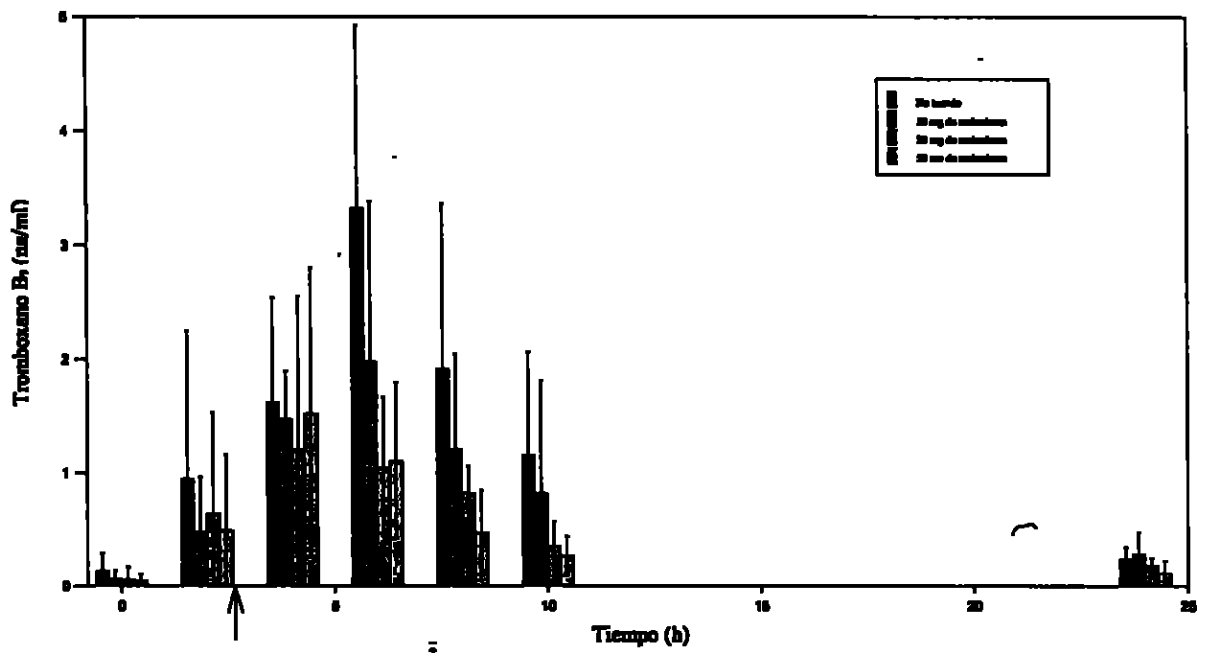
Tromboxano B₂ en leche

Figura 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/004344

61

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/54 A61P31/00

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)
 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)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2005/002542 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD; COOPER, EUGENE, R; RYDE, TUULA; PRUITT,) 13 January 2005 (2005-01-13) page 10, line 21 - page 36, lines 13-21; claim 1	1,2,4,5,7,10
X	WO 03/049733 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH; HENKE, STEFAN; FOLGER, MARTIN, AN) 19 June 2003 (2003-06-19) page 6, line 13; claims 1,2,10,11,12,4	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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- "O" document relating 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2005

Date of mailing of the international search report

11/08/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplatz 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 822 rlx,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/004344

62

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HIRSCH ET AL: "Investigation on the efficacy of meloxicam in sows with mastitis-metritis-agalactia syndrome" J.VET.PHARMACOL.THERAP., vol. 26, 2003, - 2003 pages 355-360, XP002338045 abstract	1-10
X	US 6 187 800 B1 (SURI BRUNO ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) column 3, lines 16,17; claims 1,4	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004344

63

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005002542 A	13-01-2005	US 2004229038 A1 WO 2005002542 A2	18-11-2004 13-01-2005
WO 03049733 A	19-06-2003	DE 10161077 A1 AU 2002361035 A1 CA 2469588 A1 WO 03049733 A1 EP 1455782 A1 JP 2005511720 T US 2003119825 A1	18-06-2003 23-06-2003 19-06-2003 19-06-2003 15-09-2004 28-04-2005 26-06-2003
US 6187800 B1	13-02-2001	AT 215378 T AU 720243 B2 AU 3341097 A BR 9709812 A CA 2251779 A1 CN 1222081 A ,C DE 69711661 D1 DE 69711661 T2 DK 934075 T3 WO 9748408 A2 EP 0934075 A2 ES 2175425 T3 JP 2000513348 T PT 934075 T	15-04-2002 25-05-2000 07-01-1998 10-08-1999 24-12-1997 07-07-1999 08-05-2002 17-10-2002 10-06-2002 24-12-1997 11-08-1999 16-11-2002 10-10-2000 30-08-2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-109728- UN000-0000
Fes: 2006-10-27 17:47:27 Dep. 2000 MUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYH
Eve: 376 FASENACIONALI
Adi 411 PRESENTACION Fes: 02' 56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 00,360
FECHA : OCTUBRE 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368283	18/10/2006	44,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ido 04484-891-008-8

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la Invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B

Firma Responsable

Fecha 27-OCT-6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia