



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-58595

54. TÍTULO

Estabilización.
(ESTABILIZACIÓN) DE ESTERES DE GLUCOCORTICOIDES
CON ACIDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K47/12. // A61K31/56.
A61Ps/46

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

08/06/2007

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058595- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:21:09

Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 44

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: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: 51368 Leverkusen,
AlemaniaDomicilio: Leverkusen,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Dirk MERTIN**
Oskar-Erbslöh Strasse 7,
40764 Langenfeld,
Alemania3. **Georg SCHULTE**,
Egenstrasse. 64,
42113 Wuppertal,
Alemania5. **Ernst BÖTTCHER**
Wiesenweg 2,
50859 Köln,
Alemania2. **Iris HEEP**
Grüther Weg 7a,
50859 Köln,
Alemania4. **Ulrike UMGELDER**
Lucasstrasse 46,
51379 Leverkusen
Alemania6. **Gert DAUBE**
Eschenweg 12,
51766 Engelskirchen,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012977Fecha: 3 de diciembre de 2005Publicación Internacional No. WO 2006/061155 A3Fecha: 15 de junio de 2006

6

Título (54)**ESTABILIZACION DE ESTERES DE GLUCOCORTICOIDES**
CON ACIDOSA61PS/46

7

Clasificación Internacional (51) A61K 047/012 // A61K31/56. // A61P29/00

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE
DE
DE

(32) Fecha

9 de diciembre de 2004
17 de noviembre de 2005
17 de noviembre de 2005

(31) Número de Solicitud

102004059220.9
102005055385.0
102005055386.9

9

Comprobante de pago No.: 07-42,923**Fecha:** 29 de mayo de 2007

10

An x s:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.

☐

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. (Résumen, 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

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/061155 A3**

Descripción:

Páginas 7 en el idioma original

Páginas 11 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

1. ☒ **Forma PCT/IB/306. Notificación de un cambio, adición de los inventores**

Gert DAUBE y Ernst BÖTTCHER

2. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

4 4

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

14033
J1348

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise, will suffice. The exercise of the representation by any of the third alternates in their turn shall not prejudice the principal or the first or second alternates. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

o concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, marcas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

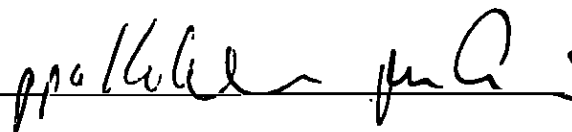
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

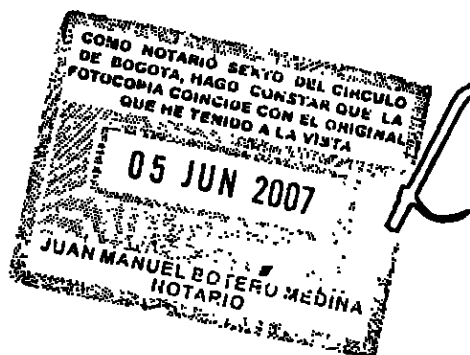
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature





NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

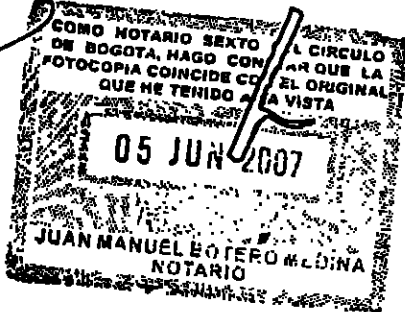
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) . (Country)
Leverkuser., Germany

On (Date) 6. July 2005



[Handwritten signature]



URNr. 1085/2005

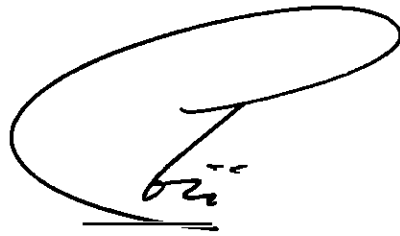
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

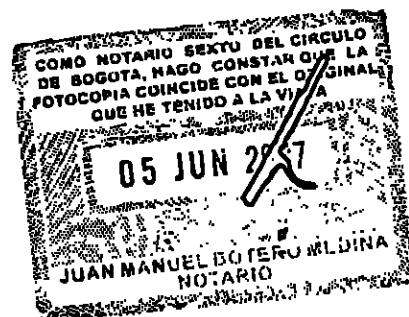
- bekannt -.

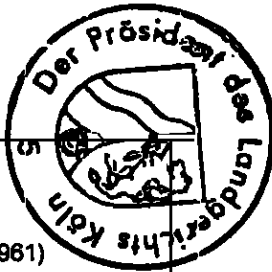
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Hage} des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

7. durch den Vizpräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



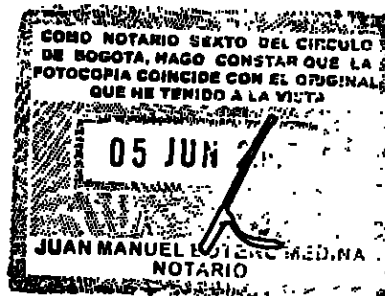
Kostenberechnung

§§ 121, 124 KostO.

Wert: EUR 100,-

Geb. § 121, 40 (1)	EUR 10,-
Geb. § 124	EUR 10,-
<i>geb. 5150</i>	<i>geb. 13,-</i>
Umsatzsteuer	<i>geb. 53,-</i>
§ 151a, 16	% EUR 5,-
	Zus. EUR 38,-

gez.: Striewski, Notar

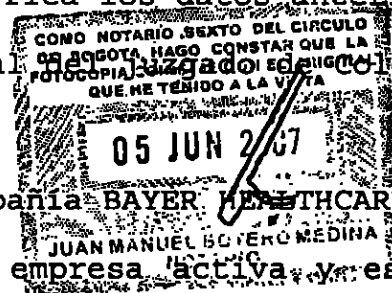


8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial de la ciudad de Bogotá, Sección B 49894...



El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado Noguera
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
COLO - ESPAÑA
Dec. 541. Febrero 27 1976

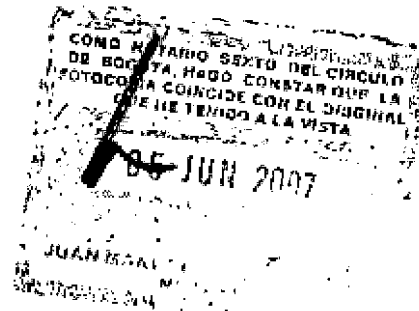
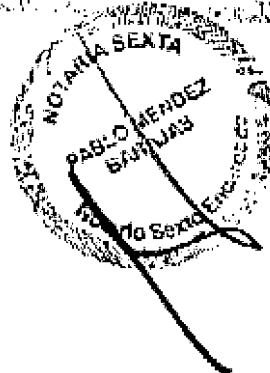
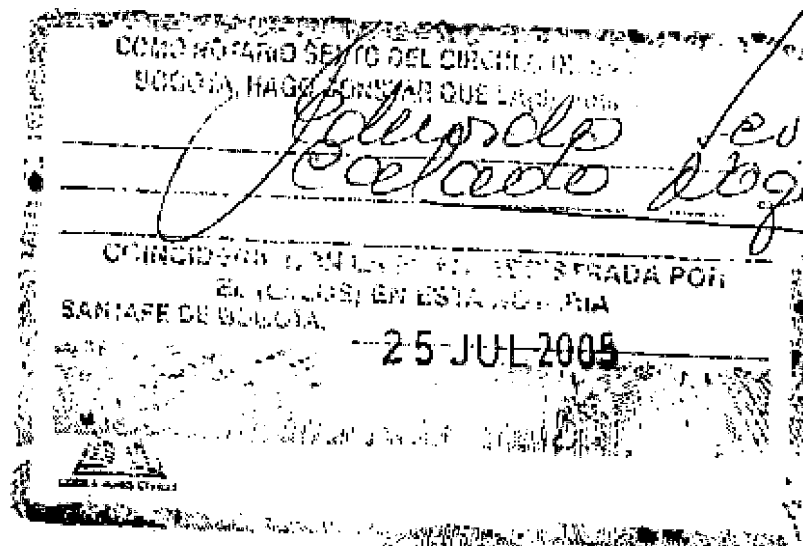
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176 Calado
Edgardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPERNA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

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

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

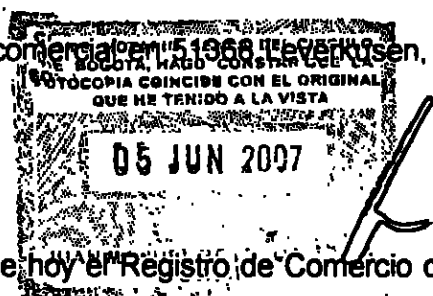
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

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

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Fdo.: firma ilegible

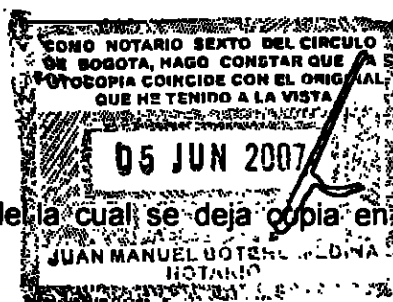
Caliebe

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski



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

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA OFICIAL
Liz Arriaga de Herber
Resolución No.599 Misjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

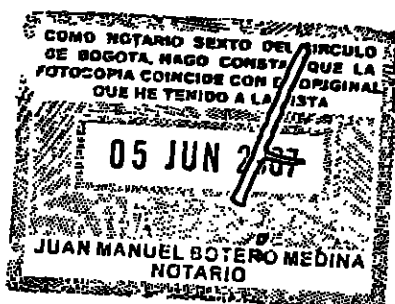
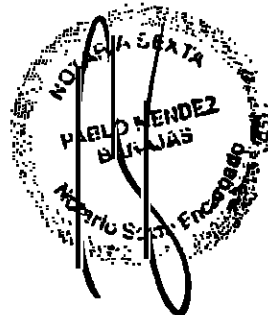
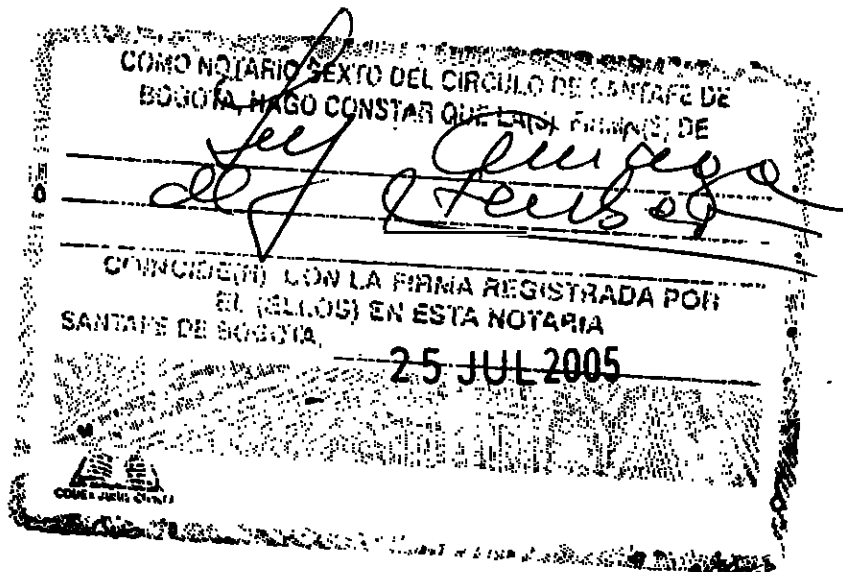
137175

Loz Ameg
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

LOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juni 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/061155 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 47/12 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012977

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CY, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Dezember 2005 (03.12.2005)

(25) Elnachungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004059220.9
9. Dezember 2004 (09.12.2004) DE
102005055386.9
17. November 2005 (17.11.2005) DE
102005055385.0
17. November 2005 (17.11.2005) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MERTIN, Dirk
[DE/DE]; Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764 Langenfeld (DE).
HEEP, Iris [DE/DE]; Grüner Weg 7a, 50859 Köln (DE).
SCHULTE, Georg [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wop-
pertal (DE). UMGELDER, Ulrike [DE/DE]; Lucasstr.
46, 51379 Leverkusen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 31. August 2006

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: STABILISATION OF GLUCOCORTICOID ESTERS WITH ACIDS

(54) Bezeichnung: STABILISIERUNG VON GLUCOCORTICOIDESTERN MIT SÄUREN

(57) Abstract: The invention relates to non-aqueous pharmaceutical preparations, containing a glucocorticoid ester and an acid,
and to the stabilisation of glucocorticoid esters in said preparations by means of acids.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft nicht-wässrige pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend einen Glucocorticoi-
dester und eine Säure sowie die Stabilisierung von Glucocorticoideestern in solchen Zubereitungen durch Säuren.

WO 2006/061155 A3

Stabilisierung von Glucocorticoidestern mit Säuren

Die Erfindung betrifft nicht-wässrige pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend einen Glucocorticoidester und eine Säure sowie die Stabilisierung von Glucocorticoidestern in solchen Zubereitungen durch Säuren.

- 5 Seitdem Glucocorticoide synthetisch darstellbar sind, werden sie zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Bei langfristiger systemischer Gabe kommt es jedoch häufig aufgrund des ansteigenden Corticoid-Blutspiegels zur Entwicklung des sog. Cushing-Syndroms mit Vollmondgesicht, Steroidakne, Stammfettsucht, Plethora, Hautstreifen (Striae rubrae), arterielle Hypertonie, allgemeine Leistungsschwäche, endokrines Psychosyndrom,
- 10 Osteoporose, Diabetes mellitus, Impotenz, Oligo- bis Amenorrhö, Hypertrichose und Hirsutismus. Daneben ist die Gefahr von Infektionen sowie das Aufflammen latenter Infekte erhöht, Magengeschwüre können aktiviert werden, und die Wundheilung ist verzögert. Wegen der katabolen Wirkung sind Atrophien von Muskulatur, Haut und Fettgewebe möglich. Das Thromboserisiko ist erhöht.
- 15 Um die systemische Belastung mit Glucocorticoiden gering zu halten, versucht man, durch topische Applikation den Wirkstoff unmittelbar an den Ort der Erkrankung zu bringen. Hierbei ist nur ca. 1 – 10% der applizierten Dosis systemisch verfügbar. Entzündungen der Haut werden in der Regel durch lokale Anwendung von halbfesten (Salben, Cremes, Gele) oder flüssigen Arzneiformen (Suspensionen, Emulsionen, Lösungen) behandelt, in denen ein Glucocorticoid gelöst oder
- 20 dispergiert ist.

