



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-56930

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO

COMPOSICION VETERINARIA TRANSMUCOSAL QUE
COMPRENDE DETOMIDINA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/415

71 SOLICITANTE

ORION CORPORATION

DOMICILIO

ESPOO, FINLANDIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
PETITORIO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No 07-058930-00000-0000
Fecha: 2007 08-05 16:38:38 Dep 2020 NULCRACIONES
Ins. 11 PATENTE/VI Ene 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios 53
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE

- ☒ **Patente de Invención**
☐ **Patente de Modelo de Utilidad**
☒ **Capítulo I**
☐ **Capítulo II**

2 S LICITANTE (71)	Nombre ORION CORPORATION sociedad constituida y existente bajo las leyes de Finlandia Dirección Orionintie 1, FI-02200 Espoo Finlandia Domicilio: Espoo Finlandia	IDENTIFICACIÓN CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____						
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 38 11 Fax 211 86 50 E-mail clientes@camyo.com Domicilio Bogotá, Colombia	IDENTIFICACIÓN CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero 438.019 TP 31.929						
4 INVENTOR (ES) (72)	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="436 1319 974 1499"> 1 HUHTINEN, Mirja Kyppellontie 10, FI-21350 Ilmarinen Finlandia </td> <td data-bbox="974 1319 1513 1499"> 2 KOISTINEN, Piritta Salmukatu 25 FI-20540 Turku Finlandia </td> </tr> <tr> <td data-bbox="436 1499 974 1680"> 3 LEINO, Lasse Muonarengentie 2 FI-21160 Merimäki, Finlandia </td> <td data-bbox="974 1499 1513 1680"> 4. RANTALA, Maria Juhaksentie 7 as 17, FI-21530 Paimio Finlandia </td> </tr> <tr> <td data-bbox="436 1680 974 1849"> 5 KAUKINEN, Helena Uudentuvankatu 8 C 94, FI-20740 Paimio Finlandia </td> <td data-bbox="974 1680 1513 1849"> 6 AF URSIN, Kaija Koltankuja 4 FI-20750 Turku Finlandia </td> </tr> </table>		1 HUHTINEN, Mirja Kyppellontie 10, FI-21350 Ilmarinen Finlandia	2 KOISTINEN, Piritta Salmukatu 25 FI-20540 Turku Finlandia	3 LEINO, Lasse Muonarengentie 2 FI-21160 Merimäki, Finlandia	4. RANTALA, Maria Juhaksentie 7 as 17, FI-21530 Paimio Finlandia	5 KAUKINEN, Helena Uudentuvankatu 8 C 94, FI-20740 Paimio Finlandia	6 AF URSIN, Kaija Koltankuja 4 FI-20750 Turku Finlandia
1 HUHTINEN, Mirja Kyppellontie 10, FI-21350 Ilmarinen Finlandia	2 KOISTINEN, Piritta Salmukatu 25 FI-20540 Turku Finlandia							
3 LEINO, Lasse Muonarengentie 2 FI-21160 Merimäki, Finlandia	4. RANTALA, Maria Juhaksentie 7 as 17, FI-21530 Paimio Finlandia							
5 KAUKINEN, Helena Uudentuvankatu 8 C 94, FI-20740 Paimio Finlandia	6 AF URSIN, Kaija Koltankuja 4 FI-20750 Turku Finlandia							
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/FI2005/000470</u> Fecha <u>3 de noviembre de 2005.</u> Publicación Internacional No <u>WO 2006/048501 A1</u> Fecha <u>11 de mayo de 2006.</u>								
6 Título (54) <u>COMPOSICIÓN VETERINARIA TRANSMUCOSAL QUE COMPRENDE DETOMIDINA</u>								
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/415</u>								
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen FI US	(32) Fecha 5 de noviembre de 2004 5 de noviembre de 2004.						
(31) Numero de Solicitud 20041425 60/625.129.								

2

9

Comprobante de pago No 07-38.325Fecha Mayo 14 de 2007

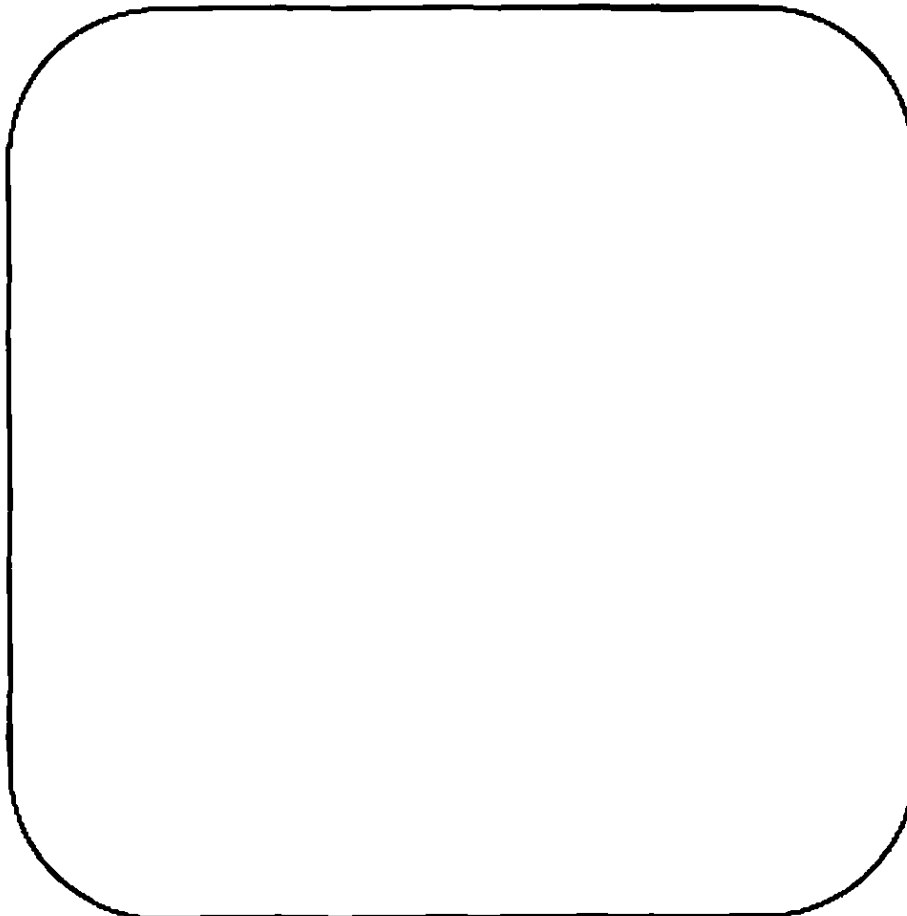
10

Anexos

- ☒ 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 (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 2006/048501 A1

Descripción

Páginas 15 en el idioma original

Páginas 17 en español

Reivindicaciones Numero (s) 29

Figuras Numero (s)

- 2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional

- 3 ☒ Extracto de publicación

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

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-Agency 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) / (we) the undersigned

ONION COPPOPATON

domicilado (s) en/of Originative 1, 02200

Espoo, Finland, hereby ratify the patent application

No. 04,110,419 filed by EMILIO FERRERO on November 3, 2004 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, ipa 31929 GONZALO PERDOMO ipa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ ipa 23555 y GERMAN CAVELIER, ipa 832 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-33 Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nos (nuestros) representantes en todas las acciones de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. La primer representante suplente remplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de remplazar 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 escritura autenticada por Notario Público en Colombia o por Notario o otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los representantes faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplente, 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.

Así mismo, 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 (autorizo) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas que ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspare, 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 poderes que primariamente o de otro

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, ipa 31929 GONZALO PERDOMO ipa 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, ipa 23555 and GERMAN CAVELIER ipa 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-33 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 alternate 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 definitively absent, the following alternates 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 more that or the exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall be subject to the same conditions.

In addition, we grant (grant) power of attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining 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 civil remedies, the protection of trade secrets and in general the civil penal and administrative suits relating to the rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may constitute the Power of Attorney compromise constitute, administer

promuevan, y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato transcribir, cancelar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, demand, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/fin _____

por/by _____

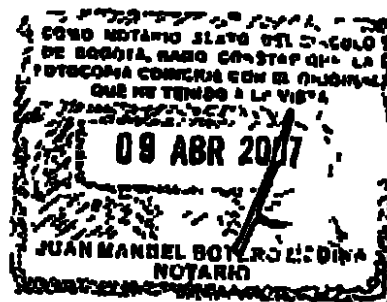
Firma _____

Karl Kantola
Head of Financial Control

This is to certify the own hand signatures of
Arja Weckman and Karl Kantola
and that he/she is / they are legally
authorized to sign on behalf of
Orion Corporation
Turku, 8 of December 2004
Ex officio _____

Fee 10 €

Pekka Sijamaki
Hankkijöhtaja
Notary Public of Turun maistraatti



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica Que la firma que antecede de
Arja Wackman and Kari Kantola
 es autentica que el signatario desempeña actualmente el cargo
 de Director, Patents, Jefe de Control Financiero
 de la compañía ORION CORPORATION

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
 las leyes de Finlandia

que la direccion de dicha compañía es
Orionintie 1, 02200 Espoo, Finlandia

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento

Todas las hechas anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

el 08.12.2004

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies That the preceding signature of
Arja Wackman and Kari Kantola
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Director, Patents and Head of Financial Control
 of the company ORION CORPORATION respectively

a company currently existing and organized under the laws of
Finland

that the address is
Orionintie 1, 02200 Espoo, Finlandia

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 corresponding documents

Given and signed by _____

On 08.12.2004

El Notario Público The Notary Public
 (Firma-sello) (Signature-seal)

PERKA SELJAMÄKI
 Harkkijintie 10 (vähinen notari)
 Porvoo/Finlandia notarius publicus
 Yleinen Finland



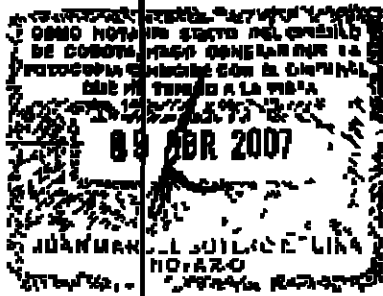
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



7

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Maa Suomi
Land Finland

Tämän yläosan seläksen
Denna öfversta delen handling

2 on allekärjettynyt
är undertecknad av Pekka Siljamäki

3 toimittajan
i egenhet av julkisen notarin (Notarius Publicus)

4. Sinä oleva leima/merkki on
är försedd med sigill/stämpel av Turun maistraatin sinetti/leima

Todistajan
kryssa

5 Turussa 8 päivänä Joulu kuuta 2004
i Åbo den 2004

7 Raja Ahvanes, Turun maistraatin julkinen notari (notarius publicus)

8 No 1272/2004
N°

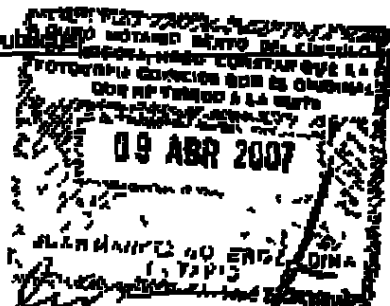
9 Sinetti/Leima
Sigill/Stämpel



10

Allekirjoitus
Underskrift

Raja Ahvanes
Henkilöjohtaja julkinen notari
Häradsskrivare, notarius publicus
Turku Finland



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 1701/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español por el cual **ORION CORPORATION** sociedad domiciliada en Orionintie 1 02200 Espoo, Finlandia, ratifica la solicitud de patente No 04,110 419 presentada el 1 de noviembre de 2004 por **EMILIO FERRERO** y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLIMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**.

Por (Firma ilegible)

Aija Weckman

Director de Patentes

(Firma ilegible)

Kari Kantola

Jefe de Control Financiero

Por el presente se certifican las firmas de Aija Weckman y Kari Kantola y que ellos están legalmente autorizados para firmar en nombre de Orion Corporation

Turku 8 de diciembre de 2004

De Oficio (Firma ilegible)

Pekka Siljamäki

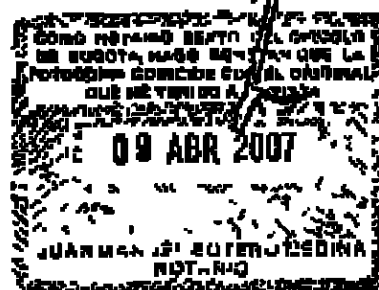
Notario Público de Turun maistraatti

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia legal de **ORION CORPORATION** y a la capacidad legal de Aija Weckman y Kari Kantola para otorgar poder

Dado el 08 de diciembre de 2004

(Firma ilegible) Notario Público

(Sello de PEKKA SILJAMÄKI)



APOSTILLA otorgada en Finlandia bajo el número 1272/2004, cuya traducción se anexa a la presente.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para en confirmación

COLU 08962-841-001-4

W PCL 8962 - ID 73

ENE 25/05

María Elvira Martelo
TRADUCCION No. 1701/05
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No 2879 Min. Justicia

MUSEO DE LA HISTORIA
SACRILEGIO DEL ALTO
2005 FEB - 7 P 2 30
REF. DE LOS LACRIMOS
SANTAFE DE BOQUINILLO

LA UNIÓN DE LOS ACERQUES
DEL MUNICIPIO
186819
186819
LIT. F. A. A. P. A. C. L. E. N. E. I.
186819
09 ABR 2007
JUAN M. RUIZ RUIZ
NOTARIO

9

APOSTILLE

(Convention de La Haye de 5 octobre 1961)

1. Nimi Sumi
País: Finlandia

Tämän yleisen asiakirjan
El presente documento público

- 2 en allekirjoittanut
ha sido firmado por Pekka Siitonen

3. toimissaan julkinen notaaria
actuando en su calidad de Notario Público

- 4 Siinä oleva leima/sinetti on Turun maistraatin sinettileima
y lleva el sello/timbre de Juzgado Municipal de Turku

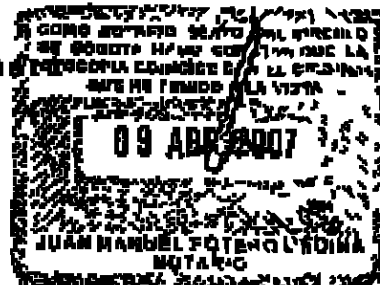
Todistetaan

Lo que se certifica

5. Turussa 6 8 päivänä joulukuuta 2004
en Turku 8 de diciembre 2004

- 7 Raija Ahvamaa, Turun maistraatin julkinen notaaria
por Raija Ahvamaa, Notario Público en Turku

8. No 1272/2004
Numero 1272/2004



- 9 Sinetti/leima: Timbre/sello:
10. Allekirjoitus: Firmado:

Raija Ahvamaa, henkilökohtainen, julkinen notaaria
Raija Ahvamaa, Registradora, Notario Público

Certifico que la anterior es una traducción oficial, cierta y
correcta del documento original adjunto

Raija de Cortes

RAIJA DE CORTES
TRANSCRIPCION OFICIAL
RES. No. 0001 UNC

DE FOLIO 1000

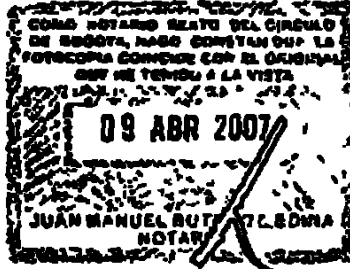
REVISOR CONTES
086820

ALASUM
CALLE 1000 COL TEIM

1003
FEB - 7 P 2 30

JEFE DE LICITACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO NO EMPLEA
LAS FIRMAS Y PUNTO



CAVELIER

374

COPY
10ABOGADOS
DIFUSIO SISKI
RUELA 44 N 72-33
ATA, 8 - 1201-2012

CESION

ASSIGNMENT

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

Mirja HUHTINEN

Pirita KOISTINEN

Lasse LEINO

Maria RANTALA

Helena KAUKINEN

Kajsa AF URSIN

domicilio(s) en

at

Kypäntie 10
21350 Ilmajoen
FinlandiaSolmuskatu 2-A
20540 Turku
FinlandiaMiesranta 2
21180 Malmi
FinlandiaJukuksentie 7 as 17
21530 Paimio
FinlandiaUudensuuntatie 8 C 84
20740 Paimio
FinlandiaKotankatu 4
20750 Turku
Finlandiadeclaro(s) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención.

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

A TRANSMUCOSAL VETERINARY COMPOSITION
COMPRISING DETOMIDINE

declaro(s) así mismo que coligados y transfer (sin más)

state as well, that assigned, without reservations or if necessary I have

CAVELIER ABOGADOS

00000000 374

This is to certify the own hand signature
of Mirja Huhtinen, Pirita Koistinen,
Turku 18 of 1997 2007 ...
By virtue of office
Henkivaltioja
Notary Public Pekka Siipomäki
Feb 6 2007 3:55 PM

Koistinen, Lasse Leino,
Maria Rantala, Helena
Kaukinen and Kajsa
af Ursin



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Maa Suomi
Land: Finland

Tämän yleisen asiakirjan
Denna allmänna handling

2 on allekirjoittanut
är undertecknad av Pekka Siitama

3 toisessaan
i egenkap av henkilöittäjäns julkisena notaarina (notarius publicus)

4 Sillä oleva toimintasetti on
är försedd med sigill/stämpel av Turun seudun maistraatin sinetti/leima

Todistetaan
Intygas

6 Turussa
I Åbo 6 18 päivänä touko kuuta 2007 (18 5.2007)
den 2007

7 Raita Ahvamaa, Turun seudun maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)
av

8 No T75 /2007
Nr

9 Sinetti/Leima:
Sigill/Stämpel



10.

Allekirjoitus
Underskrift

Raita Ahvamaa
Henkilöittäjä, julkinen notaari
Häradskrivare notarius publicus
Turku Finland

AP STILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Maa: Suomi
Land: Finland

Tämän yleisen asiakirjan.
Denna allmänna handling:

2 on allekirjoittanut / är undertecknad av Pekka Sijamäki

3. toimissaan / i egenskap av henkilöittajana julkisena notaarina (notarius publicus)

4. Sinä oleva laime/seinetti on / är försedd med sigill/stämpel av Turun seudun maistraatin sinetti/leima

Todistetaan
Intygas

5. Turussa / Åbo 6. 18 päivänä touko / kuta 2007 (18 5 2007)
den 2007

7 Raja Ahvamaa Turun seudun maistraatin julkinen notaari (notarius publicus)

8 No T 76 /2007
Nr

9. Sinetti/Leima
Sigill/Stämpel



10 Allekirjoitus.
Underskrift

Raja Ahvamaa

Raja Ahvamaa
Henkilöittäjä, julkinen notaari
Häradskrivare, notarius publicus
Turku Finland

14

TRADUCCIÓN OFICIAL 27/2007 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEPARTAMENTO REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO MIRJA HUHTINEN, PIIRITTA KOISTINEN, LASSE LEINO, MARIA RANTALA, HELENA KAUKINEN Y KAIJA AP URSIN, RESIDENTES RESPECTIVAMENTE EN KYPELLONTIE 10, 21350 ILMARINEN, FINLANDIA, SOLMUKATU 25, 20540 TURKU, FINLANDIA, MUONARENGINTIE 2, 21160 VRTMASKU, FINLANDIA, JULIUKSENTIE 7 AS 17, 21530 PAIMIO, FINLANDIA, JUVENTUVANKATU 6 C 94, 20740 PAIMIO, FINLANDIA, KOLTANKUJA 4, 20750 TURKU FINLANDIA, DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION COMPOSICIÓN VETERINARIA TRANSMUCOSAL QUE COMPRENDE DETOMIDINA ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE ORION CORPORATION, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE ALEMANIA, DOMICILIADA EN ORIONINTIE 1, 02200 ESPOO, FINLANDIA, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA DADO Y FIRMADO POR ARJA WECKMAN, DIRECTOR IPR Y MATTI VAHERI, DIRECTOR SELLO POR LA PRESENTE SE CERTIFICA LAS FIRMAS DE ARJA WECKMAN Y MATTI VAHERI TURKU, 18 DE MAYO DE 2007 FIRMADO. PEKKA SIJJAMAKI, NOTARIO PÚBLICO HONORARIOS 12

SELO POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE ARJA WECKMAN Y MATTI VAHERI ESTÁN AUTORIZADOS PARA EXPEDIR CERTIFICADOS A NOMBRE DE ORION CORPORATION TURKU, 18 DE MAYO DE 2007

FIRMAJO PEKKA SIJJAMAKI, NOTARIO PÚBLICO

APCSTILLA NÚMERO T76/2007 CCLC-8962-841-002-2

WPCL302G ID 8868

Bogotá, 4 de junio de 2007

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
CCLC - ESPOO
Des 241 Febrero de 1976

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

611454
Eduardo Salado
SECRETARÍA DE ASUNTOS
EXTERIORES

PO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2001 JUN -4 P 12 48
SECRETARÍA DE ASUNTOS
EXTERIORES

15

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa **Suomi**
Paik: **Finlandia**

Tämän yleisen asiakirjan:
El presente documento público:

2. on allekirjoittanut
ha sido firmado por **Pekka Siljanäki**

3. toimiesmann **henkikirjoittajana,**
julkisena notaarina
actuando en su calidad de **Registrador, Notario Público**

4. Siinä oleva laima/sinetti on Turun seudun **Registrador**
y lleva el sello/timbre de **Jungado Municipal de Turku**

Todistetaan
Lo que se certifica

5. Turussa **6. 18 päivänä toukokuuta 2007**
en Turku **18 de mayo 2007**

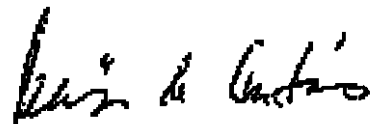
7. Raija Ahvamaa, Turun seudun **registradorin julkisen notaari**
por Raija Ahvamaa, **Notario Público en Turku**

8. No T75/2007
Numero T75/2007

9. Sinetti/leima.
Timbre/sello:

10. Allekirjoitus
Firmado:
Raija Ahvamaa
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Registrador, Notario Público

Certifico que la anterior es una traducción oficial, cierta y
correcta del documento original adjunto.


MARÍA DE CORTÉS
TRADUCCION OFICIAL
del No. 1001 del 1961

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi
País: Finlandia

Tämän yleisen asiakirjan:
El presente documento público:

2. on allekirjoittanut
ha sido firmado por Pekka Siljamäki

3. toimineena henkilökirjoittajana
julkisena notarina

4. Siinä olava leima/sinetti on Turun seudun maistraatin
y lleva el sello/timbre de Juzgado Municipal de Turku

Todistetaan
Lo que se certifica

5 Turussa 6. 18 päivänä toukokuuta 2007
en Turku 18 de mayo 2007

7. Raija Ahvamaa, Turun seudun maistraatin julkisen notaari
por Raija Ahvamaa, Notario Público en Turku

8. No T76/2007
Numero T76/2007

9. Sinetti/leima:
Timbre/sello

10 Allekirjoitus
Firmado.
Raija Ahvamaa
Henkikirjoittaja, julkinen notaari
Registrador, Notario Público

Certifico que lo anterior es una traducción oficial, cierta y
correcta del documento original adjunto


J. MA DE CORTES
Registrador, Notario
Público en La Haya

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

19

(43) International Publication Date
11 May 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/048501 A1

(51) International Patent Classification.

A61K 31/415 (2006.01) A61K 37/38 (2006.01)
A61K 900 (2006.01) A61K 37/82 (2006.01)
A61K 37/18 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

Heleena [F/M], Uusikatuvaankatu 6 C 94 FI 33740 Paimio
(FI), AF URJIN, Kallja [F/M]; Kottarikatu 4 FI 20730
Turku (FI).

(21) International Application Number

PCT/FI2005/000470

(22) International Filing Date

3 November 2005 (03.11.2005)

(25) Filing Language

English

(26) Publication Language

English

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

(30) Priority Data

20041425 5 November 2004 (05.11.2004) FI
60625 129 5 November 2004 (05.11.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI, GM,
KE, LS, MW, NZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IL, 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) Applicant (for all designated States except US): ORION
CORPORATION [F/M]; Orionintie 1, FI-02200 Espoo
(FI)

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): HUHTINEN,
Mikko [F/M]; Kyppeliöntie 10, FI 21350 Ilmarinen (FI);
KOISTINEN, Pirkko [F/M]; Solmukatu 25, FI-20540
Turku (FI); LEINO, Lasse [F/M]; Muusarengintie 2,
FI 21160 Marimäki (FI); RANTALA, Marja [F/M];
Julkistie 7 at 17, FI 21530 Paimio (FI); KAUKINEN,

Published.

- with international search report

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

(54) Title: A TRANSMUCOSAL VETERINARY COMPOSITION COMPRISING DETOMIDINE

(57) Abstract. The present invention relates to a veterinary composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration for providing sedation and analgesia in large animals such as horses and cattle. The semisolid transmucosal composition of the invention comprises detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. The composition provides a rapid onset of action while having low irritation potential in the oral mucosa.

WO 2006/048501 A1

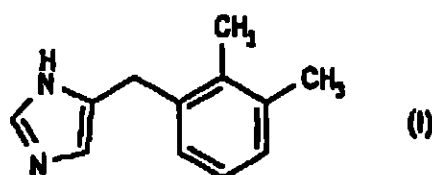
A TRANSMUCOSAL VETERINARY COMPOSITION COMPRISING DETOMIDINE

Field of the invention

6 The present invention relates to methods and pharmaceutical compositions that are administered to animals, particularly for providing sedation, analgesia, restraint and anxiolytic effect in large animals such as horses and cattle

Background of the invention

10 Detomidine which is 4-[(2,3-dimethylbenzyl)]imidazole of formula I



is a well known pharmaceutical agent currently used as its hydrochloride salt in veterinary use. Detomidine injectable solution (Domosedan[®], Dormosedan[®]) is used for sedation and analgesia of horses and cattle during various examinations and treatments. Detomidine and its preparation are described in U S Patents 4,443,466 and 4,584,383

Administration of detomidine hydrochloride by injection provides rapid and reliable sedation in large animals, but the dosage form has to be given by a skilled animal care provider such as a veterinarian. Moreover, some large animals are "needle shy" which can make the administration by injection difficult. Therefore, other means for administering detomidine have been attempted.

Transmucosal administration by "squirting" detomidine injectable solution sublingually has been described (Malone, J H. and Clarke K. W , J Vet Anaest., 20, Dec 1993, 73-77). Useful sedation was achieved at the dose of 40 µg/kg by this

method, but the rate at which the sedation developed (45 minutes for maximal effects) was substantially slower than after intramuscular injection

In another study, detomidine injectable solution was delivered from a plastic syringe into the buccal or oral cavity of the horse as such or mixed with different
5 food mediums such as apple sauce and gum mixture or molasses (Ramsay, E C et al, Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2002, 29, 219-222) The dose of 60 µg/kg was needed to produce adequate level of sedation, which produced profound head droop in horses in approximately 45 minutes

Finally, transmucosal adhesive patches for veterinary use have been described
10 in the International Patent Publication WO 00/19987 detomidine being mentioned as one of the suitable active agents. However, the present applicant has found that such transmucosal patch dosage forms of detomidine cause substantial, unacceptable local irritation if applied to oral mucosa of large animals such as horse. This irritation is most likely caused by the active agent detomidine itself and therefore it was found to
15 be a major obstacle for the therapeutic administration of detomidine via transmucosal patch formulations.

Hence, there is still a need for improved products for the administration of detomidine in large animals such as horses and cattle, such products providing rapid
onset of action, easy administration and low irritation potential.

20

Summary of the invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration for providing sedation, analgesia, restraint and anxiolytic effect in animals, comprising detomidine or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. In particular, the composition is in the form of transmucosal gel or emulsion

It has been unexpectedly found that a semisolid composition of the invention, when applied on the oral mucosa of large animals such as horse, can provide a rapid onset of action comparable to intramuscular injection while having low irritation

potential in the oral mucosa even after repeated dosing. The composition provides also longer duration of action than intravenous or intramuscular injections. Thus, the present invention provides a significant improvement over existing methods of administering detomidine to large animals such as horse and cattle.

5 Thus, according to one embodiment of the invention, the present invention provides a pharmaceutical veterinary composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

10 According to another embodiment of the invention, the present invention provides a pharmaceutical veterinary composition in the form of a transmucosal gel or emulsion, comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

15 According to one particularly preferred embodiment of the invention, the present invention provides a pharmaceutical veterinary composition in the form of a transmucosal gel, comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

20 According to another embodiment of the invention, the present invention provides a veterinary kit comprising a) a composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, b) a package for containing said composition, and c) instructions for administering said composition on the mucosa, particularly oral mucosa, of an animal

25 According to another embodiment of the invention, the present invention provides a veterinary kit comprising a) a composition in the form of a transmucosal gel or emulsion, comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, b) a package for containing said composition, and c) instructions for administering said composition on the mucosa, particularly oral mucosa, of an animal

According to one particularly preferred embodiment of the invention, the present invention provides a veterinary kit comprising a) a composition in the form of a transmucosal gel, comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, b) a package for containing said composition, and c)
5 instructions for administering said composition on the mucosa, particularly oral mucosa, of an animal.

According to another embodiment of the invention, the present invention provides a method of veterinary sedation comprising applying effective amount of a composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration comprising
10 detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, on the mucosa, particularly oral mucosa, of an animal

According to still another embodiment of the invention, the present invention provides the use of a composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof
15 as an active ingredient, in the manufacture of a medicament for administration on the mucosa, particularly oral mucosa, of an animal

Detailed description of the invention

The present invention relates to a pharmaceutical veterinary composition in
20 the semisolid form adapted for transmucosal administration, comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. The term "semisolid" mean here the mechano-physical state that is flowable under moderate stress. Preferably, the composition is easily syringable, meaning that it can readily be dispensed from a conventional tube of the kind well known for topical formulations
25 or from needleless syringe. The semisolid composition should be viscous enough for being able to remain in the mouth of the animal, however the viscosity should not be so high that the composition could be swallowed. Preferably, the semisolid material should have a viscosity between about from about 500 to about 200,000 mPas, preferably from about 1,000 to about 100,000 mPas, more preferably from about
30 5,000 to about 50,000 mPas, for example from about 8,000 to about 30,000 mPas.

The semisolid composition of the present invention has a spreadable consistency upon administration. Thus, the present composition differs from earlier attempts in that it is not in the form of a patch, matrix, film or wafer, which dosage forms have a drawback of potential irritation.

8 The composition of the invention can be applied on any suitable mucosa of an animal including oral, nasal, vaginal and rectal mucosa. In particular, the composition of the invention is applied on the oral mucosa of an animal, e.g. buccal, lingual, sublingual or gingival mucosa. Preferably, it is applied sublingually from where detomidine is adsorbed through the mucous membranes of the oral cavity into
10 the circulation and induces the desired pharmacological effect. The transmucosal, e.g. sublingual route eliminates the pain caused by the needle penetrating the skin and is a particularly feasible route when the animal, e.g. a horse, for some reason can not be injected (needle shy patients). The composition of the invention is suitably applied sublingually in a small volume using a suitable applicator such as a syringe
15 or the like. The composition remains in its application place and is not readily swallowed. It is especially useful for providing restraint, sedation, analgesia and/or anxiolytic effect in large animals, particularly in horses, ponies and cattle, during various examinations, treatments and transportations. The administration of the semisolid dosage is easy and can be performed by the animal owner or handler who
20 is not skilled in parenteral drug administration. The onset of the effect, e.g. sedation, is rapid, and generally starts in horse within 30 minutes, preferably within 25 minutes, more preferably within 20 minutes, from the time application. The duration of the sedative effect is preferably from about 180 to about 300 minutes.

The amount of detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the
25 composition is selected such as to provide the desired pharmacological effect. The actual amount of the drug administered may depend on numerous factors, such as the species, age and weight of the subject to be treated, the desired duration of use and the effect to be achieved. It should be noted that the present invention is intended to encompass all of the potential uses of the present composition which derive from the
30 activity of detomidine as an adrenergic alpha-2-receptor agonist, e.g. its use as a sedative, anxiolytic, analgesic, and the like. Typically, detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably hydrochloride salt, is administered to a

subject in doses ranging from about 1 to about 200 $\mu\text{g/kg}$, more typically from about 10 to about 100 $\mu\text{g/kg}$, preferably from about 20 to about 80 $\mu\text{g/kg}$

The concentration of detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is generally within the range of about 0.1 to about 5 % (w/w), preferably from about 0.2 to about 2 % (w/w), suitably from about 0.5 to about 1 % (w/w), per weight of the composition.

Pharmaceutically acceptable salts of detomidine can be prepared by known methods. Suitable salts include acid addition salts formed, for example, with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid and the like. Detomidine hydrochloride is the preferred salt.

The semisolid composition of the invention may be for example a gel, cream, ointment or paste. Preferably the composition of the invention is in the form of a gel or emulsion. Gel form is particularly preferred.

Semisolid dosage forms of the invention can be prepared by methods well known in the art. They can be prepared by combining the drug substance with conventional pharmaceutical diluents and carriers commonly used in semisolid formulations.

Emulsions of the present invention consist of an aqueous phase and an oil phase. The compositions may take the form of a water-in-oil (W/O) emulsion or, preferably, an oil-in-water (O/W) emulsion. Suitably, the emulsions comprise from about 50 to about 95 % (w/w), preferably from about 70 to about 90 % (w/w), per weight of the composition, of water. The oil phase of the emulsion may comprise, for example, petrolatum, liquid paraffin, vegetable oils including peanut oil or castor oil, waxes, caprylic/capric triglyceride, fatty alcohols such as stearyl alcohol or cetyl alcohol, and the like. Suitably, the oil phase takes from about 1 to about 30 % (w/w), preferably from about 3 to about 20 % (w/w), per weight of the composition.

The emulsions may further comprise various additives such as emulsifiers, buffers, wetting agents, stabilizers, preservatives, thickening agents and the like.

It may be desired to employ an emulsifier in order to form a stable emulsion. Suitable emulsifiers are, for example, anionic, cationic or non-ionic emulsifiers.

- 5 Typical emulsifiers include polyoxyethylated fatty esters, polyoxyethylated fatty alcohol ethers, glyceryl esters, sorbitan esters, polyethylene glycol stearates and polyoxyethylene derivatives of sorbitan esters. Specific examples include polyethylene glycol 100 stearate (PEG-100 stearate), glyceryl monostearate, glyceryl monooleate, stearic acid, polyoxyethylene cetyl ether, polyoxyethylene cetostearyl
10 ether, polyoxyethylene stearyl ether, sorbitan monostearate, and polysorbate 60. Suitably, emulsifiers are employed from about 0.5 to about 10 % (w/w), preferably from about 1 to about 3 % (w/w), per weight of the composition.

- Emulsion may also comprise thickening agents such as soft paraffin, cellulose derivatives, carboners, cetearyl alcohol, propylene glycol, butylene glycol,
15 polyethylene glycols, hydrogenated lanolin, beeswax, and the like.

The drug substance is preferably included in the aqueous phase in the emulsions of the invention.

- Gel, as referred to herein, is a single phase semisolid system consisting of organic macromolecules (gelling agent) uniformly distributed throughout a liquid in
20 such a manner that no apparent boundaries exist between the dispersed macromolecules and the liquid. A veterinary transdermal composition in the form of a gel has been found to be a particularly suitable embodiment of the invention.

- Gel structure is obtainable by using a suitable gelling agent. The amount of gelling agent is selected such that the resulting gel has the desired rheological
25 properties. The gel according to the invention is preferably an aqueous gel (hydrogel), wherein the liquid solvent comprises water. However, the aqueous gel formulation may also comprise suitable water-miscible co-solvents. The active ingredient is uniformly dissolved or dispersed in the gel composition.

Preferably, the transmucosal gel formulation according to the invention comprises detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a gelling agent, a transmucosal penetration enhancer, water-miscible organic co-solvent and water

The gelling agent may be any suitable hydrophilic gel forming polymer

5 Preferably, the gelling agent is selected from cellulose derivatives, polyacrylic acids and polyoxyethylene/polyoxypropylene copolymers. Cellulose derivatives and polyacrylic acids are particularly preferred gelling agents.

Suitable cellulose derivatives for use as gelling agents include cellulose ethers such as hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxyethyl methylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl ethylcellulose, hydroxycellulose and the like. Preferred cellulose ethers include hydroxypropyl cellulose and hydroxyethyl cellulose

Suitable polyacrylic acids for use as gelling agents include carbomers (also called carboxyvinyl polymers). Carbomers are polyallyl polyether cross-linked polymers acrylic acids, typically polyallyl sucrose or polyallyl pentaerythritol cross-linked polymers of acrylic acid. They are available e.g. under the tradename Carbopol in various grades. Aqueous carbomer dispersions are acidic due to free carboxyl groups of the carbomer polymer. Neutralization of the aqueous dispersions of carbomer polymers causes spontaneous thickening through formation of water-soluble salts of polymer resins.

The gel should be viscous enough for being able to remain in the mouth of the animal, however the viscosity should not be so high that the gel could be swallowed by the animal

The gelling agents are generally used in an amount suitable to provide a gel with a viscosity from about 500 to about 200,000 mPas, preferably from about 1,000 to about 100,000 mPas, more preferably from about 5,000 to about 50,000 mPas, for example from about 8,000 to about 30,000 mPas measured on a Brookfield Digital Viscometer DV-II, LV-4 (cylindrical spindle), spindle factor 64, 12 rpm, 25°C

Such suitable viscosity may be obtained by adjusting the amount of gelling agent and/or by adjusting the pH of the composition. This is especially relevant where the gelling agent is a polyacrylic acid such as carbomer as its viscosity is dependent on the pH of the composition.

5 The amount of the gelling agent depends on the nature of the gelling agent and the desired viscosity. It is preferred that the gel has a spreadable consistency which allows easy sublingual administration of a small volume of the gel from a syringe or the like. Preferably, the gel composition of the invention is free of bioadhesive components, such as elastomers or the like. Moreover, the gel
10 composition of the invention is preferably not a film-forming type gel composition.

Generally the amount of the gelling agent in the composition of the invention is from about 0.3 to about 40 % (w/w), per weight of the composition. In case where the gelling agent is a cellulose derivative, the amount of the gelling agent is typically from about 0.5 to about 40 % (w/w), more preferably from about 1 to about 30 %
15 (w/w), per weight of the composition. In case where the gelling agent is a polyacrylic acid such as carbomer, the amount of the gelling agent is typically from about 0.3 to about 5.0 % (w/w), more preferably from about 0.5 to about 3.0 % (w/w), per weight of the composition.

In case where the gelling agent is hydroxypropyl cellulose, it is suitably used
20 in an amount ranging from about 5 to about 40 % (w/w), preferably from about 10 to about 25 % (w/w), per weight of the composition.

The pH of the composition is suitably within the range of from about 4 to about 8, preferably from about 5 to about 7, more preferably from about 5.5 to about 6.5, particularly between about 5.8 and 6.2. The pH may be adjusted with a suitable
25 basic compound, such as sodium hydroxide, fatty amine or a tertiary amine, or with an acidic compound, such as hydrochloric acid. A gelling agent is typically a slightly acidic material.

Transmucosal penetration enhancers are agents capable of increasing the rate at which the drug permeates through the mucosal membranes and enters the
30 bloodstream. Suitable transmucosal penetration enhancers include for example

surfactants, e.g. anionic surfactants such as salts of fatty acids of 5 to 30 carbon atoms, e.g. sodium lauryl sulphate and other sulphate salts of fatty acids, cationic surfactants such as alkylamines of 8 to 22 carbon atoms, e.g. oleylamine, and nonionic surfactants such as polysorbates and poloxamers, aliphatic monohydric alcohols of 8 to 22 carbon atoms such as decanol, lauryl alcohol, myristyl alcohol, palmityl alcohol, linoleyl alcohol and oleyl alcohol, fatty acids of 5 to 30 carbon atoms such as oleic acid, stearic acid, linoleic acid, palmitic acid, myristic acid, lauric acid and capric acid and their esters such as ethyl caprylate, isopropyl myristate, methyl laurate, hexamethylene palmitate, glyceryl monolaurate, polypropylene glycol monolaurate and polyethylene glycol monolaurate, diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol); menthol and other essential oils, salicylic acid and its derivatives, alkyl methyl sulfoxides such as decyl methyl sulfoxide and dimethyl sulfoxide (DMSO), 1-substituted azacycloalkane-2-ones such as 1-dodecylazacyclo-heptan-2-one sold under the trademark AZONE, amides such as octylamide, oleoamide, hexamethylenic lauramide, lauric diethanolamide, polyethylene glycol 3-lauramide, N,N-diethyl-m-tolamide and crotonalton, and any other compounds compatible with detomidine and having transmucosal permeation enhancing activity. One or several of the above transmucosal penetration enhancers can be used. The amount of the transmucosal penetration enhancer in the composition is generally from about 0.1 to about 20 % (w/w), preferably from about 0.2 to about 15 % (w/w), more preferably from about 0.5 to about 10 % (w/w) per weight of the composition, depending on the transmucosal permeation enhancer used.

Preferred transmucosal penetration enhancers are fatty acids of 5 to 30 carbon atoms, particularly isopropyl myristate; sulphate salts of 5 to 30 carbon fatty acids, particularly sodium lauryl sulphate; and DMSO. Sodium lauryl sulphate is particularly preferred.

In case the transmucosal penetration enhancer is sodium lauryl sulphate, it is used in an amount ranging from about 0.1 to about 5 % (w/w), preferably from about 0.2 to about 3 % (w/w), suitably from about 0.5 to about 2 % (w/w), per weight of the composition.

Water-miscible organic co-solvents suitable for use in the gel compositions of present invention include polyalcohols or glycols such as propylene glycol, butylene glycol, ethylene glycol, preferably propylene glycol or C₂-C₄ alkanols such as ethanol, isopropanol, n-propanol or butanol, or combinations thereof. Preferred are non-volatile organic co-solvents, particularly propylene glycol. The amount of the water-miscible organic co-solvent in the composition is generally from about 5 to about 50 % (w/w), preferably from about 10 to about 45 % (w/w), more preferably from about 15 to about 40 % (w/w), for example from about 20 to about 35 % (w/w), per weight of the composition.

The amount of water in the gel composition is generally from about 15 to about 90 % (w/w), preferably from about 20 to about 80 % (w/w), more preferably from about 30 to about 75 % (w/w), for example from about 40 to about 70 % (w/w), per weight of the composition.

According to one preferred embodiment of the invention, the transmucosal gel formulation of the invention comprises, per weight of the composition, 0.1 – 5 % (w/w) of detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 0.3 – 40 % (w/w) of a gelling agent; 0.2 – 15 % (w/w) of a transmucosal penetration enhancer; 5 – 50 % (w/w) of a water-miscible organic co-solvent, and 30 – 80 % (w/w) of water.

The gel composition of the invention can optionally also include other excipients commonly used in the art, for example, preservatives and/or antioxidants such as benzyl alcohol, methyl and propyl parabens, butylhydroxytoluene or butylhydroxyanisole, sweeteners; colouring agents, flavouring agents, buffers; pH adjusting agents, and solubilizers such as glycerol and the like.

The composition of the invention is preferably given to a subject animal sublingually from a prefilled syringe in a volume ranging from about 1 to 10 ml, more preferably from about 2 to 5 ml, for example 3 ml.

The composition of the invention comprises preferably a colouring agent. For example, a coloured gel can be easily distinguished from saliva following the administration. If the gel product is discharged from the mouth of the animal the

owner will be able to note the approximate loss of gel. The owner will also easily note any accidental dosing in case the product comes into contact with his skin.

Preferably, the composition of the invention consists essentially of non-food ingredients. The term "non-food ingredients" means here ingredients that are not conventionally used as food substance or nutrient for humans or animals.

The composition can be provided in the form of a veterinary kit that comprises composition of the invention, a package for containing said composition, and instructions for administering said composition on the oral mucosa of an animal. Preferably, said package is an applicator, e.g. a syringe capable of dosing fixed volumes of the composition of the invention. Syringe is preferably prepared from polymer material, such as HDPE. Suitably, the volume of the syringe ranges from about 1 to 20 ml, more preferably from about 2 to 10 ml. For example, composition of the invention can be packaged into 4 ml, 5 ml or 10 ml HDPE syringes.

The invention is further illustrated by the following examples, which are not meant to limit the scope of the invention.

Examples

Example 1

Ingredient	% (w/w)
Detomidine HCl	1.0
Hydroxypropyl Cellulose	20
Propylene Glycol	30
DMSO	5
Sodium Hydroxide (1 M)	1.1
Water	42.9
pH	5.8-6.2

The gel formulation of Example 1 was prepared by dissolving the drug substance to water. To this mixture propylene glycol, dimethylsulphoxide and sodium hydroxide were added under stirring. Finally hydroxypropyl cellulose was added and the formulation was homogenized by stirring.

Example 2

Ingredient	% (w/w)
Detomidine HCl	0.75
Hydroxyethyl Cellulose	2.2
Propylene Glycol	30
Sodium Lauryl Sulphate	1
Sodium Hydroxide (1 M)	q.s.
Water	To 100
pH	5.8-6.2

The gel formulation of Example 2 was prepared by dissolving the drug substance to water. To this mixture propylene glycol and sodium lauryl sulphate were added under stirring. Finally hydroxyethyl cellulose was added and the formulation was homogenized by stirring after adjusting the pH by addition of sodium hydroxide.

Example 3

Ingredient	% (w/w)
Detomidine HCl	0.75
Carbopol	1.0
Propylene Glycol	30
Isopropyl myristate	1
Sodium Hydroxide (1 M)	q.s.
Water	To 100
pH	5.8-6.2

The gel formulation of Example 3 was prepared by dissolving the drug substance to water. To this mixture propylene glycol was added under stirring. Carbopol and isopropyl myristate were first mixed in a pestle and mortar and then added slowly into the solution under stirring. Finally the formulation was homogenized by stirring after adjusting the pH by addition of sodium hydroxide.

Example 4

Ingredient	%
Detomidine HCl	0.72
Hydroxypropyl Cellulose	15
Propylene Glycol	30
Sodium Lauryl Sulphate	1
Sodium Methyl Paraben	0.1
Sodium Propyl Paraben	0.1
FD&C Blue No 1	0.003
Sodium Hydroxide (5 %) / HCl (8.5 %)	q.s.
Water	53.075
pH	6.0

The gel formulation of Example 4 was prepared by adding propylene glycol, parabens, sodium lauryl sulphate and water in a vessel. The mixture was stirred until it was miscible and homogenous. Drug substance and colouring agent were added under stirring. The mixture was warmed to 50°C. Hydroxypropyl cellulose was slowly added under stirring. The gel was cooled to room temperature under gentle stirring and pH of the composition was adjusted to 6.0 by dropwise addition of HCl solution. Clear blue gel was obtained after standing. Gel was packaged into 5 ml HDPE syringes.

Example 5

Ingredient	% (w/w)
Detomidine HCl	0.75
Butylene glycol	5.0
Decyl oleate	5.0
Cetearyl alcohol	3.6
PEG-6 stearate	2.0
Glycol stearate	1.0
PEG-32 stearate	1.0
Sodium cetearyl sulphate	0.4
Water	To 100.0

The emulsion formulation of Example 5 is prepared by adding butylene glycol, decyl oleate, cetearyl alcohol, PEG-6 stearate, glycol stearate, PEG-32 stearate and sodium cetearyl sulphate in a vessel. The mixture is warmed to 80°C and homogenized. Water (part) is added and the mixture is warmed to 100°C under stirring. The

mixture is cooled to 80°C and the drug substance dissolved in the rest of water is added to the mixture. The mixture is homogenized under vacuum and cooled.

Example 6

Ingredient	% (w/w)
Dexamidme HCl	0.75
Caprylic/Capric triglyceride	3.0
Polydecene	3.0
Petrolatum	3.0
Glycerin	2.6
PEG-100 stearate	1.5
Glyceryl stearate	1.5
Cetearyl alcohol	1.0
Phenoxyethanol	0.8
Sodium carboxymethyl cellulose	0.3
Water	To 100.0

5

The emulsion formulation of Example 6 is prepared by adding polydecene, petrolatum, cetearyl alcohol, glyceryl stearate, PEG-100 stearate and caprylic/capric triglyceride in a vessel. The mixture is warmed to 80°C and homogenized. Glycerin, 10 phenoxyethanol and the drug substance dissolved in a part of water are mixed and warmed to 75°C and then added to the mixture under stirring. The mixture is cooled to 40°C. Sodium carboxymethyl cellulose and the rest of water (20°C) is mixed and homogenized in another vessel and then added to the mixture. pH is adjusted to 6 and the mixture is homogenized under vacuum and cooled.

CLAIMS

- 1 A pharmaceutical veterinary composition in a semisolid form adapted for
transmucosal administration comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable
salt thereof as an active ingredient
- 2 A pharmaceutical veterinary composition in the form of a transmucosal gel or
emulsion, comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an
active ingredient
- 3 A composition according to claim 2 which is in the form of a transmucosal
gel
- 4 A pharmaceutical veterinary composition in the form of a transmucosal gel,
comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a gelling agent,
a transmucosal penetration enhancer, water-miscible organic co-solvent and water
- 5 A pharmaceutical veterinary composition according to claim 4 comprising,
per weight of the composition, 0.1 – 5 % (w/w) of detomidine or a pharmaceutically
acceptable salt thereof, 0.3 – 40 % (w/w) of a gelling agent, 0.2 – 15 % (w/w) of a
transmucosal penetration enhancer, 5 – 50 % (w/w) of a water-miscible organic co-
solvent, and 30 – 80 % (w/w) of water
- 6 A pharmaceutical composition according to claim 4 or 5, wherein the water-
miscible organic co-solvent is a glycol or C₂-C₄ alcohol
- 7 A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the water-
miscible organic co-solvent is propylene glycol
- 8 A pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the amount of
propylene glycol is from about 10 to about 45 % (w/w), preferably from about 15 to
about 40 % (w/w), per weight of the composition
- 9 A pharmaceutical composition according to claim 4 or 5, wherein the gelling
agent is selected from cellulose derivatives, polyacrylic acids and
polyoxyethylene/polyoxypropylene copolymers
- 10 A pharmaceutical composition according to claim 9 wherein the gelling
agent is hydroxypropyl cellulose or hydroxyethyl cellulose
- 11 A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the amount of
the gelling agent is from about 0.5 to about 40 % (w/w), more preferably from about
1 to about 30 % (w/w), per weight of the composition
- 12 A pharmaceutical composition according to claim 9, wherein the gelling
agent is a carbomer

13 A pharmaceutical composition according to claim 12, wherein the amount of the carboner is from about 0.3 to about 50 % (w/w), more preferably from about 0.5 to about 30 % (w/w), per weight of the composition.

5 14 A pharmaceutical composition according to claim 4 or 5, wherein the transmucosal penetration enhancer is a fatty acid of 5 to 30 carbon atoms, a sulphate salts of a 5 to 30 carbon fatty acid or DMSO

15 A pharmaceutical composition according to claim 14, wherein the amount of the transmucosal penetration enhancer is from about 0.5 to about 10 % (w/w) per weight of the composition

10 16 A pharmaceutical composition according to claim 4 or 5, having pH value from about 5 to about 7, more preferably from about 5.5 to about 6.5

17 A veterinary kit comprising a) a composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, b) a package for containing said composition, and
15 c) instructions for administering said composition on the mucosa of an animal

18 A veterinary kit according to claim 17, wherein said mucosa is oral mucosa.

19 A veterinary kit according to claim 17, wherein the composition is in the form of a transmucosal gel or emulsion,

20 20 A veterinary kit according to claim 19 wherein the composition is in the form of a transmucosal gel

21 A kit according to any of claims 17-20, wherein the package is in the form of a syringe.

22 A method of veterinary sedation comprising applying effective amount of a composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration,
25 comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, on the mucosa of an animal

23 A method according to claim 22, wherein said mucosa is oral mucosa.

24 A method according to claim 22 or 23, wherein the composition to be applied is in the form of a transmucosal gel or emulsion.

30 25 A method according to claim 24, wherein the composition to be applied is in the form of a transmucosal gel

26 Use of a composition in a semisolid form adapted for transmucosal administration comprising detomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, in the manufacture of a medicament for administration on the
35 mucosa of an animal.

27 Use according to claim 26, wherein said mucosa is oral mucosa.

28. Use according to claim 26 or 27, wherein the composition is in the form of a transmucosal gel or emulsion.

29 Use according to claim 28, wherein the composition is in the form of a transmucosal gel

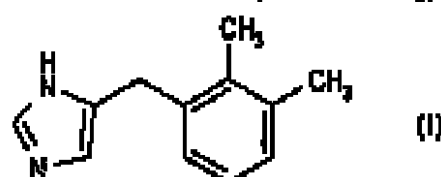
COMPOSICION VETERINARIA TRANSMUCOSAL QUE COMPRENDE DETOMIDINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invencion se relaciona con métodos y composiciones farmacéuticas que se administran a animales, particularmente para proporcionar un efecto sedante analgésico, represor y ansiolítico en grandes animales, tales como equinos y bovinos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La detomidina, que es el 4-[[2,3-dimetilbencil]]imidazol de fórmula I



es un agente farmacéutico bien conocido, usado actualmente como sal de clorhidrato en el ámbito veterinario. Se usan soluciones inyectables de detomidina (Domosedan®, Dormosedan®) para la sedación y la analgesia de equinos y bovinos durante varios exámenes y tratamientos. La detomidina y su preparación se describen en las Patentes de los EEUU N° 4443466 y 4584383.

La administración de clorhidrato de detomidina por inyección provee la sedación rápida y confiable en animales de gran tamaño, pero la forma de dosificación debe ser administrada por alguien con conocimiento en el cuidado de animales, tal como un veterinario. Mas aun, algunos animales de gran tamaño tienen "aversión a las agujas", lo que puede complicar la administración por inyección. Por consiguiente, se ha intentado hallar otros medios para administrar detomidina.

Se ha descrito la administración transmucosal por chorro sublingual de una solución inyectable de detomidina (Malone J. H. y Clarke K. W. J. Vet. Anaest., 20 de Dic. de 1993, 73-77). Empleando este método, se logró una sedación útil a una dosis de 40 µg/kg, pero la velocidad a la que se logró la

sedación (45 minutos para obtener un efecto máximo) fue sustancialmente menor que después de una inyección intramuscular

En otro estudio, se administró una solución inyectable de detomidina con una jeringa plástica, dentro de la cavidad bucal u oral del caballo, sola o combinada con distintos medios alimenticios, tales como una mezcla de salsa de manzana y goma o molases (Ramsay E C et al, Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2002, 29, 219-222) Fue necesaria una dosis de 60 µg/kg para producir un nivel de sedación apropiado, lo que produjo una caída profunda de la cabeza en los caballos aproximadamente a los 45 minutos

Finalmente, se han descrito parches adhesivos transmucosales para uso veterinario en la Publicación Internacional de Patente WO 00/19987, donde se menciona la detomidina como uno de los agentes activos apropiados. Sin embargo el presente solicitante ha descubierto que estas formas de dosificación de detomidina en parches transmucosales provocan una irritación local sustancial e inaceptable si se las aplica sobre la mucosa oral de animales grandes, tales como el caballo. Esta irritación probablemente es provocada por el agente activo mismo la detomidina, por lo que se estableció que constituía un obstáculo importante para la administración terapéutica de detomidina en formulaciones de parches transmucosales

Por consiguiente aún subsiste la necesidad de contar con productos mejorados para administrar detomidina en animales de gran tamaño, tales como equinos y bovinos, donde estos productos proporcionen un inicio rápido de la acción una administración sencilla y un bajo potencial de irritación

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica, bajo la forma de un gel transmucosal, para proporcionar un efecto sedante, analgésico, represor y ansiolítico en animales, que comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo

En particular, la composición es en forma de gel transmucosal o emulsión

Inesperadamente, se ha encontrado que una formulación semisólida de la invención, cuando se aplica sobre la mucosa oral de un animal de gran tamaño tal como un caballo, puede proporcionar un inicio rápido de la acción comparable a una inyección intramuscular, al tiempo que presenta un bajo potencial de irritación en la mucosa oral, aun después de una dosificación repetida. La formulación también provee una duración de acción más prolongada que las inyecciones intravenosas o intramusculares. Por consiguiente, en la presente invención se provee un mejoramiento significativo respecto de los métodos existentes para administrar detomidina a grandes animales tales como equinos y bovinos.

Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, en la presente invención se provee una composición farmacéutica veterinaria, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal que comprende detomidina o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo.

De acuerdo con otra realización de la invención, en la presente invención se provee una composición farmacéutica veterinaria bajo la forma de un gel transmucosal o emulsión, que comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo.

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica veterinaria en forma de un gel transmucosal que comprende detomidina o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo.

De acuerdo con otra realización de la invención en la presente invención se provee un kit veterinario que comprende a) una composición en una forma semisólida adaptada para administración transmucosal que comprende detomidina o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo, b)

un empaque para contener dicha composición, c) instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa, particularmente mucosa oral de un animal

De acuerdo con otra modalidad de la invención, la presente invención proporciona un kit veterinario que comprende a) una composición en forma de gel o emulsión transmucosal, que comprende detomidina o o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo, b) un empaque para contener dicha composición y c) instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa, particularmente mucosa oral, de un animal

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, la presente invención proporciona un kit veterinario que comprende a) una composición en forma de gel transmucosal, que comprende detomidina o o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo, b) un empaque para contener dicha composición, y c) instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa, particularmente mucosa oral, de un animal

De acuerdo con otra realización de la invención, la presente invención proporciona un método para realizar la sedación veterinaria, que comprende aplicar una cantidad efectiva de una composición, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, que comprende detomidina, o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo, sobre la mucosa oral de un animal

De acuerdo con aun otra realización de la invención en la presente invención se provee el uso de una composición, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, que comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para administrar sobre la mucosa oral de un animal

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica veterinaria, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, que comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo. El término "semisólido" significa aquí un estado físico-mecánico suspendido en agua bajo presión moderada. Preferiblemente la composición puede ser fácilmente administrada, significa que esta puede ser rápidamente distribuida desde una clase de tubo convencional bien conocidas para formulaciones tópicas o de jeringa. La composición semisólida debería ser lo suficiente viscosa para poder mantenerse en la boca del animal, sin embargo la viscosidad no debe ser muy alta para evitar que no pueda pasarse la composición. Preferiblemente, el material semisólido debería tener una viscosidad entre cerca a 500 a cerca de 200,000 mPas preferiblemente de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 100,000 mPas, y más preferiblemente de aproximadamente 5 000 a aproximadamente 50 000 mPas por ejemplo aproximadamente 8 000 a aproximadamente 30,000 mPas. La presente composición semisólida de la presente invención tiene una consistencia dispersable al administrarse. Por consiguiente, la presente composición es diferente de los abordajes previos debido a que no tiene la forma de un parche, una matriz, una película o un comprimido donde estas formas de dosificación tienen la desventaja de presentar el potencial de generar irritación.

La formulación de la invención se aplica apropiadamente sobre la mucosa oral de un animal, por ejemplo, la mucosa bucal, lingual, sublingual o gingival. Preferiblemente, se aplica en forma sublingual, donde la detomidina se adsorbe a través de las membranas mucosas de la cavidad hacia la circulación e induce el efecto farmacológico deseado. La ruta sublingual elimina el dolor provocado por la penetración de la aguja en la piel, y es una ruta particularmente factible cuando el animal por ejemplo un caballo, no puede ser inyectado por alguna razón (pacientes con aversión a las agujas). La composición de la invención se aplica

preferiblemente por vía sublingual en un volumen pequeño usando una jeringa o un dispositivo semejante. La composición permanece en el sitio de aplicación y no se traga con facilidad. Es especialmente útil para proporcionar un efecto represor, sedante, analgésico y/o ansiolítico en animales de gran tamaño, particularmente en caballos, ponies y bovinos, durante diversos procedimientos de examen, tratamiento y transporte. La administración de la dosificación en gel es fácil y puede ser realizada por el dueño o aquél que está a cargo del animal, sin la necesidad de conocimiento en la administración de drogas parenterales. El inicio del efecto, por ejemplo, de sedación, es rápido, y generalmente comienza en el caballo a los 30 minutos, preferiblemente a los 25 minutos, más preferiblemente a los 20 minutos, respecto del momento de la aplicación. La duración del efecto sedante es preferiblemente de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 300 minutos.

La cantidad de detomidina o de la sal de este para uso farmacéutico en la composición se selecciona tal que proporciona un efecto farmacológico deseado. La cantidad actual del fármaco administrado puede depender de numerosos factores, tales como, especie, edad, peso del sujeto a tratarse, la duración deseada del uso y el efecto a lograrse.

Un gel, como se lo utiliza en la presente documentación, es un sistema semisólido de una sola fase que consiste en macromoléculas orgánicas (agente gelificante) distribuidas uniformemente en un líquido, de modo tal que no hay límites evidentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido.

La estructura del gel se obtiene usando un agente gelificante apropiado. La cantidad de agente gelificante se selecciona de modo que el gel resultante tenga las propiedades reológicas deseadas. El gel de la invención preferiblemente es un gel acuoso (hidrogel), donde el solvente líquido comprende agua. Sin embargo, la

formulación de gel acuoso también puede comprender co-solventes miscibles en agua. El ingrediente activo se disuelve o dispersa uniformemente en la composición de gel.

Preferiblemente la formulación de gel transmucosal de la invención comprende detomidina o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, un agente gelificante, un potenciador de la penetración transmucosal, un co-solvente orgánico miscible en agua, y agua.

La cantidad de detomidina, o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico, en el gel, se selecciona de modo de proporcionar el efecto farmacológico deseado. La cantidad real de droga administrada puede depender de numerosos factores, tales como la especie, la edad y el peso del sujeto a tratar, la duración deseada del uso y el efecto que se desea lograr. Deberá destacarse que la presente invención pretende abarcar todos los usos potenciales de la presente composición, que derivan de la actividad de la detomidina como agonista del receptor adrenérgico alfa, por ejemplo, su uso como sedante, ansiolítico, analgésico y semejantes. Típicamente, la detomidina, o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico, preferiblemente la sal de clorhidrato, se administra a un sujeto en dosis que varían entre aproximadamente 1 y aproximadamente 200 $\mu\text{g/kg}$, más típicamente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 $\mu\text{g/kg}$.

La concentración de detomidina, o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico generalmente está en el rango de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% (p/p) preferiblemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2% (p/p), apropiadamente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1% (p/p), respecto del peso de la composición.

Pueden prepararse sales de detomidina aceptables para el uso farmacéutico empleando métodos conocidos. Las sales apropiadas incluyen las sales de adición ácida formadas, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y

semejantes, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido piruvico, ácido oxálico y semejantes. El clorhidrato de detomidina es la sal preferida.

El agente gelificante puede ser cualquier polímero formador de geles hidrofílicos apropiado. Preferiblemente, el agente gelificante se selecciona entre derivados de celulosa, ácidos poliacrílicos y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno. Los derivados de celulosa y los ácidos poliacrílicos son agentes gelificantes particularmente preferidos.

Los derivados de celulosa para usar como agentes gelificantes incluyen éteres de celulosa, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, hidroxicelulosa y semejantes. Los éteres de celulosa preferidos incluyen la hidroxipropil celulosa y la hidroxietil celulosa.

Los ácidos poliacrílicos para usar como agentes gelificantes incluyen los carbómeros (también denominados polímeros de carboxivinilo). Los carbómeros son polímeros de ácidos acrílicos de poliéter de polialqueno reticulados, típicamente poliálil sacarosa o polímeros de ácidos acrílicos de poliálil pentaeritritol. Están disponibles, por ejemplo, bajo la marca comercial Carbopol, en varios grados. Las dispersiones de carbómeros acuosos son ácidas debido a los grupos carboxilo libres en los polímeros de carbómero. La neutralización de las dispersiones acuosas de polímeros de carbómero provoca el espesamiento espontáneo, mediante la formación de sales de resinas de polímeros solubles en agua.

El gel deberá ser lo suficientemente viscoso como para que pueda permanecer en la boca del animal, sin embargo, la viscosidad no deberá ser tan alta que permita que el animal trague el gel.

Los agentes gelificantes generalmente se usan en una cantidad apropiada para proporcionar un gel con una viscosidad de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 200000 mPas, preferiblemente entre aproximadamente 1000 y

aproximadamente 100000 mPas, más preferiblemente entre aproximadamente 6000 y aproximadamente 50000 mPas por ejemplo entre aproximadamente 8000 y aproximadamente 30000 mPas, medida en un viscosímetro digital Brookfield DV-II, LV-4 (huso cilíndrico), con factor de huso 64, a 12 rpm y 25°C

Esta viscosidad apropiada puede obtenerse ajustando la cantidad de agente gelificante y/o ajustando el pH de la composición. Esto es especialmente relevante cuando el agente gelificante es un ácido poliacrílico, tal como un carbómero, ya que su viscosidad depende del pH de la composición.

La cantidad de agente gelificante depende de la naturaleza del agente gelificante y la viscosidad deseada. Es preferible que el gel tenga una consistencia dispersable, que permita una administración sublingual sencilla de un volumen pequeño del gel a partir de una jeringa o un dispositivo semejante. Preferiblemente la composición de gel de la invención está libre de componentes bioadhesivos, tales como elastómeros o semejantes. Más aun, la composición de gel de la invención preferiblemente no es una composición de gel del tipo de las composiciones formadoras de películas.

En general, la cantidad de agente gelificante en la composición de la invención es de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 40% (p/p), respecto del peso de la composición. En el caso en que el agente gelificante es un derivado de celulosa, la cantidad de agente gelificante típicamente es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 40% (p/p) más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 (p/p), respecto del peso de la composición. En el caso en que el agente gelificante es un ácido poliacrílico, tal como un carbómero la cantidad de agente gelificante típicamente es de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 5,0% (p/p), mas preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,0% (p/p), respecto del peso de la composición.

En el caso en que el agente gelificante es hidroxipropil celulosa, apropiadamente se usa una cantidad que varía entre aproximadamente 5 y

aproximadamente 40% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25% (p/p), respecto del peso de la composición

Apropiadamente, el pH de la composición está dentro del rango de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7, más preferiblemente entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5, particularmente entre aproximadamente 5,8 y 6,2. Puede ajustarse el pH con un compuesto básico apropiado, tal como hidróxido de sodio, amina grasa o una amina terciaria, o con un compuesto ácido, tal como ácido clorhídrico. Un agente gelificante típicamente es un material ligeramente ácido.

Los potenciadores de la penetración transmucosal son agentes capaces de incrementar la velocidad con la cual la droga atraviesa las membranas mucosas y entra en el torrente sanguíneo. Los potenciadores de la penetración transmucosal apropiados incluyen, por ejemplo, los agentes tensioactivos, por ejemplo, los agentes tensioactivos aniónicos, tales como las sales de ácidos grasos de entre 5 y 30 átomos de carbono, por ejemplo, el lauril sulfato de sodio y otras sales de sulfato de ácidos grasos, los agentes tensioactivos catiónicos, tales como las alquilaminas de entre 8 y 22 átomos de carbono, por ejemplo, la oleylamina, y los agentes tensioactivos no iónicos, tales como los polisorbatos y los poloxámeros, los alcoholes monohídricos alifáticos de entre 8 y 22 átomos de carbono, tales como el decanol, el alcohol laurílico, el alcohol miristílico, el alcohol palmítico, el alcohol linoléico y el alcohol oleílico, los ácidos grasos de entre 5 y 30 átomos de carbono, tales como el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido linoleico, el ácido palmítico, el ácido mirístico, el ácido láurico y el ácido cáprico, y sus ésteres, tales como el caprilato de etilo, el miristato de isopropilo, el laurato de metilo, el palmitato de hexametileno, el monolaurato de glicerilo, el monolaurato de polipropilenglicol y el monolaurato de polietilenglicol, el monoetil éter de dietilenglicol (Transcutol), el mentol y otros aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados, los sulfóxidos de alquil metilo, tales como el sulfóxido de decil

metilo y el sulfóxido de dimetilo (DMSO), las azacicloalcan-2-onas 1-sustituidas, tales como la 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona, comercializada bajo la marca comercial AZONE, las amidas, tales como la octilamida, la oleicamida, la hexameten lauramida, la dietanolamida láurica, la 3-lauramida de polietilenglicol, la N,N-dietil-m-toluamida y el crotamitón, y cualquier otro compuesto compatible con la detomidina que tenga actividad de potenciación de la permeabilidad transmucosal. Puede usarse uno o más de los potenciadores de la penetración transmucosal anteriores. La cantidad de potenciador de la penetración transmucosal en la composición generalmente es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 15% (p/p), más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10% (p/p) respecto del peso de la composición, dependiendo del potenciador de la permeabilidad transmucosal.

Los potenciadores de la penetración transmucosal preferidos son los ácidos grasos de entre 5 y 30 átomos de carbono, particularmente el miristato de isopropilo, las sales de sulfato de ácidos grasos de entre 5 y 30 átomos de carbono, particularmente el lauril sulfato de sodio, y el DMSO. En particular, se prefiere el lauril sulfato de sodio.

En el caso en que el potenciador de la penetración transmucosal es lauril sulfato de sodio, se lo usa en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 3% (p/p), apropiadamente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2% (p/p), respecto del peso de la composición.

Los co-solventes orgánicos miscibles en agua apropiados para usar en la composición de la presente invención incluyen polialcoholes o glicoles, tales como propilenglicol, butilenglicol, etilenglicol, preferiblemente propilenglicol o C₂-C₄ alcoholes, tales como etanol, isopropanol, n-propanol o butanol, o combinaciones de éstos. Se prefieren los co-solventes orgánicos no volátiles, particularmente el propilenglicol. La cantidad de co-solvente orgánico miscible en agua en la

composición generalmente es de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45% (p/p), más preferiblemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40% (p/p), por ejemplo entre aproximadamente 20 y aproximadamente 35% (p/p), respecto del peso de la composición

La cantidad de agua en la composición generalmente es de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80% (p/p), más preferiblemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 75% (p/p), por ejemplo entre aproximadamente 40 y aproximadamente 70% (p/p), respecto del peso de la composición

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la formulación de gel transmucosal de la invención comprende, respecto del peso de la composición, 0,1-5 (p/p) de detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, 0,3-40% (p/p) de un agente gelificante, 0,2-15% (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosal, 5-50 (p/p) de un co-solvente orgánico miscible en agua, y 30-80% (p/p) de agua

Opcionalmente, la composición de la invención también incluye otros excipientes de uso común en la técnica, por ejemplo, preservantes y/o antioxidantes, tales como alcohol bencílico, metil y propil parabenos, butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol, edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, amortiguadores, agentes para ajustar el pH, y solubilizantes, tales como glicerol, y semejantes

Preferiblemente, la composición de la invención se administra a un animal sujeto por vía sublingual, a partir de una jeringa rellena con anterioridad, en un volumen que varía entre aproximadamente 1 y 10 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 2 y 5 ml, por ejemplo, 3 ml

Preferiblemente, la composición de la invención comprende un agente colorante. El gel coloreado puede distinguirse fácilmente de la saliva después de

la administración. Por ejemplo, si el producto tipo gel es descargado desde la boca del animal, el dueño podrá apreciar la pérdida aproximada de gel. El dueño también podrá observar fácilmente cualquier dosificación accidental, en el caso en que el producto entre en contacto con su piel.

Preferiblemente, la composición de la invención consiste esencialmente en ingredientes no alimenticios. El término "ingredientes no alimenticios" hace referencia en este caso a ingredientes que no se usan comúnmente como sustancias alimenticias o nutrientes para seres humanos o animales.

La composición puede proporcionarse bajo la forma de un conjunto de elementos veterinarios que comprende la composición de la invención, un envase que contiene dicha composición e instrucciones para administrar dicha composición sobre la mucosa oral de un animal. Preferiblemente, dicho envase es una jeringa capaz de dosificar volúmenes fijos de la composición de la invención. Preferiblemente, la jeringa se prepara con un material polimérico, tal como HDPE. Apropiadamente, el volumen de la jeringa varía entre aproximadamente 1 y 20 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 2 y 10 ml. Por ejemplo, puede envasarse la composición de la invención en jeringas de HDPE de 4 ml, 5 ml o 10 ml.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Se prepararon las siguientes formulaciones de gel.

Ejemplo 1

Ingrediente	% (p/p)
Detomidina HCl	1,0
Hidroxipropil celulosa	20
Propilenglicol	30
DMSO	5
Hidróxido de sodio (1 M)	1,1

Agua	42,9
pH	5,8-6,2

La formulación de gel del Ejemplo 1 se preparó disolviendo la sustancia de droga en agua. A esta mezcla se agregó propilenglicol, dimetilsulfóxido e hidróxido de sodio con agitación. Finalmente, se agregó hidroxipropil celulosa, y se homogenizó la formulación con agitación.

Ejemplo 2

Ingrediente	% (p/p)
Detomidina HCl	0,75
Hidroxietil celulosa	2,2
Propilenglicol	30
Laurel sulfato de sodio	1
Hidróxido de sodio (1 M)	q s
Agua	Hasta 100
pH	5,8-6,2

La formulación de gel del Ejemplo 2 se preparó disolviendo la sustancia de droga en agua. A esta mezcla se agregó propilenglicol y laurel sulfato de sodio con agitación. Finalmente, se agregó hidroxietil celulosa, y se homogenizó la formulación con agitación después de ajustar el pH agregando hidróxido de sodio.

Ejemplo 3

Ingrediente	% (p/p)
Detomidina HCl	0,75
Carbopol	1,0
Propilenglicol	30
Ministato de isopropilo	1
Hidróxido de sodio (1 M)	q s.
Agua	Hasta 100
pH	5,8-6,2

La formulación de gel del Ejemplo 3 se preparó disolviendo la sustancia de droga en agua. A esta mezcla se agregó propilenglicol con agitación. Primero se mezcló carbopol y minstato de isopropilo en un mortero con martillo, y luego se los agregó lentamente a la solución con agitación. Finalmente, se homogenizó la formulación con agitación, después de ajustar el pH agregando hidróxido de sodio.

Ejemplo 4

Ingrediente	%
Detomidina HCl	0,72
Hidroxipropil celulosa	15
Propilenglicol	30
Lauril sulfato de sodio	1
Metil Paraben de sodio	0,1
Propil Paraben de sodio	0,1
Azul FD&C N° 1	0,003
Hidróxido de sodio (5%)/HCl (8,5%)	q.s
Agua	53,075
pH	8,0

La formulación de gel del Ejemplo 4 se preparó colocando propilenglicol, parabenos, lauril sulfato de sodio y agua en un recipiente. Se agitó la mezcla hasta que estuvo miscible y homogénea. Se agregó la sustancia de droga y el agente colorante con agitación. Se calentó la mezcla a 50°C. Se agregó lentamente hidroxipropil celulosa con agitación. Se enfrió el gel a temperatura ambiente con agitación suave y se ajustó el pH de la composición en 8,0 mediante la adición por goteo de una solución de HCl. Se obtuvo un gel azul transparente después de dejarlo reposar. Se envasó el gel en jeringas de HDPE de 5 ml.

Ejemplo 5

Ingrediente	%
Detomidina HCl	0,75

Decyl Oleato	5 0
Alcohol Cetearil	3 8
Estearato PEG-6	2
Estearato Glicol	1 0
Estearato PEG-32	1 0
Sulfato de cetearil de sodio	0 4
Agua hasta	100

La formulación en emulsión del ejemplo 5 se prepara agregando glicol butileno, decil oleato, alcohol cetearil, PEG-6 estearato, glicol estearato, PEG-32 estearato y sulfato estearil de sodio en un recipiente. La mezcla se calienta a 80°C y se homogeniza.

Una parte de agua se agrega y la mezcla se calienta a 100°C bajo agitación. La mezcla se enfría a 80°C y la sustancia del fármaco se disuelve en agua y se agrega a la mezcla. La mezcla se homogeniza al vacío y se enfría.

Ejemplo 6

Ingrediente	%
Detomidina HCl	0.75
Caprílico/triglicérido capríco	3 0
Petrolatum	3 0
Glicerina	2 8
Estearato PEG-100	1 5
Estearato de Gliceril	1 5
Alcohol cetearil	1
Fenoxietanol	0 8
Carbomero de sodio	0 3
Agua hasta	100

La formulación de emulsion del Ejemplo 6 se preparó agregando polideceno, petrolatum, alcohol cetearilo, estearato de gliceril, estearato de PEG-100 y triglicido caprico/caprilico en un recipiente. Se calentó la mezcla a 80°C y se homogeniza. La Glicerina, fenoxietanol y la sustancia del fármaco se disolvió en una parte de agua se mezcló y se calentó a 75°C y luego se agregó a la mezcla bajo agitación. La mezcla se enfrió a 40°C. El carbómero de sodio y el resto de agua (20°C) se mezcló y se homogenizó en otro recipiente y luego se agregó a la mezcla. El pH se ajusta a 6 y la mezcla se homogeniza al vacío y se enfría.

REIVINDICACIONES

- 1 Una composición farmacéutica veterinaria, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, CARACTERIZADA PORQUE comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo
- 2 Una composición farmacéutica veterinaria bajo la forma de un gel transmucosal o emulsión, CARACTERIZADA PORQUE comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo
- 3 Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, la cual tiene una forma de un gel transmucosal
- 4 Una composición farmacéutica veterinaria, bajo la forma de un gel transmucosal, CARACTERIZADA PORQUE comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, un agente gelificante, un potenciador de la penetración transmucosal, un co-solvente orgánico miscible en agua, y agua
- 5 Una composición farmacéutica veterinaria de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADA PORQUE comprende, respecto del peso de la composición, 0,1-5% (p/p) de detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, 0,3-40% (p/p) de un agente gelificante, 0,2-15% (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosal, 5-50% (p/p) de un co-solvente orgánico miscible en agua, y 30-80% (p/p) de agua

6 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, CARACTERIZADA PORQUE el co-solvente orgánico miscible en agua es un glicol o un C_2-C_4 alcohol

7 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el co-solvente orgánico miscible en agua es propilenglicol

8 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de propilenglicol es de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40% (p/p), respecto del peso de la composición

9 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, CARACTERIZADA PORQUE el agente gelificante se selecciona entre derivados de celulosa, ácidos poliacrílicos y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno

10 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE el agente gelificante es hidroxipropil celulosa o hidroxietil celulosa

11 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de agente gelificante es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 40% (p/p), más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30% (p/p), respecto del peso de la composición

12 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE el agente gelificante es un carbómero

13 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de carbomero es de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 5,0% (p/p), más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,0% (p/p), respecto del peso de la composición

14 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, CARACTERIZADA PORQUE el potenciador de la penetración transmucosal es un ácido graso de entre 5 y 30 átomos de carbono, una sal de sulfato de un ácido graso de entre 5 y 30 átomos de carbono o DMSO

15 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de potenciador de la penetración transmucosal es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10% (p/p) respecto del peso de la composición

16 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, CARACTERIZADA PORQUE tiene un valor de pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7, más preferiblemente entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5

17 Un kit veterinario CARACTERIZADO PORQUE comprende a) una composición, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, que comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo, b) un envase para contener dicha composición, y c) instrucciones para administrar dicha composición sobre la mucosa oral de un animal

18 Un kit veterinario de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicha mucosa es mucosa oral

19 Un kit veterinario de acuerdo con la reivindicación 17 donde la composición es en forma de gel o emulsión transmucosal

20 Un kit veterinario de acuerdo con la reivindicación 19, donde la composición es en forma de un gel transmucosal

21 Un kit veterinario de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-20, CARACTERIZADO PORQUE el envase toma la forma de una jeringa

22 Un método para la sedación veterinaria CARACTERIZADO PORQUE comprende aplicar una cantidad efectiva de una composición, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, que comprende detomidina o una sal de esta aceptable para el uso farmacéutico, como ingrediente activo, sobre la mucosa oral de un animal

23 Un método de acuerdo con la reivindicación 22, donde dicha mucosa es mucosa oral

24 Un método de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, donde la composición a ser aplicada es en forma de gel o emulsión transmucosal

25 Un método de acuerdo con la reivindicación 24, donde la composición a ser aplicada es en forma de un gel transmucosal

26 El uso de una composición, bajo la forma semisólida adaptada para administración transmucosal, que comprende detomidina, o una sal de ésta

aceptable para el uso farmacéutico como ingrediente activo, CARACTERIZADO PORQUE es en la fabricación de un medicamento para administrar sobre la mucosa oral de un animal

27 El uso de acuerdo con la reivindicación 26, donde dicha mucosa es mucosa oral

28 El uso de acuerdo con la reivindicación 26 o 27, donde dicha composición es en forma de un gel o emulsión transmucosa

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, donde la composición es en forma de un gel transmucosa

COMPOSICIÓN VETERINARIA TRANSMUCOSAL**RESUMEN**

Una composición farmacéutica veterinaria, bajo la forma de un gel transmucosal, para proporcionar sedación y analgesia en animales de gran tamaño, tales como equinos y bovinos. El gel semisólido transmucosal de la invención comprende detomidina, o una sal de ésta aceptable para uso farmacéutico, como ingrediente activo. La composición provee un inicio rápido de la actividad, al tiempo que tiene muy bajo potencial de irritación de la mucosa oral.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/415 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/38 A61K47/02
A61P25/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPQ-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, PASCAL, SCISEARCH, CHEM ABS Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/052347 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS 'DE!; VON FALKENHAUSEN CHRISTIAN 'DE!; KRUMM) 24 June 2004 (2004-06-24) examples	1-29
X	RAMSAY, EDWARD C. ET AL: "Serum concentrations and effects of detomidine delivered orally to horses in three different mediums" VETERINARY ANAESTHESIA AND ANALGESIA, 29(4), 219-222 CODEN: VANAFV; ISSN: 1467-2987, 2002, XP009060790 cited in the application the whole document	1-29
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2006

Date of mailing of the international search report

16/02/2006

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

Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FI2005/000470

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/19987 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY; MATSON, CHARLES, J; CHEN, YEN-LANE;) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application table 3	1-29
X	----- US 6 562 363 B1 (MANTELLE JUAN ET AL) 13 May 2003 (2003-05-13) column 41, lines 30-37 column 8, line 60	1-29
X	----- US 2004/081699 A1 (RADEMACHER TINA ET AL) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/FI2005/000470

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 22-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FI2005/000470

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004052347	A	24-06-2004	AU 2003289929 A1	30-06-2004
			DE 10256774 A1	24-06-2004
WO 0019987	A	13-04-2000	AT 273698 T	15-09-2004
			AU 768040 B2	27-11-2003
			AU 1100100 A	26-04-2000
			BR 9915020 A	14-08-2001
			CA 2345808 A1	13-04-2000
			CN 1321086 A	07-11-2001
			CZ 20011188 A3	15-08-2001
			DE 69919554 D1	23-09-2004
			DE 69919554 T2	01-09-2005
			EP 1117390 A1	25-07-2001
			ES 2228125 T3	01-04-2005
			HU 0103543 A2	28-01-2002
			JP 2002526403 T	20-08-2002
			MX PA01003310 A	15-05-2003
			NO 20011656 A	02-04-2001
			NZ 510771 A	29-08-2003
			PL 347061 A1	11-03-2002
			PT 1117390 T	31-01-2005
US 6562363	B1	13-05-2003	NONE	
US 2004081699	A1	29-04-2004	BR 0207614 A	13-01-2004
			CA 2438651 A1	29-08-2002
			CN 1599599 A	23-03-2005
			DE 10107659 A1	05-09-2002
			WO 02066016 A2	29-08-2002
			EP 1368004 A2	10-12-2003
			JP 2004529101 T	24-09-2004
			MX PA03007434 A	18-11-2003
			ZA 200306563 A	10-02-2004

Retiro folio 52 'Extracto'

SB
32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-056930- -00000-0000

Fecha: 2007-06-05 16:36:38
Tra. 11 PATENTEIN
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 53

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 38,325
FECHA : MAYO 14 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800354	14/05/2007	65,551,000.00

***** 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 08962 841 002 2



No. 07-056930- -00000-0000

Fecha: 2007-06-05 16:36:38 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

54

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 55

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ORION CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	7 56930
	Solicitud internacional	PCT/FI2005/000470
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3419
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 JUL. 2007

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

adpall