

DIRECCION DE NUEVAS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-022989- -00000-0000

Fecha: 2014-02-04 16:02:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

EXPEDIENTE-----

**TITULO: UNA NUEVA
COMPOSICIÓN
TERAPÉUTICA QUE
CONTIENE
AMPOMORFINA COMO
PRINCIPIO ACTIVO.**

SOLICITANTE BRITANNIA PHARMACEUTICALS
LTD.

APODERADO JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FECHA FEBRERO 4, 2014.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

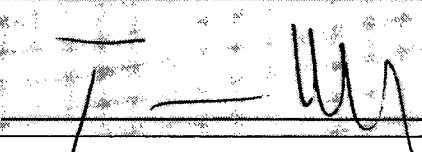
No. 14-022989- -00000-0000

Fecha: 2014-02-04 16:02:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 27

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ EP2012/002916	Fecha 11/07/2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/007381 A1	Fecha 17/01/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
UNA NUEVA COMPOSICIÓN TERAPÉUTICA QUE CONTIENE APOMORFINA COMO PRINCIPIO ACTIVO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 65 LONDON ROAD, NEWBURY, BERKSHIRE, RG14 1JN (GB)		No. TELÉFONO	
CIUDAD BERKSHIRE		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA GRAN BRETAÑA		GRAN BRETAÑA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DEY		MICHAEL	GRAN BRETAÑA
RICHARD		JOEL	FRANCIA
BARONNET		MARIE-MADELEINE	FRANCIA
MONDOLY		NATHALIE	FRANCIA
BERTOCCHI		LAURENT	FRANCIA
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
GRAN BRETAÑA		CHESHIRE	40 PARK LANE, SANDBACH, CHESHIRE, CW11 1EW, GRAN BRETAÑA
FRANCIA		MÉRÉ	1 RUE SAINT-BLAISE, F-78490 MÉRÉ, FRANCIA
FRANCIA		EZY SUR EURE	18 RUE CLOVIS VIGNY, F-27530 EZY SUR EURE, FRANCIA
FRANCIA		LE CHESNAY	5 SQUARE RAPHAEL, F-78150, LE CHESNAY, FRANCIA
FRANCIA		SYLVAINS LES MOULINS	1 CHEMIN DU BOIS DE LOUVINES- LA MILLERETTE, F-27240 SYLVAINS LES MOULINS, FRANCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
URIBE RESTREPO		JUAN CARLOS	C.C. 79.159.313 T.P. 54.493
DIRECCIÓN CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA		No. TELÉFONO 6019660	
CIUDAD BOGOTÁ. D.C. COLOMBIA		CORREO ELECTRÓNICO tum@tumnet.com	
PAÍS COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN UNIÓN EUROPEA		CÓDIGO PAÍS EP	(31) NÚMERO 11290320.8	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 11/07/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 19		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		

	16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
--	---

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT



1	(12) Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención		

5

☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN		
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3				
4				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2				
3				
4				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2				
3				
4				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
7 HARNETT		8 JEREMIAH	9 FRANCIA	
7				
8				
9				
10				
11				
12				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6 32 ALLÉE DE LA BERGERIE, F-91190 GIF-SUR- YVETTE, FRANCIA		7 GIF-SUR- YVETTE		8 FRANCIA
7				
8				
9				
10				
11				
12				
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 January 2013 (17.01.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/007381 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/002916

(22) International Filing Date:

11 July 2012 (11.07.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11290320.8 11 July 2011 (11.07.2011) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD.** [GB/GB]; 65 London Road, Newbury, Berkshire, RG14 1JN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DEY, Michael** [GB/GB]; 40 Park Lane, Sandbach, Cheshire, CW11 1EW (GB). **RICHARD, Joel** [FR/FR]; 1 rue Saint-Blaise, F-78490 Méré (FR). **BARONNET, Marie-Madeleine** [FR/FR]; 18 rue Clovis Vigny, F-27530 Ezy sur Eure (FR). **MONDOLY, Nathalie** [FR/FR]; 5 square Raphael, F-78150 Le Chesnay (FR). **BERTOCCI, Laurent** [FR/FR]; 1 chemin du Bois de Louvines - La Millerette, F-27240 Sylvains les Moulins (FR). **HARNETT, Jeremiah** [IE/FR]; 32 allée de la Bergerie, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).

(74) Agent: **MÜNCH, Konrad J.**; Kernebeck Patentanwälte GmbH, Stiftstrasse 2, 60313 Frankfurt on the Main (DE).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: A NEW THERAPEUTICAL COMPOSITION CONTAINING APOMORPHINE AS ACTIVE INGREDIENT

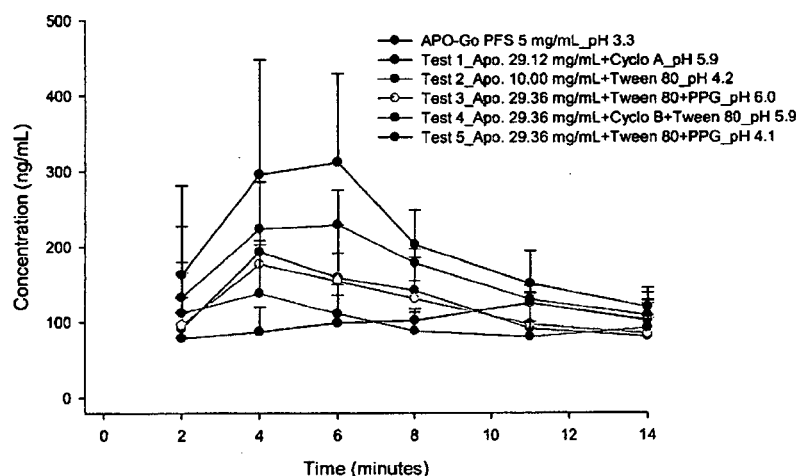


Figure 1

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition containing apomorphine as the active pharmaceutical ingredient, co-solvent, antioxidant, water having a pH greater than 4. The pharmaceutical formulation is suitable for parenteral administration for the treatment of Parkinson's disease

DESCRIPCIÓN

Una nueva composición terapéutica que contiene apomorfina como principio activo

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene apomorfina como principio farmacéutico activo y, más particularmente, a una formulación farmacéutica para administración parenteral.

10 La apomorfina es un principio farmacéutico activo que se usa para reducir los "episodios off" en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. En la actualidad hay tres soluciones de apomorfina comercializadas: una solución para infusión subcutánea comercializada como la marca *APO-go®* PFS, una solución para inyección subcutánea intermitente (administración en bolo) comercializada como la marca *Apo-go®* en ampollas y una solución de apomorfina para inyección subcutánea intermitente (administración en bolo) comercializada como la marca *Apokyn®*. Estas tres soluciones comercializadas actualmente presentan un intervalo de pH de 3,0-4,0.

- 15 No obstante, estas formulaciones inducen reacciones en el lugar de la inyección. Por tanto, la precaución médica para su infusión es cambiar el lugar de la inyección cada 12 horas y para la administración en bol es rotar el lugar de la inyección.

20 Además, la inyección subcutánea parenteral de un principio farmacéutico activo (PFA) formulado en condiciones ácidas puede conducir a la precipitación *in situ* y la degradación química en condiciones fisiológicas y de pH. Un valor de pH bajo de la formulación, así como las potenciales precipitación y degradación del fármaco en condiciones fisiológicas pueden inducir reacciones locales en el lugar de la inyección subcutánea como enrojecimiento, picor, induraciones locales y nódulos que son dolorosos y molestos. Normalmente este es el caso de la apomorfina cuando se administra en una infusión subcutánea (s.c.).

- 25 Para aumentar la tolerancia local del tratamiento, el solicitante ha encontrado una nueva formulación con un pH cercano al pH fisiológico que evita la precipitación *in situ*, aumenta la estabilidad química de la formulación y aumenta la concentración del fármaco, lo que permite la reducción del volumen inyectable.

- 30 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende:

- 35 i) apomorfina como sustancia activa,
ii) un codisolvente miscible en agua,
iii) un antioxidante, en particular un antioxidante que es soluble en la mezcla que consiste en apomorfina y codisolvente, y
iv) agua,

en la que el pH de la composición es superior a 4.

- 40 A menos que se indique lo contrario, las definiciones siguientes se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención en el presente documento.

45 El término "codisolvente" como se usa en la presente solicitud hace referencia a un disolvente o una mezcla de disolventes que permite la incorporación del principio activo en la composición para obtener la dosis requerida en un volumen adecuado y que cumple los criterios de inyectabilidad.

El término "antioxidante" significa un compuesto farmacéuticamente aceptable que posee propiedades antioxidantes con el fin de prevenir la degradación oxidativa del principio activo y prevenir la degradación oxidativa de los excipientes.

- 50 El término "tensioactivo" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o excipiente con propiedades de superficie activa que se usa principalmente en las presentes formulaciones para mejorar la solubilidad acuosa del principio activo, ayudar a proteger a la sustancia activa contra la degradación y limitar la precipitación *in vitro* del principio activo si el codisolvente solo no es suficiente.

- 55 La expresión "modificador del pH", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o excipiente usado principalmente para ajustar el pH de la formulación.

Una composición de acuerdo con la presente invención comprende apomorfina como principio farmacéutico activo (PFA) (o sustancia activa). El PFA apomorfina puede estar en forma de una sal o la base libre.

- 60 De acuerdo con la presente invención, se prefiere que la apomorfina estén en forma de sal. Las sales de apomorfina que se pueden usar para la invención son, preferentemente, sales farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos, tales como las de los ácidos acético, metanosulfónico, arilsulfónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, glutámico, ascórbico, o sales farmacéuticamente aceptables de ácidos inorgánicos, tales como las de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, la apomorfina está en forma de base libre.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, la apomorfina está en forma de sal, preferentemente la apomorfina está en forma de clorhidrato de apomorfina.

- 70 En una composición de acuerdo con la presente invención, la cantidad de apomorfina como principio activo está, preferentemente, entre 10 y 70 mg/ml. En otra realización preferida, la cantidad de apomorfina está entre 10 y 65 mg/ml. En otra realización preferida, la cantidad de apomorfina como principio activo se selecciona de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg/ml.

75

Una composición de acuerdo con la presente invención comprende un codisolvente que permite obtener los criterios de inyectabilidad requeridos de la composición farmacéutica. El codisolvente es un disolvente o mezcla de disolventes o un sólido hidrosoluble. El codisolvente es miscible el agua (Es decir, miscible al menos a la concentración de 5% en agua a 25°C) o hidrosoluble, respectivamente. Se puede seleccionar, por ejemplo, de un alcohol o un poliol tal como diles, trioles, manitol, o un poliéter o una mezcla de los mismos. Cuando el codisolvente es un alcohol, se puede seleccionar de, por ejemplo, etanol, isopropanol. Cuando el codisolvente es un poliol puede ser, por ejemplo, un diol tal como propilenglicol, o un triol tal como glicerol, o puede tener más de 3 grupos hidroxilo tales como manitol, maltitol o derivados de ciclodextrina tales como hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) o sulfobutil-β-ciclodextrina (SBβCD). Cuando el codisolvente es un poliéter, se puede seleccionar de, por ejemplo, polioxietilenglicoles o derivados de polioxietilenglicol, tales como polioxietilenglicol 400, Solutol® HS15, Cremophor® ELP.

En una realización preferida, el codisolvente se selecciona de un alcohol o un poliol o un poliéter o una mezcla de los mismos y, más preferentemente, de polioles y poliéteres o una mezcla de los mismos. En otra realización preferida, el codisolvente se selecciona de dioles, trioles, derivados de ciclodextrina, polioxietilenglicoles y derivados de polioxietileno o una mezcla de los mismos. En una realización más preferida, el codisolvente se selecciona de propilenglicol, glicerol, hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), sulfobutil-β-ciclodextrina (SBβCD), derivados de polietilenglicoles o una mezcla de los mismos.

En una realización preferida, la cantidad de codisolvente está entre 0,1 a 80% (peso:peso) de la composición y, más preferentemente, entre 0,2 y 70% (peso:peso).

Una composición de acuerdo con la presente invención comprende también un antioxidante. Dicho antioxidante es soluble en la mezcla que consiste en apomorfina y codisolvente(s). Puede seleccionarse de, por ejemplo, ácidos y sus sales, vitaminas y derivados, aminoácidos, sulfitos o secuestrantes de radicales fenólicos libres. Cuando el antioxidante es un ácido o una sal del mismo, se puede seleccionar de, por ejemplo, ácido ascórbico o sus sales tales como ascorbato sódico, ácido isoascórbico o sus sales tales como isoascorbato sódico, ácido cítrico o sus sales tales como citrato sódico, ácido láctico, ácido málico. Cuando el antioxidante es una vitamina o un derivado de vitamina se puede seleccionar de, por ejemplo, tocoferol (vitamina E), riboflavina (vitamina B2), tocoferol-PEG-succinato (derivado de vitamina), trolox (derivado de vitamina). Cuando el antioxidante es un aminoácido, se puede seleccionar de, por ejemplo, cisteína, triptófano, histidina, selenocisteína, N-acetil-cisteína, taurina, glutatión y glutatión-glutatión. Cuando el antioxidante es un sulfito, se puede seleccionar de, por ejemplo, sulfito sódico, metabisulfito sódico. Cuando el antioxidante es un secuestrante de radicales fenólicos libres, se puede seleccionar de, por ejemplo, hidroxitolueno butilado, butilhidroxilanisol, ácido cinámico.

En una realización preferida, el antioxidante se selecciona de ácidos y sus sales, vitaminas y derivados de vitaminas, aminoácidos, sulfitos o secuestrantes de radicales fenólicos libres y, preferentemente, de ácidos y sus sales, y sulfitos.

En una realización más preferida, el antioxidante se selecciona de ácido ascórbico y metabisulfito sódico, y, preferentemente, ácido ascórbico.

En otra realización preferida, el antioxidante es ácido ascórbico y la proporción (peso:peso) de apomorfina/antioxidante está entre 1:0,01 y 1:3,0, preferentemente entre 1:0,03 y 1:2,0, y más preferentemente entre 1:0,05 y 1:0,50.

En otra realización preferida, el antioxidante es metabisulfito sódico y la proporción (peso:peso) de apomorfina/antioxidante está entre 1:0,01 y 1:3,0, preferentemente entre 1:0,03 y 1:0,30, y más preferentemente entre 1:0,09 y 1:0,50. En una realización más preferida, el antioxidante es metabisulfito sódico y la proporción (peso:peso) de apomorfina/antioxidante es 1:0,10.

Una composición de acuerdo con la presente invención puede contener otros aditivos normalmente usados en dichas composiciones farmacéuticas como tensioactivo, modificador del pH.

Una composición curable de la presente invención puede contener un tensioactivo o una mezcla de los mismos. Se puede seleccionar de, por ejemplo, la familia de ésteres grasos de polioxietilensorbitán o derivados de polietilenglicol o poloxámeros. Cuando el tensioactivo es de la familia de los ésteres grasos de polioxietilensorbitán, se puede seleccionar de, por ejemplo, monoelato de polioxietileno (80) sorbitán, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietileno (4) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (6) sorbitán. Cuando el tensioactivo es un derivado de polietilenglicol, se puede seleccionar de, por ejemplo, ésteres grasos de polietilenglicol tales como 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 660 (Solutol® HS15) o derivados de aceite de ricino de polietilenglicol tales como Cremophor® ELP.

En una realización preferida, en la composición hay opcionalmente presente un tensioactivo. En una realización preferida, en la composición hay presente un tensioactivo. En una realización preferida, el tensioactivo presente en la composición tiene un equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) entre 8 y 20 y, más preferentemente, entre 12 y 17.

En una realización preferida, el tensioactivo está presente en una composición de acuerdo con la presente invención y el tensioactivo se selecciona de la familia de ésteres grasos de polioxietilensorbitán o derivados de polietilenglicol o poloxámeros. En una realización más preferida, el tensioactivo se selecciona de monoelato de polioxietileno (80) sorbitán, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, derivados de aceite de ricino de polietilenglicol y derivado de polietilenglicol y, más preferentemente, Cremophor® ELP, o 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 660 (Solutol® HS 15).

En una realización preferida, el codisolvente está presente en una composición de acuerdo con la presente invención y la apomorfina. La proporción del codisolvente (peso:peso) en la composición está entre 1:0,1 a 1:40, y, preferentemente, entre 1:0,2 y 1:30.

El pH de la composición es superior a 4. En una realización preferida, el pH de la composición está entre 4 y 7, y, preferentemente, entre 5 y 7. En una realización más preferida, el pH de la composición está entre 5,5 y 6,5. En una realización más preferida, el pH de la composición se selecciona de 5,8, 5,9, 6,0, 6,1 o 6,2.

5 En una realización preferida, en la composición hay opcionalmente presente un modificador del Ph. En otra realización preferida, en la composición hay presente un modificador del pH. El modificador del pH se puede seleccionar de, por ejemplo, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio y, si es necesario, ácidos como ácido clorhídrico.

10 En una realización preferida, en la composición hay presente un modificador del pH y se selecciona de hidróxido sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico o hidróxido de magnesio.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra por vía parenteral. En una realización preferida, la composición de la presente invención se administra por vía subcutánea y, preferentemente, mediante infusión subcutánea.

15 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención muestra una viscosidad baja y se administra fácilmente por vía parenteral mediante una aguja de 27 gauge (G) y, más preferentemente, mediante una aguja de 29G.

20 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser útil en el tratamiento para reducir los "episodios off" en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

En una realización preferida, la composición de la presente invención es para usar como medicamento destinado a reducir los "episodios off" en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

25 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se ha descrito con anterioridad, estando dicho procedimiento definido por las siguientes etapas con el siguiente orden:

- el tensioactivo opcional se pesa, seguido del codisolvente en el mismo contenedor;
- el antioxidante se pesa (solo) y se disuelve en agua desgasificada;
- la solución del antioxidante se añade al codisolvente solo o a una mezcla de codisolventes con tensioactivo en agitación;
- Se añade una cantidad de agua desgasificada y, después, la solución se ajusta a un pH de aproximadamente $7,5 \pm 0,5$ y, más preferentemente, cercano a 7.
- la apomorfina se pesa y se introduce en la solución anterior y se agita hasta que tiene lugar la disolución completa;
- El pH se controla y ajusta en caso necesario de acuerdo con los valores de pH requeridos dentro del intervalo de pH 4-7 y, preferentemente, 5-7, usando un modificador de pH.
- por último, se añade la cantidad restante de agua desgasificada para alcanzar el volumen requerido.

40 Preferentemente, la solución está protegida de la luz. El agua desgasificada se obtiene previamente haciendo circular e introduciendo burbujas de gas nitrógeno seco en la solución durante al menos 30 minutos y el nivel de oxígeno en la solución se monitoriza usando un oxímetro.

45 A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en el dominio asociado con la presente invención entiende habitualmente.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

50 **Parte experimental**

Ejemplo 1: Preparación de solución de clorhidrato de apomorfina a 40 mg/ml, propilenglicol (PG) (45%), ácido ascórbico (AA) (0,4 %), tensioactivo Polisorbato (PS80) (0,3 %), pH 6

55 100 ml de la solución de clorhidrato de apomorfina a 40 mg/ml se fabrican de acuerdo con el procedimiento siguiente:

- Se pesan 0,3 g de PS 80 en un matraz. Se añaden 45,0 g de PG en el matraz que contiene PS80;
- en un batidor, se pesan 0,4 g de AA o 0,4 g de ascorbato sódico. Se añaden 5 G de agua desgasificada para inyectables (WFI) a AA o a ascorbato sódico y el AA o ascorbato sódico se disuelve en agua desgasificada en agitación magnética;
- La solución de ácido ascórbico se añade al matraz que contiene PG y PS80;
- El batidor que contiene la solución de AA se aclara con 5 g de agua desgasificada WFI. Este WFI del aclarado se añade al matraz que contiene PG, PS80 y AA. La solución se homogeneiza en agitación magnética.
- Se añaden 30 g de WFI desgasificada al matraz que contiene PG, PS80 y AA, y la solución se homogeneiza en agitación magnética. Después, el pH se ajusta a $7,5 \pm 0,5$ usando una solución de NaOH 1M (para que esté lo más cercano posible al pH 7,0);
- Se pesan 4 g de apomorfina en un vial de vidrio. Se introduce clorhidrato de apomorfina en el matraz que contiene el vehículo ajustado a pH 7,0. El vial de vidrio que contiene clorhidrato de apomorfina se aclara con 3 g de WFI desgasificada.
- El WFI de aclarado se añade a la solución de apomorfina. El clorhidrato de apomorfina se disuelve en agitación magnética hasta la disolución completa de clorhidrato de apomorfina.
- Después, el pH de la solución de apomorfina se ajusta a $6,0 \pm 0,2$ usando una solución de NaOH 1M.

- La solución de clorhidrato de apomorfinina se mantiene en agitación magnética durante la introducción de una solución de NaOH 0,1 M.
- Se añade WFI desgasificada a la solución de clorhidrato de apomorfinina con el fin de alcanzar un peso final de 104,8 g de la solución de clorhidrato de apomorfinina.
- La solución de clorhidrato de apomorfinina se homogeneiza en agitación magnética y se comprueba el pH final.

Ejemplo 2: Estudio de estabilidad de soluciones de apomorfinina a 30 mg/ml y 40 mg/ml

El contenido en apomorfinina y las impurezas se analizaron usando procedimientos de HPLC. Las características del procedimiento de HPLC usado para la determinación del contenido en apomorfinina son las siguientes:

Equipo de HPLC	:	Alliance 2695 Waters
Columna	:	YMC ODS-A 5 µm, 46x150 mm, 200 Å
Fase móvil	:	750 ml de tampón: K ₂ HPO ₄ 0,03 M, a pH 3 250 ml de metanol 0,75 g de ácido L-tartárico
Disolvente para dilución	:	0,1% de metabisulfito sódico (MS) HCl 0,1 M Rociado con helio durante al menos 30 minutos
Caudal	:	1 ml/min
Detección	:	UV a 210 nm
Tiempo de recorrido	:	20 min
Temperatura	:	Columna: ambiente - Carrusel 5° C
Solución patrón	:	0,05 mg/ml
Volumen de inyección	:	25 µl
Tiempo de retención	:	~ 8,5 min

Las características del procedimiento de HPLC usado para la determinación de las impurezas de apomorfinina son las siguientes:

Equipo de HPLC	:	Alliance 2695 Waters
Columna	:	YMC ODS-A 5 µm, 46x150 mm, 200 Å
Fase móvil	:	875 ml de tampón: K ₂ HPO ₄ 0,01 M, a pH 3 125 ml de metanol 0,75 g de ácido L-tartárico
Disolvente para dilución	:	0,1 % de SM HCl 0,1 M Rociado con helio durante al menos 30 minutos
Caudal	:	1 ml/min
Detección	:	UV a 273 nm
Tiempo de recorrido	:	110 min
Temperatura	:	Columna: ambiente - Carrusel 5° C
Solución patrón	:	0,0025 mg/ml
Volumen de inyección	:	20 µl
Tiempo de retención	:	Ortoquinona: ~ 10 min Impureza A2: ~ 27 min Impureza A1: ~ 28 min Apomorfinina: ~ 35 min

El contenido en impurezas, que se determinó mediante el cálculo del área bajo la curva, es un criterio usado para evaluar la estabilidad de los prototipos.

El grado de coloración se analizó usando en ensayo de color de la Farmacopea Europea la fórmula:

Cabe destacar el que grado de color (de 1 a 7) es inversamente proporcionar a la intensidad del color, es decir 7 significa una solución acuosa incolora, mientras que 1 significa una solución muy coloreada. Los materiales y preparaciones usadas para este ensayo son soluciones de referencia de color preparadas de acuerdo con la Farmacopea Europea.

Cada formulación siguiente (1 a 6) y sus datos de estabilidad de soporte se indican en la Tabla 1 siguiente.

- Formulación 1: 30 mg/ml de apomorfinina, 35 % de PG, 0,2 % de PS80, 0,3 % de SM, pH 6,0.
- Formulación 2: 30 mg/ml de apomorfinina, 35 % de PG, 0,2 % de PS 80, 0,3 % de AA, pH 6,0.
- Formulación 3: 30 mg/ml de apomorfinina, 35 % de PG, 0,3 % de AA, pH 6,0.

Formulación 4: 40 mg/ml de apomorfina, 45 % de PG, 0,4 % de AA, pH 6,0.

Formulación 5: 40 mg/ml de apomorfina, 45 % de PG, 0,3 % de PS 80, 0,4 % de AA, pH 6,0.

Formulación 6: 30 mg/ml de apomorfina, 20 % de HPβCD, 0,2 % de PS80, 0,3 % de SM, pH 6,0.

- 5 (PG: Propilenglicol; PS 80: Polisorbato 80; HPβCD: Hidroxipropil β ciclodextrina ; SM : metabisulfito sódico; AA: ácido ascórbico)

Los encabezados de las columnas para las tablas son los siguientes:

- 10
- pH
 - Grado de coloración indicado como "color"
 - contenido en apomorfina indicado como "contenido est. (mg/ml)", dado que los datos se obtuvieron sin usar un patrón de referencia de apomorfina;
 - Impurezas totales indicadas como "Imp. totales (%)".
- 15

Tabla 1

Prueba Formulación	pH			Color			Contenido est. (mg/ml)			Imp. Total (%)		
	T0	T 3 meses (250 °C)	T 3 meses (400 °C)	T0	T 3 meses (250 °C)	T 3 meses (400 °C)	T0	T 3 meses (250 °C)	T 3 meses (400 °C)	T0	T 3 meses (250 °C)	T 3 meses (400 °C)
1	6,0	5,7	5,5	< B4	<B1	<JV2	29,9	29,0	28,9	< 0,1	<0,1	<0,1
2	6,1	6,0	6,0	< J4	<J3	<JB3	29,2	30,3	30,1	< 0,1	<0,1	<0,1
3	6,1	6,0	6,0	< J4	<J3	<JB3	30,4	30,2	30,1	< 0,1	<0,1	<0,1
4	6,0	6,1	6,1	< J4	<J3	<JB3	40,7	40,1	39,9	< 0,1	<0,1	<0,1
5	6,0	6,1	6,1	< J4	<JB3	<JB3	40,5	39,7	39,9	< 0,1	<0,1	<0,1
6	6,0	5,8	5,7	GY6	R3/RY3	<RY1	30,8	31,0	30,3	< 0,1	0,2	0,8

Ejemplo 3: Estudios *in vivo*

El perfil farmacocinético (FC) de los prototipos seleccionados se evaluó en ratas. Se usaron seis ratas canuladas para cada prototipo. Los animales recibieron una inyección subcutánea de la formulación a una dosis de la formulación a una dosis de 1 mg/kg en un primer lugar de inyección, inyección subcutánea del vehículo correspondiente en un segundo lugar de inyección y una inyección subcutánea de solución salina en un tercer lugar de inyección. Los volúmenes inyectados varían entre 0,03 a 0,2 ml/kg dependiendo de la concentración de la formulación (de 0,5 a 30 mg/ml). Las muestras de sangre se recogieron durante un periodo de 3 horas. Las concentraciones en plasma se determinaron mediante HPLC-EM/EM y se calcularon los parámetros FC.

Con el fin de evaluar la tolerancia local de las formulaciones analizadas se recogieron los tejidos de los 3 lugares de inyección de cada rata y los examinó un anatomopatólogo. Una puntuación de 0 a 4 (0: sin efecto, 1: efecto mínimo, 2: efecto leve, 3: efecto moderado, 4: efecto intenso) se atribuyó a cada sección y se dedujo la tolerancia.

Las siguientes formulaciones se administraron a las ratas (inyección en bolo):

- Referencia: Apo-go® PFS 5 mg/ml, pH 3,3
Prueba 1: 29,12 mg/ml de apomorfina, 20 % de SBβCD, 0,3 % de SM, pH 5,9.
Prueba 2: 10 mg/ml de apomorfina, 0,2 % de PS 80, 0,1 % de SM, pH 4,2.
Prueba 3: 29,36 mg/ml de apomorfina, 0,2 % de PS80, 30% de PG, 0,3 % de SM, pH 6,0.
Prueba 4: 29,36 mg/ml de apomorfina, 20 % de HPβCD, 0,2 % de PS80, 0,3 % de SM, pH 5,9.
Prueba 5: 29,36 mg/ml de apomorfina, 0,2 % de PS80, 30% de PG, 0,3 % de SM, pH 4,1.
(PG: Propilenglicol; PS 80: Polisorbato 80; SBβCD : Sulfobutiléter-β-ciclodextrina; HPβCD : Hidroxipropil β ciclodextrina ; SM : metabisulfito sódico).

Estos prototipos seleccionados se compararon con la solución de referencia (APO-go®) con respecto al perfil de FC y la tolerancia local.

La Figura 21 detalla la fase da absorción de las formulaciones analizadas (1 mg/kg, s.c. en ratas)) muestra el perfil en plasma de la apomorfina durante los primeros 14 minutos con el fin de obtener los parámetros FC de la fase de absorción.

La Figura 2 (perfiles FC de las formulaciones analizadas (1 mg/kg, s.c. en ratas)) muestra el perfil en plasma global de la apomorfina durante un periodo de 3 horas.

Los parámetros FC de estas formulaciones analizadas en ratas (1 mg/kg s.c.) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Parámetro	APO-go ®	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5
Concentración (mg/ml)	5,0	29,1	10,0	29,4	29,4	29,4
pH	3,3	5,9	4,2	6,0	5,9	4,1
C _{máx} (ng/ml)	242	150	211	191	357	182
T _{máx} (min)	5	11	4	4	5	9
AUC (ng.h/ml)	104	98	99	85	136	113
Biodisponibilidad (%)	Referencia	94	95	82	130	108

C_{máx}: Valor máximo de la concentración de apomorfina en el suero de rata.
T_{máx}: tiempo tras la administración para que la concentración de apomorfina alcance el valor de la C_{máx}.
AUC : Área bajo la curva del perfil FC frente al tiempo

La exposición total a apomorfina de las formulaciones analizadas anteriormente fue bastante similar con respecto a la referencia y no se pueden observar diferencias FC importantes para las cinco formulaciones de ensayo, que se concentran más significativamente que la formulación de referencia APO-go® En consecuencia, todos ellos muestran un perfil aceptable desde un punto de vista FC.

Ejemplo 4: Tolerancia local

Los resultados de la tolerancia local de las formulaciones analizadas en ratas (1 mg/kg s.c.) se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Parámetro		APO-go ®	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5
Concentración (mg/ml)		5,0	29,1	10,0	29,4	29,4	29,4
pH		3,3	5,9	4,2	6,0	5,9	4,1
Puntuación de tolerancia	formulación	2,7	2,4	3,7	2,3	3,0	3,2
	Placebo	0,3	0,6	0,5	0,3	0,2	0,8

Nota: La puntuación de la tolerancia para la solución salina fue de 0,1.

5 El mismo nivel de tolerancia que la referencia Apo-go® se observa para las 5 formulaciones de prueba, que tienen una concentración de 2 a 6 veces más alta que la referencia (de 10 a 30 mg/ml para las formulaciones de prueba frente a 5 mg/ml para la referencia).

10 Por tanto, usando de una formulación de acuerdo con la presente invención, los pacientes podrán recibir un tratamiento mejor basado en un volumen de inyección 6 veces menor, una formulación a un pH más fisiológicamente aceptable y una formulación que tiende a ser mejor tolerada que la referencia APO-go®.

Ejemplo 5: Análisis *in vivo* de infusión subcutánea de 14 días

15 El perfil FC de los prototipos seleccionados se evaluó en ratas. Se implantaron microbombas subcutáneas en 6 ratas para cada prototipo. Las microbombas se implantaron por vía subcutánea en la región lumbar para infusión continua en la región escapular. Los animales recibieron una infusión subcutánea de la formulación a una dosis de 6 mg/kg/día (0,3 mg/kg/hora) de las formulaciones adecuadas de apomorfina a animales durante un periodo de 20 horas/día durante 14 días. Las muestras de sangre se recogieron en los siguientes puntos de tiempo:

- Día 1 a 0 h, 6 h tras el inicio de la infusión y 20 h después del inicio de la infusión (IDI),
- Día 7 20 h después del inicio de la infusión (IDI),
- Día 14 A 0 h, 20 h después del inicio de la infusión (IDI),

25 Las concentraciones en plasma se determinaron mediante HPLC-EM/EM y se calcularon los parámetros FC.

Con el fin de evaluar la tolerancia local de las formulaciones analizadas se recogió el tejido del lugar de inyección de cada rata y los examinó un anatomopatólogo. Una puntuación de 0 a 4 (0: sin efecto, 1: efecto mínimo, 2: efecto leve, 3: efecto moderado, 4: efecto intenso) se atribuyó a cada sección y se dedujo la tolerancia.

30 Las siguientes formulaciones se administraron a las ratas (inyección en infusión):

- Prueba 1 (referencia): Apo-go® PFS 5 mg/ml, pH 3,3
- Prueba 2: 30 mg/ml de apomorfina, 35 % de PG, 0,2 % de PS80, 0,3 % de SM, pH 6,0.
- 35 Prueba 3: 30 mg/ml de apomorfina, 35 % de PG, 0,2 % de PS 80, 0,3 % de AA, pH 5,8.
- Prueba 4: 30 mg/ml de apomorfina, 35 % de PG, 0,3 % de AA, pH 5,9.
- Prueba 5: 40 mg/ml de apomorfina, 45 % de PG, 0,4 % de AA, pH 5,9.
- Prueba 6: 40 mg/ml de apomorfina, 45 % de PG, 0,3 % de PS 80, 0,4 % de AA, pH 5,9.

40 (PG: Propilenglicol; PS 80: Polisorbato 80; SM: metabisulfito sódico; AA: ácido ascórbico)

Estos prototipos seleccionados se compararon con la solución de referencia (APO-go®), prueba 1) con respecto al perfil de FC y la tolerancia local.

45 Los parámetros FC de estas formulaciones analizadas en ratas (6 mg/kg s.c. infusión continua) tras el día 1, 7 y 14 se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

Parámetro	Prueba 1 (referencia)	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Prueba 6
Concentración (mg/ml)	4,58	28,9	29,6	30,4	39,5	37,2
pH	3,3	6,0	5,8	5,9	5,9	5,9
C _{máxss} (ng/ml) el día 1	12,95	17,16	13,43	12,19	13,51	10,02
C _{máxss} (ng/ml) el día 7	10,35	13,01	9,79	11,53	7,17	9,25
C _{máxss} (ng/ml) el día 14	15,21	9,68	8,73	7,30	2,76	9,54

50 C_{máxss} : es la concentración máxima de apomorfina en plasma en condiciones de equilibrio. El valor del día 1 se calculó como la media de todos los valores de la concentración obtenidos a 6 y 20 horas tras el inicio de la infusión (IDI) (2 puntos de tiempo de la muestra). Al séptimo día de la infusión, la C_{máxss} es la media de todos os valores de concentración el día 7 (único punto de tiempo de la muestra). Al día 14 de la infusión, es la media de todos os valores de concentración 20 h después del IDI (es decir, al final de la infusión (FDI) (único punto de tiempo de la muestra).

55 Los datos de exposición a la apomorfina de las formulaciones analizadas anteriormente fueron similares con respecto a la referencia.

Los parámetros FC de estas formulaciones analizadas en ratas (6 mg/kg s.c. infusión continua) el día 14 se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Parámetro	Prueba 1 (referencia)	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Prueba 6
Concentración (mg/ml)	4,58	28,9	29,6	30,4	39,5	37,2
pH	3,3	6,0	5,8	5,9	5,9	5,9
C _{máxss} (ng/ml) el día 14	15,2	9,68	8,73	7,30	2,76	9,54
AUC (ng.h/ml)	277	210	178	183	75	173

C_{máxss} corresponde a la concentración media obtenida a las 20 horas del IDI.

No se pueden observar diferencias FC importantes para las cinco formulaciones analizadas. En consecuencia, todas las formulaciones de prueba muestran un perfil aceptable desde un punto de vista FC.

Ejemplo 6: Tolerancia local en el experimento de infusión subcutánea durante 14 días

La tolerancia local de las formulaciones analizadas en la infusión subcutánea durante 20 h/día en ratas a 6 mg/kg/día se presenta en la tabla 5. La puntuación de tolerancia se estableció a los 14 días de la infusión, es decir al FDI.

Tabla 6

Parámetro	Prueba 1 (referencia)	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Prueba 6
Concentración (mg/ml)	4,58	28,9	29,6	30,4	39,5	37,2
pH	3,3	6,0	5,8	5,9	5,9	5,9
Puntuación de tolerancia	3,0	2,8	2,3	2,7	2,4	2,6

El mismo nivel de tolerancia que la referencia Apo-Go® (prueba 1) se obtuvo con las formulaciones de prueba que muestran una concentración de 6 a 8 veces mayor.

Por tanto, usando de una formulación de acuerdo con la presente invención, los pacientes podrán recibir un tratamiento mejor basado en un volumen de inyección 6 a 8 veces menor, una formulación a un pH más fisiológicamente aceptable y una formulación que tiende a ser mejor tolerada que la referencia APO-go®.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de solución que comprende
 - 5 i) apomorfina como sustancia activa;
 - ii) un codisolvente miscible en agua;
 - iii) un antioxidante; y
 - iv) agua,
- 10 en la que el pH de la composición es superior a 4.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad de principio activo está entre aproximadamente 10 y 70 mg/ml, preferentemente entre 10 - 65 mg/ml.
- 15 3. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes en la que la cantidad de codisolvente solo o en mezcla del mismo está entre 0,1 y 80 %/ml, más preferentemente se selecciona entre 0,2 y 70 %.
4. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el codisolvente se selecciona de un alcohol o un poliol o un poliéter o una mezcla de los mismos, preferentemente, de polioles y poliéteres o una mezcla de los mismos.
- 20 5. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el codisolvente se selecciona de dioles, trioles, derivados de ciclodextrina, polietilenglicoles y derivados de polietilenglicol o una mezcla de los mismos.
- 25 6. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el antioxidante se selecciona de ácidos y sus sales, vitaminas y derivados de vitaminas, aminoácidos, sulfitos o secuestrantes de radicales fenólicos libres y, preferentemente, de ácidos y sus sales, y sulfitos.
- 30 7. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el antioxidante se selecciona de ácido ascórbico y metabisulfito sódico.
8. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que opcionalmente hay presente un tensioactivo en la composición.
- 35 9. La composición de la reivindicación 8, en la que un tensioactivo está presente en la composición.
10. La composición de la reivindicación 9, en la que el tensioactivo tiene un HLB entre 8 y 20 y, más preferentemente, entre 12 y 17.
- 40 11. La composición de la reivindicación 9 ó 10, en la que el tensioactivo se selecciona de ésteres grasos de polioxietilensorbitán o derivados de polietilenglicol o poloxámeros.
12. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción apomorfina: codisolvente (peso:peso) está entre 1:0,1 y 1:40, y, preferentemente, entre 1:0,2 y 1:30.
- 45 13. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el pH de la composición está entre 4 y 7, preferentemente entre 5 y 7.
14. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que está presente en la composición un modificador del pH.
- 50 15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el modificador de pH se selecciona de hidróxido sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico o hidróxido de magnesio.
- 55 16. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que es adecuada para administrar por vía parenteral, preferentemente por vía subcutánea y, preferentemente, y preferentemente para administrar mediante una infusión subcutánea.
- 60 17. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, para usar como medicamento destinado a reducir los "episodios off" en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.
18. Uso de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 16 como solución inyectable, en particular una solución inyectable en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 65 19. Un procedimiento para la fabricación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, estando dicho procedimiento definido por las siguientes etapas con el siguiente orden:
 - i) El tensioactivo opcional se pesa, seguido del codisolvente en el mismo contenedor;
 - ii) El antioxidante se pesa (solo) y se disuelve en agua desgasificada.
 - 70 iii) La solución del antioxidante se añade al codisolvente solo o a una mezcla de codisolventes con tensioactivo en agitación.
 - iv) Se añade una cantidad de agua desgasificada y, después, la solución se ajusta a un pH de aproximadamente $7,5 \pm 0,5$ y, más preferentemente, cercano a 7.
 - v) La apomorfina se pesa y se introduce en la solución anterior y se agita hasta que tiene lugar la disolución completa.
 - 75

- vi) El pH se controla y se ajusta si es necesario de acuerdo con los valores de pH definidos en la reivindicación 13, usando un modificador de pH.
- vii) Por último, se añade la cantidad restante de agua desgasificada para alcanzar el volumen requerido.

RESUMEN

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene apomorfina como principio farmacéutico activo, codisolvente, antioxidante ,agua con un pH mayor que 4. La formulación farmacéutica es adecuada para la administración parenteral para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