Neben Glucocorticoiden sind auch Glucocorticoidester bekannt.

- Eine Veresterung der Hydroxylgruppen an C17 und/oder C21 erhöht die Wirkstärke der Glucocorticoide. Die höhere Lipophilie führt zu einer besseren Penetration in die Zellen. Gleichzeitig wird die Anreicherung in der Haut verbessert. So zählt beispielsweise Hydrocortison zu den schwachen,
- 25 Hydrocortison-17-butyrate hingegen zu den starken Glucocorticoiden. Ähnliche Effekte sind bei den Glucocorticoiden Dexamethason - Dexamethason-21-acetat und Betamethason - Betamethason-17-valerat zu erwarten.

- Glucocorticoidester sind jedoch mehr oder minder hydrolyseempfindlich, wodurch sie in die entsprechenden weniger aktiven, nicht-veresterten Corticoide übergehen. Diese Hydrolyse findet naturgemäß insbesondere in den o.g. topischen Arzneiformen statt, wenn sie wässrig formuliert werden. Aber auch in wasserfreien Formulierungen kann man die Hydrolyse aufgrund von Feuchtig-
- 30

keitsaufnahme aus der Umgebung nicht vollständig ausschließen. Die Verwendung von wasserdampfdichten Packmitteln scheitert oft an ästhetischen oder wirtschaftlichen Gesichtspunkten.

Es ist jedoch möglich, die Corticoidester durch eine Einstellung des pH-Wertes in den leicht sauren Bereich zu stabilisieren. Die Hydrolyse ist dort gegenüber dem stärker sauren und neutral-basischen pH-Bereich vermindert (Anderson BD et al, Strategies in the design of solution-stable, water-soluble prodrugs I: a physical-organic approach to pro-moiety selection of 21-esters of corticosteroids, J. Pharm. Sci. 74(4), 365-374, 1985; Gonzalo-Lumbreras R et al., High-performance liquid chromatographic separation of corticoid alcohols and their derivatives: a hydrolysis study including application to pharmaceuticals, J. Chromatogr. Sci. 35(9), 439-445, 1997).

10 Auch Pulvermischungen, die Corticoidester enthalten; wurden durch Zusatz organischer Säuren stabilisiert (Teijin Ltd., Powdery pharmaceuticals, for treatment of oral cavity disorders, containing steroidal inflammation inhibitors and organic acids stabilizers, JP60028923; Teijin Ltd., Powder compositions containing beclomethasone dipropionate for nasal mucous membrane application, JP60032714). Die beschriebenen Pulverformulierungen enthalten erhebliche Mengen Wasser, welches über die weiteren Hilfsstoffe (z.B. Celluloseether) eingebracht wird. Darüber hinaus
15 kann weiteres Wasser aus der Feuchtigkeit der Umgebungsluft aufgenommen werden. Es ist somit zu vermuten, dass sich durch den Säurezusatz der pH-Wert in der Wasserschicht, welche dann auf den Pulverpartikeln haftet, verschiebt und dadurch die Corticoidester stabilisiert werden.

Eine Verschiebung des pH-Wertes durch den Zusatz organischer oder anorganischer Säuren ist
20 jedoch naturgemäß nur im Falle vorgenannter wässriger bzw. wasserhaltiger Zubereitungen möglich. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass der Zusatz von Säuren zu nicht-wässrigen Lösungs- oder Dispergiernedien ebenfalls die Glucocorticoidester gegen Hydrolyse stabilisieren können, obwohl die Säuren in diesen Lösungs- oder Dispergiernedien nicht dissoziieren können.

Die Erfindung betrifft daher nicht-wässrige, fluide pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend
25 mindestens einen Glucocorticoidester und mindestens eine Säure.

Glucocorticoidester sind üblicherweise Ester der Glucocorticoide mit organischen Säuren, wie z.B. Carbonsäuren oder Kohlensäureverbindungen. Vorzugsweise ist die Hydroxylgruppe an C17 oder C21 des Corticoids verestert, auch die Veresterung beider Hydroxylgruppen ist möglich. Die Säurekomponente des Esters leitet sich z.B. ab von gesättigten aliphatischen Carbonsäuren mit bis zu
30 10, bevorzugt bis zu 8, besonders bevorzugt bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele für solche Ester seien genannt: Acetate, Propionate, Butyrate, Valerate, Hexanoate, Pivalate. Aceponat bezeichnet einen gemischten Propionat-Acetat-Diester, Butepirat bezeichnet einen gemischten Butyrat-Acetat-Diester. Weiterhin kommen Ester in Frage, die sich von heterocyclisch substituierten

Carbonsäuren ableiten, wie z.B. die Furoate. Ebenfalls geeignet sind gemischte Kohlensäureester, die durch Einführen einer Alkoxy-carbonylgruppe, vorzugsweise mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, entstehen; als Beispiel sei die Ethoxycarbonylgruppe genannt.

Beispiele für Glucocorticoidester sind Aclometasonpropionat, Betamethasondipropionat, Beta-
5 methasonvalerat, Clobetasolpropionat, Clobetasonbutyrat, Clotolonhexanoat, Clotolonpiva-
lat, Dexamethasonacetat, Difluortolonvalerat, Difluortolonvalerat, Flumetasonpivalat, Fluor-
tolonhexanoat, Fluortolonpivalat, Fluprednidenacetat, Fluticasonpropionat, Hydrocortisonbuty-
rat, Hydrocortisonaceponat, Hydrocortisonacetat, Hydrocortisonbutepirat, Methylprednisolonace-
ponat, Mometasonfuroat, Prednicarbat und Prednisolonacetat.

10 Unter fluiden Zubereitungen sollen hier flüssige Zubereitungen, wie Lösungen, Suspensionen, Emulsionen etc. verstanden werden, die im Falle höherer Viskositäten auch halb feste Konsistenz haben können (z.B. Salben, Cremes, Gele etc.).

Die nicht-wässrigen Zubereitungen enthalten eine Grundlage aus organischen Lösungs- bzw. Dispergiermitteln. Auch eine nicht-wässrige Zubereitung im Sinne dieser Erfindung kann bis zu
15 1% (M/V), bevorzugt bis zu 0,5 % (M/V) Wasser enthalten, z.B. wenn die Einsatzstoffe ihrerseits geringe Mengen Wasser enthalten. („% (M/V)“ bedeutet Masse des betreffenden Stoffes in Gramm pro 100 ml fertiger Zubereitung.)

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können protische oder aprotische Lösungs- oder Dispergiermittel oder Mischungen beider Typen enthalten

20 Als protische Lösungs- oder Dispergiermittel seien genannt:

Ein- oder mehrwertige Alkohole: Beispiele für einwertige Alkohole sind Propanol, Isopropanol, Ethanol, Butanol, Isobutanol, 2-Hexyldecanol, Benzylalkohol, Tetrahydrofurfurylalkohol und Octanol. Beispiele für mehrwertige Alkohole sind Glycerol, Diethylenglykol, Polyethylenglykol und Propylenglykol.

25 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten bevorzugt aprotische Lösungs- oder Dispergiermittel. Insbesondere seien genannt:

Alkane, wie z.B. Hexan, Paraffin und Dioctylcyclohexan

Ketone, wie z.B. Aceton, Ethylmethylketon und Methylisobutylketon

Säureamide, wie z.B. 2-Pyrrolidon und N-Methylpyrrolidon

Mono-, Di- und Triglyceride (Ester aus Fettsäuren und Glycerol), wie z.B. Coco-caprylate/caprate, Glycerylmonolinoleat, Glycerylmonooleat, Glycerylricinoleat, Mittelkettige Triglyceride, Baumwollsaamenöl, Erdnussöl, Mandelöl, Sesamöl, Olivenöl, Sonnenblumenöl, Färberdistelöl, Rapsöl, Glycerolmonostearat, Glyceroldistearat und Sojaöl.

- 5 Ester aus Fettsäuren mit einwertigen Alkoholen, wie z.B. 2-Octyldodecylmyristat, Cetearyl-ethylhexanoat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isostearylisostearat, Octylpalmitat, Octylstearat und Oleylerucat.

Ester aus Fettsäuren und Propylenglykol, wie z.B. Propylenglycolcaprylat/caprat, Propylenglycol-dipelargonat, Propylenglycollaurat und Propylenglycolmonocaprylat.

- 10 Sonstige Fettsäureester wie z.B. Dibutyladipat, Dicaprylylcarbonat, Diethylhexylcarbonat.

Cyclische Carbonate, wie z.B. Propylencarbonat.

Alkoxylierte Alkohole (Ether aus Polyethylenglykol und Alkoholen), wie z.B. Laureth, Ceteth, Ceteareth, Steareth, Diethylenglycolmonoethylether und Dipropylenglycolmonomethylether.

Sonstige Ether, wie z.B. Dicaprylylether und Octyldodecanol.

- 15 Silikonöle, wie z.B. Dimethicon und Cetyldimethicon.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Zubereitungen in denen kein protisches Lösungs- oder Dispergiermittel eingesetzt wird. Die Säuren können in den genannten Lösungsmitteln gelöst oder suspendiert sein. Bevorzugt sind die Säuren in den Lösungsmitteln gelöst.

Als Säuren kommen organische oder anorganische Säuren in Frage.

- 20 Beispiele für anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure, schweflige Säure und Phosphorsäure.

Beispiele für organische Säuren sind gesättigte aliphatische Monocarbonsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Laurylsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure; ein- oder mehrfach ungesättigte aliphatische Monocarbonsäuren mit bis

- 25 zu 18 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Ölsäure oder Sorbinsäure; aliphatische Hydroxycarbonsäuren mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen wie z.B. Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure; Dicarbonsäuren, wie Oxal-, Malon-, Bernstein- oder Adipinsäure; Ketocarbonsäuren, wie z.B. Oxalessigsäure; aromatische Carbonsäuren, wie z.B. Benzoesäure oder Phthalsäure; organische Sulfonsäuren, wie z.B. Methansulfonsäure; cycloaliphatische Carbonsäuren, wie z.B. Ascorbinsäure.

Die Säuren werden vorzugsweise in Konzentrationen von 0,01 bis 10% (M/V), bevorzugt 0,05 bis 5 % (M/V), besonders bevorzugt 0,05 bis 1 % (M/V) eingesetzt.

Die Formulierungen können weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien genannt

- 5 • Konservierungsstoffe wie zum Beispiel Phenole (Kresole, p-Hydroxybenzoesäureester wie Methylparaben, Propylparaben etc.), aliphatische Alkohole (Benzylalkohol, Ethanol, Butanol etc.), quartäre Ammoniumverbindungen (Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid).
- Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfite (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure) Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E und Vitamin-E-TPGS (d-alpha-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Gallussäurederivate (Propyl-, Octyl- und Dodecylgallat).
- 10 • Netzmittel oder Emulgatoren wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylenglykolethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykolether, Alkylphenolpolyethylenglykolether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester, Lecithine und Poloxamere.
- 15 • Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc.
- Als Spreitmittel können unter anderem Hexyldodecanol, Decyloleat, Dibutyladipat, Dimethicon, Glycerylricinoleat, Octyldodecanol, Octylstearat, Propylenglykoldipelargonat und bevorzugt Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat eingesetzt werden.
- 20 • Penetrationsenhancer (oder Permeationsenhancer) verbessern die transdermale Applikation von Arzneimitteln und sind im Prinzip im Stand der Technik bekannt (siehe z.B. Kapitel 6 von Dermatopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001). Als Beispiele seien spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle bzw. deren Copolymerisate mit Polyethern, Fettsäureester (z.B. Ölsäureoleylester), Triglyceride, Fettalkohole sowie Linolen genannt. DMSO, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Dipropylenglykolmonomethylether, Octyldodecanol, Oleylmacrogolglyceride oder Propylenglykollaurat können ebenfalls verwendet werden.
- 25

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt, und zwar insbesondere bei Säugetieren.

30

17

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Straußenvögel. Beispiele für bevorzugte Nutztier sind Rind, Schaf, Schwein und Huhn.

- 5 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Hunde, Katzen, Kaninchen und Nagetiere wie Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Goldhamster.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde, Katzen, Pferde, Kaninchen, Nagetiere wie Goldhamster, Meerschweinchen, Mäuse, des Weiteren: Reptilien, Amphibien und Vögel zur Heim- und Zucht.

- 10 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können grundsätzlich auf alle üblichen Arten verabreicht werden, z. B. parenteral, peroral oder insbesondere topisch (z. B. dermal).

Beispiele**Beispiel 1:**

- 0,05 g Dexamethason-21-acetat, 0,5 g Clotrimazol und X g Säure (s.u.) werden in 931 g Mittelket-
tigen Triglyceriden (Miglyol 812) gelöst. 0,114 g Pradofloxacin-Trihydrat und 1,8 g hochdisperses
5 Siliziumdioxid (Aerosil 200) werden darin unter starkem Rühren verteilt. Die Suspension wird
anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert.

- Beispiel 1a: 0,1 g Sorbinsäure
Beispiel 1b: 0,2 g Sorbinsäure
Beispiel 1c: 0,5 g Sorbinsäure
10 Beispiel 1d: 0,1 g Stearinsäure
Beispiel 1e: 0,2 g Stearinsäure
Beispiel 1f: 0,5 g Stearinsäure
Beispiel 1g: 0,1 g Propionsäure
Beispiel 1h: 0,2 g Propionsäure
15 Beispiel 1i: 0,5 g Propionsäure

Die Stabilität des Dexamethasonacetat wurde durch Einlagerung bei 25°C, 40°C sowie 50°C über
6 Wochen untersucht. Die Abbildung 1 zeigt, dass die Bildung des Abbauproduktes Dexamethason
durch die verwendeten Säuren konzentrationsabhängig reduziert werden konnte.

Beispiel 2:

0,1 g Betamethason-21-valerat und 0,2 g Propionsäure werden in 940 g Propylenglycolcapry-
lat/caprat (Miglyol 840) gelöst. 2,0 g hydrophobes hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil R 974)
werden darin unter starkem Rühren verteilt. Die Suspension wird anschließend mit einem Rotor-
Stator homogenisiert. Es resultiert eine farblose, leicht trübe Flüssigkeit.

Beispiel 3:

0,5 g Hydrocortisonacetat und 0,5 g Stearinsäure werden in 850 g Isopropanol gelöst. Es resultiert
eine farblose, klare Flüssigkeit.

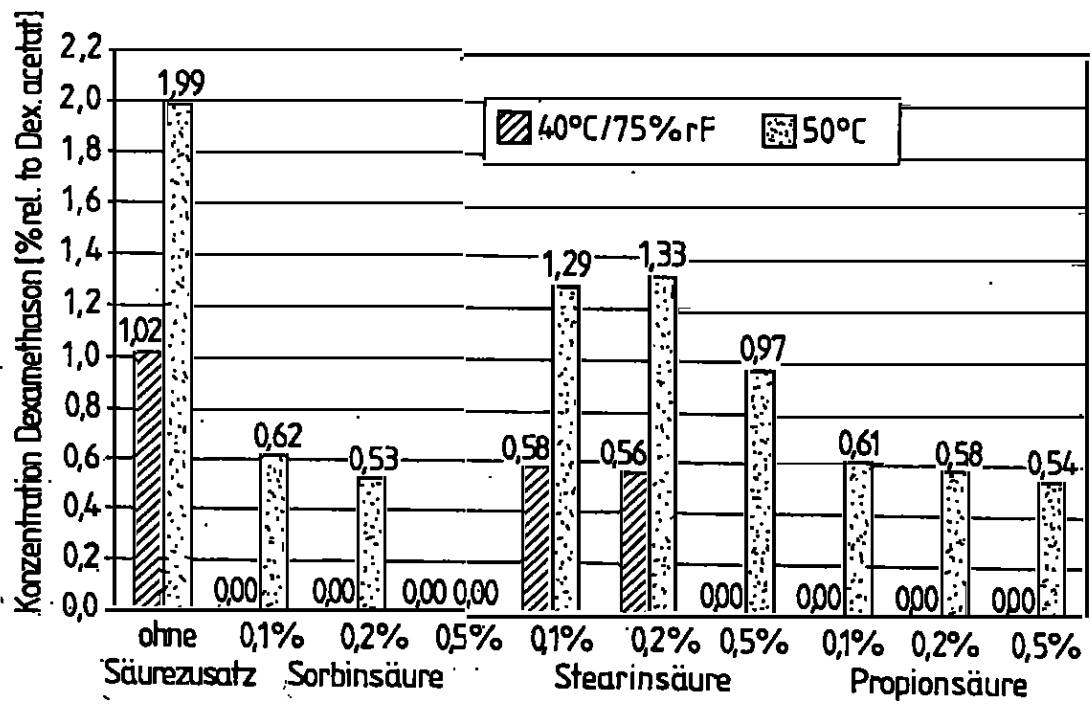
Abbildungen:

Abb. 1: Abbau von Dexamethasonacetat zu Dexamethason in den erfindungsgemäßen Beispielen

30 1a – 1f nach 6 Wochen Lagerung

Patentansprüche

1. Nicht-wässrige fluide pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen Glucocorticoidester und mindestens eine Säure.
2. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, in denen die Säure in einer Konzentration zwischen
5 0,01 und 10% eingesetzt wird.
3. Zubereitungen gemäß den vorstehenden Ansprüchen, in denen als Säure Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Laurylsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Sorbinsäure, Zitronensäure, Oxallessigsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure oder Ascorbinsäure verwendet wird.
- 10 4. Zubereitungen gemäß Anspruch 3, in denen als Säure Sorbinsäure, Stearinsäure oder Propionsäure verwendet wird.
5. Zubereitungen gemäß Anspruch 4, in denen als Säure Sorbinsäure verwendet wird.
6. Zubereitungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, die keine protischen Lösungs- oder Dispergiemittel enthalten.
- 15 7. Zubereitungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, in denen der Glucocorticoidester an C17 oder C21 verestert ist.
8. Zubereitungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, in denen als Glucocorticoidester Dexamethasonacetat oder Betamethasonvalerat verwendet wird.
9. Verwendung von Zubereitungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Anwendung.
- 20 10. Verwendung von Zubereitungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung in der Veterinärmedizin.

Fig. 1

ERSATZBLATT(REGEL 26)

ESTABILIZACIÓN DE ÉSTERES DE GLUCOCORTICOIDES CON ÁCIDOS

La invención se refiere a preparados farmacéuticos no acuosos que contienen un éster de glucocorticoide y un ácido, así como a la estabilización
5 de ésteres de glucocorticoides en dichos preparados mediante ácidos.

Desde que los glucocorticoides son sintetizables sintéticamente, se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en medicina humana y veterinaria. En la toma sistémica a largo plazo, aparece sin embargo frecuentemente, debido al nivel aumentado de corticoides en sangre, el
10 desarrollo del denominado síndrome de Cushing con cara de luna llena, acné esteroideo, obesidad adrenocortical, plétora, estrías cutáneas (striae rubrae), hipertensión arterial, rendimiento general deficiente, psicossíndrome endocrino, osteoporosis, diabetes mellitus, impotencia, oligo- a amenorrea, hipertrichosis e hirsutismo. Además, el peligro de infecciones así como de exacerbadón de
15 infecciones latentes es elevado, pueden activarse úlceras gástricas y se retarda la curación de heridas. Debido al efecto catabólico, son posibles atrofas de musculatura, piel y tejido graso. El riesgo de trombosis es elevado.

Para mantener baja la carga sistémica con glucocorticoides, se intenta llevar el principio activo mediante administración tópica inmediatamente al lugar
20 de la enfermedad. En este sentido, está disponible sistémicamente sólo aprox. un 1 - 10% de la dosis administrada. Las inflamaciones dérmicas se tratan generalmente mediante la aplicación local de presentaciones farmacéuticas semisólidas (pomadas, cremas, geles) o líquidas (suspensiones, emulsiones, disoluciones), en las que se disuelve o dispersa un glucocorticoide.

25 Además de glucocorticoides, son también conocidos los ésteres de glucocorticoides.

Una esterificación de los grupos hidroxilo en C17 y/o C21 eleva la potencia del glucocorticoide. La mayor lipofilia conduce a una mejor penetración en las células. Simultáneamente, se mejora el enriquecimiento en la piel. Así, por ejemplo, la hidrocortisona se cuenta entre los glucocorticoides débiles, por el contrario, el 17-butilato de hidrocortisona entre los fuertes. Han de esperarse efectos similares en los glucocorticoides dexametasona -21-acetato de dexametasona, betametasona - 17-valerato de betametasona.

Sin embargo, los ésteres de glucocorticoides son más o menos sensibles a la hidrólisis, con lo que se transforman en los correspondientes corticoides no esterificados menos activos. Esta hidrólisis tiene lugar naturalmente, particularmente en las presentaciones farmacéuticas tópicas anteriormente citadas, cuando se formulan acuosas. Pero tampoco en formulaciones anhidras puede excluirse completamente la hidrólisis debido a la captación de humedad del entorno. El uso de agentes de envasado impermeables al vapor de agua fracasa a menudo desde el punto de vista estético o económico.

Sin embargo, es posible estabilizar los ésteres de corticosteroides mediante el ajuste del valor de pH en un intervalo ligeramente ácido. La hidrólisis se reduce allí frente a los intervalos de pH fuertemente ácido y básico neutro (Anderson BD et al, "Strategies in the design of solution-stable, water-soluble prodrugs I: a physical-organic approach to pro-moiety selection of 21-esters of corticosteroids", J. Pharm. Sci. 74(4), 365-374, 1985; Gonzalo-Lumbreras R et al., "High-performance liquid Chromatographie Separation of corticoid alcohols and their derivatives: a hydrolysis study including application to pharmaceuticals", J. Chromatogr. Sci. 35(9), 439-445, 1997).

Se han estabilizado también mezclas en polvo que contienen éster de corticosteroide mediante la adición de ácidos orgánicos (Teijin Ltd., "Powdery pharmaceuticals, for treatment of oral cavity disorders, containing steroidal inflammation inhibitors and organic acids stabilizers", documento JP60028923; 5 Teijin Ltd., "Powder compositions containing beclomethasone dipropionate for nasal mucous membrane application", documento JP60032714). Las formulaciones en polvo descritas contienen cantidades considerables de agua que se introducen mediante los coadyuvantes adicionales (por ejemplo éteres de celulosa). Además, puede captarse agua adicional de la humedad del aire 10 ambiental. Por tanto, ha de suponerse que mediante la adición de ácido se desplaza el valor de pH en la capa de agua, que después se adhiere a las partículas de polvo, y se estabilizan así los ésteres de corticoide.

Sin embargo, un desplazamiento del valor de pH mediante la adición de ácidos inorgánicos u orgánicos es posible naturalmente sólo en el caso de los 15 preparados acuosos o que contienen agua anteriormente citados. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que la adición de ácidos a medios de disolución o dispersión no acuosos puede estabilizar igualmente los ésteres de glucocorticoides frente a la hidrólisis, aunque los ácidos no pueden disociarse en estos medios de disolución o dispersión.

20 La invención se refiere por tanto a preparados farmacéuticos fluidos no acuosos que contienen al menos un éster de glucocorticoide y al menos un ácido.

Los ésteres de glucocorticoides son habitualmente ésteres de glucocorticoides con ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos carboxílicos o 25 compuestos de ácido carbónico. Preferiblemente, se esterifica el grupo

hidroxilo en C17 o C21, también es posible la esterificación de ambos grupos hidroxilo. El componente ácido del éster deriva, por ejemplo, de ácidos carboxílicos alifáticos saturados de hasta 10, preferiblemente hasta 8, de forma especialmente preferible hasta 6 átomos de carbono. Como ejemplos de dichos

5 ésteres se citan: acetatos, propionatos, butiratos, valeratos, hexanoatos, pivalatos. Aceponato designa un diéster mixto de propionato-acetato, buteprato designa un diéster mixto de butirato-acetato. Además, se tienen en cuenta ésteres que derivan de ácidos carboxílicos heterocíclicos sustituidos como, por ejemplo, furoatos. Son igualmente adecuados ésteres de ácido carbónico

10 mixtos que se forman mediante la incorporación de un grupo alcóxicarbonilo, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono; se cita como ejemplo el grupo etóxicarbonilo.

Son ejemplos de ésteres de glucocorticoides propionato de aclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona,

15 propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, hexanoato de clocortolona, pivalato de clocortolona, acetato de dexametasona, valerato de diflucortolona, valerato de diflucortolona, pivalato de flumetasona, hexanoato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednidenol, propionato de fluticasona, butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de

20 hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, prednicarbato y acetato de prednisolona.

Por preparados fluidos se deben entender aquí preparados líquidos como disoluciones, suspensiones, emulsiones, etc., que en el caso de mayores viscosidades pueden tener también consistencia semisólida (por ejemplo

25 pomadas, cremas, geles, etc.).

Los preparados no acuosos contienen una base de disolventes o dispersantes orgánicos. También un preparado no acuoso en el sentido de esta invención puede contener hasta 1% (M/V), preferiblemente hasta 0,5 % (M/V) de agua, por ejemplo, si las materias primas contienen a su vez bajas
5 cantidades de agua. ("% (M/V)" significa masa de la sustancia referida en gramos por 100 ml de preparado listo)

Los preparados según la invención pueden contener disolventes o dispersantes próticos o apróticos o mezclas de ambos tipos.

Se citan como disolventes o dispersantes próticos:

10 Alcoholes mono- o polihidroxicos: son ejemplos de alcoholes monohidroxicos propanol, isopropanol, etanol, butanol, isobutanol, 2-hexildecanol, alcohol bencílico, alcohol tetrahydrofurfurílico y octanol. Son ejemplos de alcoholes polihidroxicos glicerol, polietilenglicol y propilenglicol.

Los preparados según la invención contienen preferiblemente
15 disolventes o dispersantes apróticos. Se citan particularmente:

Alcanos como, por ejemplo, hexano, parafina y dioctilciclohexano.

Cetonas como, por ejemplo, etilmetilcetona y metilisobutilcetona.

Amidas de ácido como, por ejemplo, 2-pirrolidona y N-metilpirrolidona.

Mono-, di- y triglicéridos (ésteres de ácidos grasos y glicerol) como, por
20 ejemplo, caprilato/caprato de coco, monolinoleato de glicerilo, monooleato de glicerilo, ricinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena media, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de almendra, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de azafrán, aceite de colza, monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol y aceite de soja.

Ésteres de ácidos grasos con alcoholes monohidroxílicos como, por ejemplo, miristato de 2-octildodecilo, hexanoato de ceteariletilo, cocoato de decilo, oleato de decilo, oleato de etilo, palmitato de isocetilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isoestearilo, palmitato de octilo, 5 estearato de octilo y erucato de oleilo.

Ésteres de ácidos grasos y propilenglicol como, por ejemplo, caprilato/caprato de propilenglicol, diperlargonato de propilenglicol, laurato de propilenglicol y monocaprilato de propilenglicol.

Otros ésteres de ácidos grasos como, por ejemplo, adipato de dibutilo, 10 carbonato de dicaprililo, carbonato de dietilhexilo.

Carbonatos cíclicos como, por ejemplo, carbonato de propileno.

Alcoholes alcoxilados (éteres de polietilenglicol y alcoholes) como, por ejemplo, laureth, ceteth, cetareth, esteareth, dietilenglicolmonoetiléter y dipropilenglicolmonometiléter.

15 Otros éteres como, por ejemplo, dicaprililéter y octildodecanol.

Aceites de silicona como, por ejemplo, dimeticona y cetildimeticona.

Se prefieren especialmente preparados según la invención en los que no se utiliza ningún disolvente ni dispersante prótico. Los ácidos pueden disolverse o suspenderse en los disolventes citados. Se prefiere disolver los 20 ácidos en los disolventes.

Como ácidos se tienen cuenta ácidos orgánicos o inorgánicos.

Son ejemplos de ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso y ácido fosfórico.

Son ejemplos de ácidos orgánicos ácidos monocarboxílicos alifáticos 25 saturados de hasta 18 átomos de carbono como, por ejemplo, ácido fórmico,

27

ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido laúrico, ácido palmítico, ácido esteárico; ácidos monocarboxílicos alifáticos insaturados una o varias veces de hasta 18 átomos de carbono como, por ejemplo, ácido oleico o ácido sórbico; ácidos hidrocarboxílicos alifáticos de hasta 10 átomos de carbono como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico; ácidos dicarboxílicos como ácido oxálico, malónico, succínico o adípico; ácidos cetocarboxílicos como, por ejemplo, ácido oxalacético; ácidos carboxílicos aromáticos como, por ejemplo, ácido benzoico o ácido ftálico; ácidos sulfónicos orgánicos como, por ejemplo, ácido metanosulfónico; ácidos carboxílicos cicloalifáticos como, por ejemplo, ácido ascórbico.

Los ácidos se utiliza preferiblemente a concentraciones de 0,01 a 10% (M/V), preferiblemente de 0,05 a 5 % (M/V), de forma especialmente preferida de 0,05 a 1 % (M/V).

Las formulaciones pueden contener aditivos y coadyuvantes farmacéuticamente tolerables habituales adicionales. Se citan como ejemplos

- Conservantes como, por ejemplo, fenoles (cresoles, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico como metilparabeno, propilparabeno, etc.), alcoholes alifáticos (alcohol bencílico, etanol, butanol, etc.), compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio).
- Antioxidantes como, por ejemplo, sulfitos (sulfito de sodio, metabisulfito de sodio), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico), fenoles (tocoferoles, como también vitamina E y vitamina E-TPGS (1000-succinato de (d-alfa-tocoferilpolietilenglicol), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, derivados de ácido gálico (galato de propilo, octilo y dodecilo).

- Humectantes o emulsionantes como, por ejemplo, sales de ácidos grasos, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencenosulfonatos lineales, alquilpolietilenglicoletersulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, alquilpoliglicósidos, *N*-metilglucamidas de ácidos grasos, polisorbatos, ésteres de ácido graso de sorbitán, lecitinas y poloxámeros.
- Colorantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, óxidos de hierro, carotinoides, etc.
- Como agente extensor pueden utilizarse entre otros hexildodecanol, oleato de decilo, adipato de dibutilo, dimeticona, ricinoleato de glicerilo, octildodecanol, estearato de octilo, dipelargonato de propilenglicol y preferiblemente miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo.
- Los potenciadores de la penetración (o potenciadores de la permeación) mejoran la administración transdérmica de medicamentos y son conocidos en principio en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el capítulo 6 de "Dermatopharmazie", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001). Como ejemplos, se citan aceites extensores como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona o sus copolimerizados con poliéteres, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo éster oleílico de ácido oleico), triglicéridos, alcoholes grasos, así como linoles. Pueden usarse igualmente DMSO, *N*-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, dipropilenglicolmonometiléter, octildodecanol, macrogolglicéridos de oleilo o laurato de propilenglicol.

Los medicamentos según la invención son adecuados en general para aplicación en hombres y animales. Se prefieren utilizar en la tenencia y cría de

animales útiles, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas, a saber, particularmente en mamíferos.

A los animales útiles y de cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, así como aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y avestruces. Son ejemplos de animales útiles preferidos vacas, ovejas, cerdos y gallinas.

Pertenecen a los animales de laboratorio y ensayo perros, gatos, conejos y roedores como ratones, ratas, conejillos de indias y hámsteres dorados.

Pertenecen a las mascotas perros, gatos, caballos, conejos, roedores como hámsteres dorados, conejillos de indias, ratones y además reptiles, anfibios y aves para tenencia doméstica y en zoológico.

Los preparados según la invención pueden administrarse básicamente por todas las técnicas habituales, por ejemplo, por vía parenteral, oral o particularmente tópica (por ejemplo, dérmica).

Ejemplos

Ejemplo 1:

Se disuelven 0,05 g de 21-acetato de dexametasona, 0,5 g de clotrimazol y X g de ácido (véase a cont.) en 931 g de triglicéridos de cadena media (Miglyol 812). Se reparten en ello 0,114 g de pradofloxacino trihidratado y 1,8 g de dióxido de silicio altamente dispersado (Aerosil 200) con agitación fuerte. Se homogeneiza la suspensión a continuación con un rotor-estator.

Ejemplo 1a: 0,1 g de ácido sórbico

- Ejemplo lb: 0,2 g de ácido sórbico
Ejemplo lc: 0,5 g de ácido sórbico
Ejemplo ld: 0,1 g de ácido esteárico
Ejemplo le: 0,2 g de ácido esteárico
5 Ejemplo lf: 0,5 g de ácido esteárico
Ejemplo lg: 0,1 g de ácido propiónico
Ejemplo lh: 0,2 g de ácido propiónico
Ejemplo li: 0,5 g de ácido propiónico

- Se investigó la estabilidad del acetato de dexametasona mediante
10 almacenamiento a 25°C, 40°C, así como 50°C durante 6 semanas. La figura 1
muestra que la formación del producto de degradación dexametasona pudo
reducirse dependiendo de la concentración de ácido usada.

Ejemplo 2:

- Se disuelven 0,1 g de 21-valerato de betametasona y 0,2 g de ácido
15 propiónico en 940 g de caprilato/caprato de propilenglicol (Miglyol 840). Se
reparten en ello 2,0 g de dióxido de silicio altamente dispersado hidrófobo
(Aerosil R 974) con agitación fuerte. Se homogeneiza la suspensión a
continuación con un rotor-estator. Da como resultado un líquido ligeramente
turbio incoloro.

20 **Ejemplo 3:**

Se disuelven 0,5 g de acetato de hidrocortisona y 0,5 g de ácido
esteárico en 850 g de isopropanol. Da como resultado un líquido transparente
incoloro.

Figuras:

Fig. 1: degradación de acetato de dexametasona a dexametasona en los ejemplos 1a-1f según la invención después de 6 semanas de almacenamiento.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Preparados farmacéuticos fluidos no acuosos que contienen al
5 menos un éster de glucocorticoide y al menos un ácido.
2. Preparados según la reivindicación 1, en los que el ácido se utiliza a una concentración entre 0,01 y 10%.
- 10 3. Preparados según las reivindicaciones precedentes, en los que se usan como ácidos ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido láctico o ácido ascórbico.
- 15 4. Preparados según la reivindicación 3, en los que se usan como ácidos ácido sórbico, ácido esteárico o ácido propiónico.
5. Preparados según la reivindicación 4, en los que se usan como
20 ácido ácido sórbico.
6. Preparados según una de las reivindicaciones precedentes que no contienen disolventes ni dispersantes próticos.
- 25 7. Preparados según una de las reivindicaciones precedentes, en los

que el éster de glucocorticoide es:á esterificado en C17 o C21.

8. Preparados según una de las reivindicaciones precedentes, en los
que se usan como éster de glucocorticoide acetato de dexametasona o
5 valerato de betametasona.

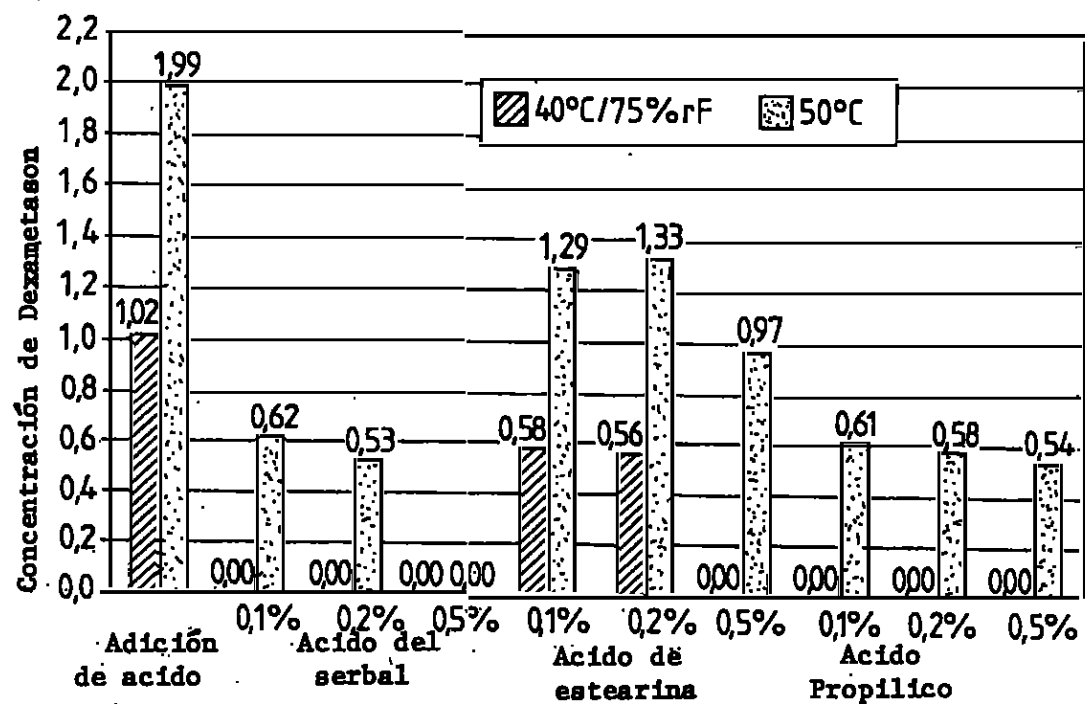
9. Uso de preparados según una de las reivindicaciones
precedentes para la preparación de medicamentos para aplicación tópica.

10 10. Uso de preparados según una de las reivindicaciones
precedentes para aplicación en medicina veterinaria.

Título: Estabilización de ésteres de glucocorticoides con ácidos

Resumen: La invención se refiere a preparados farmacéuticos no acuosos que contienen un éster de glucocorticoide y un ácido, así como a la estabilización

5 de ésteres de glucocorticoides en dichos preparados mediante ácidos.

Fig. 1

International application No
PCT/EP2005/012977

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

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
-----------	--	-----------------------

—/—

X See patent family annex.

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2006

Date of mailing of the international search report

13/06/2006

**Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016**

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012977

36
37

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JENSEN E ET AL: "N-Substituted (aminomethyl)benzoate 21-esters of corticosteroids as water-soluble, solution-stable and biolabile prodrugs" ACTA PHARMACEUTICA NORDICA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 4, no. 1, 1992, pages 35-42, XP002249867 ISSN: 1100-1801 Seite 41, Absatz "Stability of the amino acid esters Is and It" -----	1-10
X	US 4 835 142 A (SUZUKI ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application Beispiel 6-11, 15-18 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012977

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JENSEN E ET AL: "N-Substituted (aminomethyl)benzoate 21-esters of corticosteroids as water-soluble, solution-stable and biolabile prodrugs" ACTA PHARMACEUTICA NORDICA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 4, no. 1, 1992, pages 35-42, XP002249867 ISSN: 1100-1801 Seite 41, Absatz "Stability of the amino acid esters Is and It" -----	1-10
X	US 4 835 142 A (SUZUKI ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application Beispiel 6-11, 15-18 -----	1-10

38
38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012977

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JENSEN E ET AL: "N-Substituted (aminomethyl)benzoate 21-esters of corticosteroids as water-soluble, solution-stable and biolabile prodrugs" ACTA PHARMACEUTICA NORDICA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 4, no. 1, 1992, pages 35-42, XP002249867 ISSN: 1100-1801 Seite 41, Absatz "Stability of the amino acid esters Is and It" -----	1-10
X	US 4 835 142 A (SUZUKI ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application Beispiel 6-11, 15-18 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012977

37
40

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JENSEN E ET AL: "N-Substituted (aminomethyl)benzoate 21-esters of corticosteroids as water-soluble, solution-stable and biolabile prodrugs" ACTA PHARMACEUTICA NORDICA, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 4, no. 1, 1992, pages 35-42, XP002249867 ISSN: 1100-1801 Seite 41, Absatz "Stability of the amino acid esters Is and It" -----	1-10
X	US 4 835 142 A (SUZUKI ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application Beispiel 6-11, 15-18 -----	1-10

40
41

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
BAYER HEALTHCARE AG Law and Patents Patents and Licensing 51368 Leverkusen ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 05 June 2007 (05.06.2007)	
Applicant's or agent's file reference BHC051135-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/012977	International filing date (day/month/year) 03 December 2005 (03.12.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address DAUBE, Gert Eschenweg 12 51766 Engelskirchen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Righetto Norbert
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 80
	Telephone No. +41 22 338 74 11

SP
42

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
BAYER HEALTHCARE AG Law and Patents Patents and Licensing 51368 Leverkusen ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 05 June 2007 (05.06.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BHC051135-WO	
International application No. PCT/EP2005/012977	International filing date (day/month/year) 03 December 2005 (03.12.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☐ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
☒ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality	☐ the residence
Name and Address BÖTTCHER, Ernst Wiesenweg 2 50859 Köln Germany		State of Nationality	State of Residence	
		DE	DE	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		Teleprinter No.		

3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Righetto Norbert
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 80
Form PCT/IB/306 (October 2005)	Telephone No. +41 22 338 74 11

1/C9X1WNVW0

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 47/12	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	102004059220.9	09/12/2004	DE
	102005055386.9	17/11/2005	DE
	102005055385.0	17/11/2005	DE
		(72) Inventor(es) DIRK MERTIN Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09/07/2007		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/06/2006
	Fecha de presentación de la solicitud: 03/12/2005		N° publicación: WO 2006/061155 A3
	No. de solicitud PCT/EP2005/012977		
(54) Título: ESTABILIZACION DE ESTERES DE GLUCOCORTICOIDES CON ACIDOS			

Reivindicación(es):

1. Preparados farmacéuticos fluidos no acuosos que contienen al menos un éster de glucocorticoide y al menos un ácido.

2. Preparados según la reivindicación 1, en los que el ácido se utiliza a una concentración entre 0,01 y 10%.

3. Preparados según las reivindicaciones precedentes, en los que se usan como ácidos ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido láctico o ácido ascórbico.

4. Preparados según la reivindicación 3, en los que se usan como ácidos ácido sórbico, ácido esteárico o ácido propiónico.

5. Preparados según la reivindicación 4, en los que se usan como ácido ácido sórbico.

6. Preparados según una de las reivindicaciones precedentes que no contienen disolventes ni dispersantes protéicos.
7. Preparados según una de las reivindicaciones precedentes, en los que el éster de glucocorticoide está esterificado en C17 o C21.

8. Preparados según una de las reivindicaciones precedentes, en los que se usan como éster de glucocorticoide acetato de dexametasona o valerato de betametasona.

9. Uso de preparados según una de las reivindicaciones precedentes para la preparación de medicamentos para aplicación tópica.

10. Uso de preparados según una de las reivindicaciones precedentes para aplicación en medicina veterinaria.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058595- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:21:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 42,923
FECHA : MAYO 29 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800356	29/05/2007	31,949,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO MAYO
4033 841 044 6



No. 07-058595-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:21:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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 []

Firma Responsable

Fecha

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

46

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	7 58595
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/012977
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10971

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 SEI. 2007
adpa11