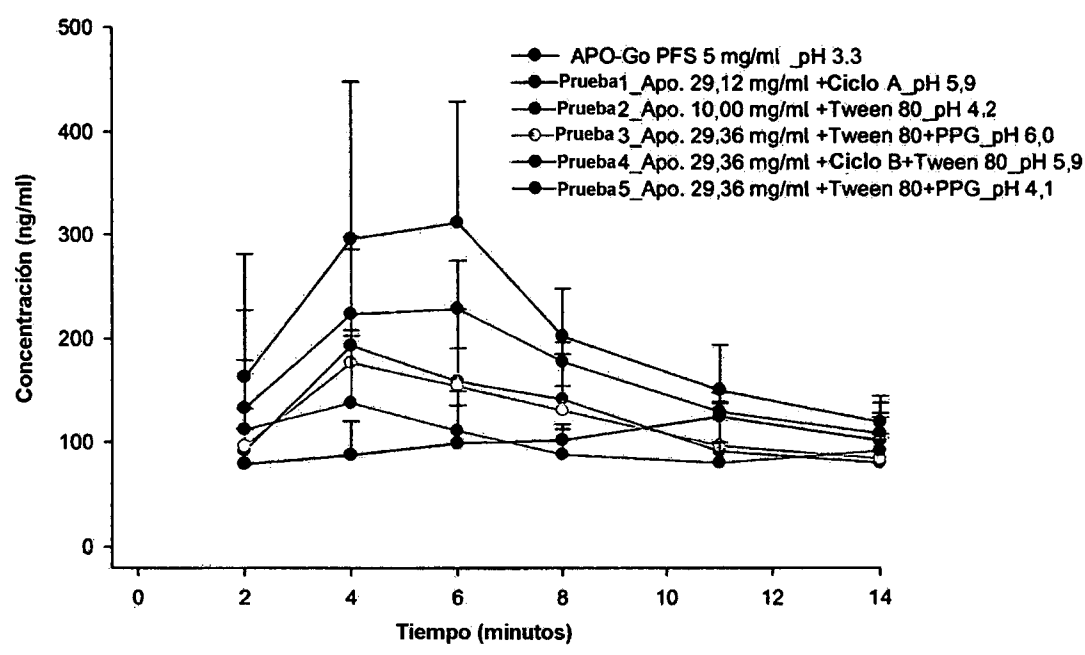


Figura 1

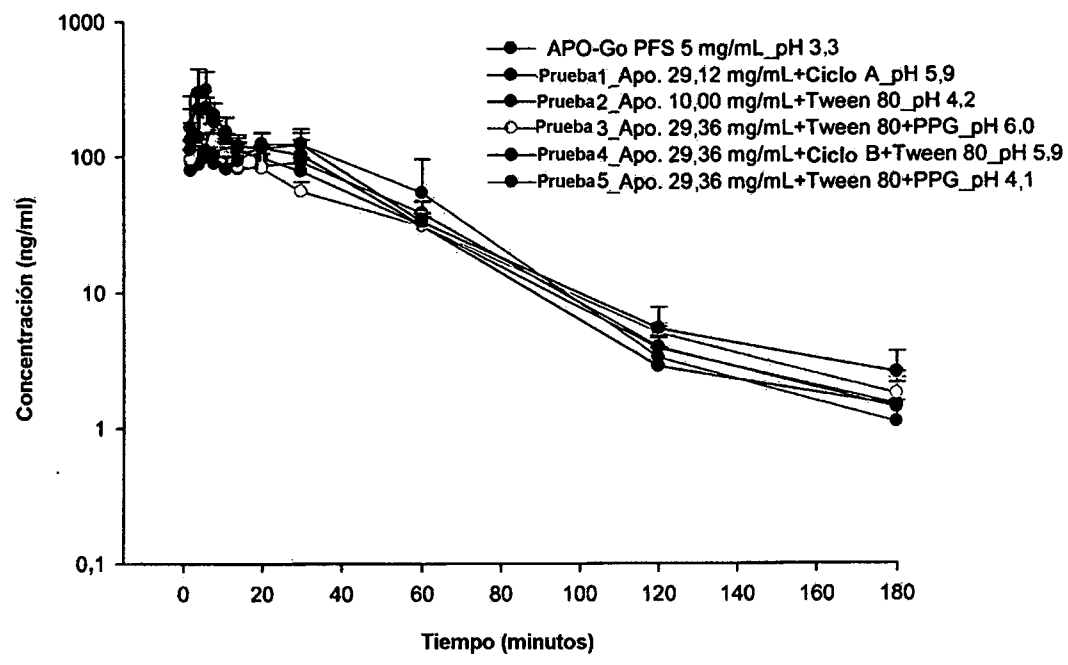


Figura 2

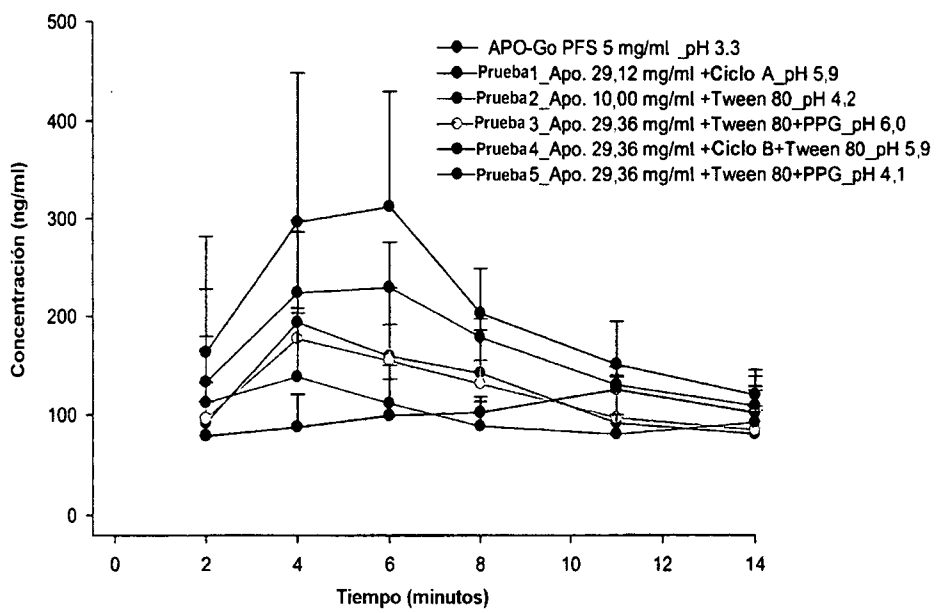


Figura 1

2080

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
BRITANNIA PHARMACEUTICALS LIMITED
Park View House, 65 London Road, Newbury,
Berkshire, RG14 1JN, United Kingdom

in representation of Dieter Jebing

domiciled in Ferdinand-Kobell-
Str. 15, 85540 Haar,
Germany

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property and intellectual 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 or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia,

REPRESENTACIÓN Y
PODER

Yo (nosotros), abajo suscrito(s) _____
Britannia Pharmaceuticals Limited,
Domiciada en Park View House, 65 London
Road, Newbury, Berkshire, RG14 1JN, Gran
en representación de Dieter Jebing Belaña
domiciliado(s) en _____

por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 P. 4, Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia,

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in ceases of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second or third alternate in their turn cases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) intellectual property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before national and/or international arbitration tribunals in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights; b) Protection of trade secrets; c) Obtainment of plant variety protection; d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses any other petition before the sanitary or administrative authorities; e) Protection to the consumers and actions against restrictive commercial practices and competence promotion;

o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo o tercer 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 o segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento nacionales y/o internacionales en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseñas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o administrativas; e) Protección del consumidor y



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

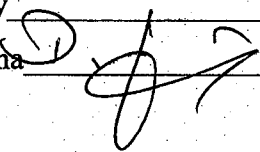
f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile, cancellation and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, custom procedures, writ of mandamus, unfair competition, granting of licenses; and in general the civil, constitutional, criminal and administrative suits relating to all those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, execute license agreements, assignment agreements, file extraordinary remedies such as nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, assign, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

acciones por prácticas comerciales restrictivas y promoción de la competencia;

f) Obtención del registro de derechos de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio, cancelación y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de competencia desleal, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, constitucionales, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, suscribir contratos de licencia, contratos de cesión, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o suplica, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, ceder, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and Signed this/Dado y firmado hoy November 26, 2012 _____

in/en Newbury _____

Signature/Firma  _____ Dieter Jebing (Managing Director) _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0013000

Bogotá D.C., Febrero 04 de 2014 - 15:48:15

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	221061492	04/02/2014	1.006.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	279.000.00
				\$279.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-022989- -00000-0000

Fecha: 2014-02-04 16:02:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

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

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

Febrero 4 de 2014 - 15:48:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012999

Bogotá D.C., Febrero 04 de 2014 - 15:48:15

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	221061492	04/02/2014	1.006.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-022989- -00000-0000

Fecha: 2014-02-04 16:02:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

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

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

, Febrero 4 de 2014 - 15:48:16



A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-022989- -00000-0000

Fecha: 2014-02-04 16:02:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILI

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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