

OP 03



CSA220353

SF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-55399

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION FARMACEUTICA DE ABSORCION ORAL Y SU METODO DE
ADMINISTRACION.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/07

71. SOLICITANTE

GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO

TORONTO, ONTARIO, CANADÁ.

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-055399-00000-0000

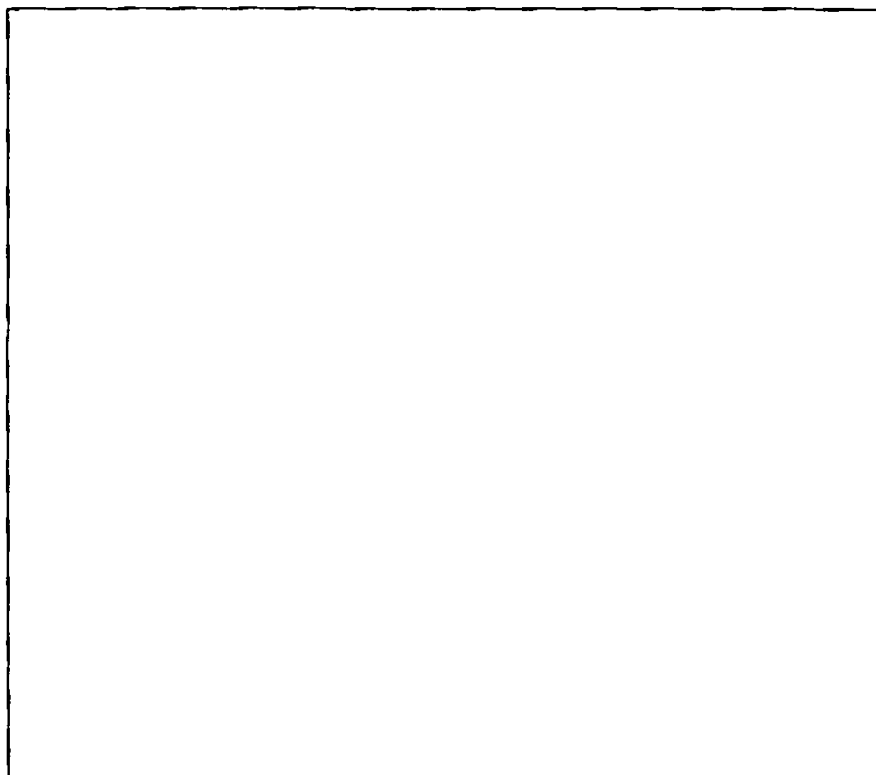
Fecha: 2008-05-30 15:20:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Evb: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: GENEREX PHARMACEUTICALS INC. Dirección: 33 Harbour Square Suite 202 Toronto Ontario M5J 2G2 Canada Nacionalidad o domicilio: Toronto Ontario Canada Lugar de Constitución: Canada Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 41.654.882 TP 20824 CSJ	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: QAZI, Muhammad Waseem, Tahir y GLUSKIN, Anna Dirección: 21 Horner Court, Richmond Hill, Ontario L4B 3G6 Canada y 33 Harbour Square Suite 2409 Toronto, Ontario M5J 2G2 Canada Nacionalidad o domicilio: Ontario Canada		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No: PCT/CA2005/001816 Fecha: 30 de noviembre de 2005 Publicación Internacional No: WO 2007/062494 A1 Fecha: 7 de junio de 2007			
6 TÍTULO (54) FORMULACION FARMACEUTICA DE ABSORCIÓN ORAL Y SU METODO DE ADMINISTRACIÓN			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/07			
8 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
9 Comprobante de pago No: 08 - 41.054 Fecha: 21 de mayo de 2008			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros *Opinión escrita.

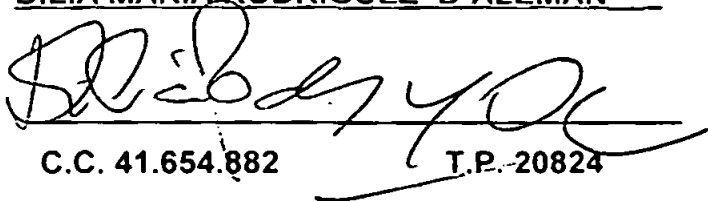
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-055399- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 15:20:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41,054
FECHA : MAYO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693066	21/05/2008	27,730,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	501,000.00

SUN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

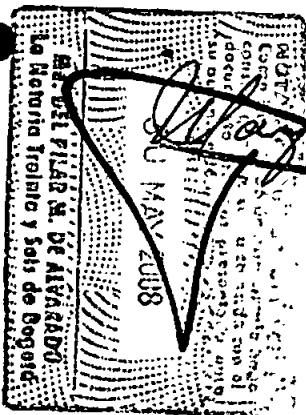
P-1178

TRADUCCION OFICIAL NO. 1026/2007-.

CONSULADO GENERAL
CERTIFICACION NO. 156/2007
(EN ESPAÑOL)

EN DONDE SE CERTIFICAN LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES **MARIO NUÑEZ SUAREZ Y BRUCE GILLIES**, OFICIALES DE AUTENTICACIONES EN LA PROVINCIA DE ONTARIO DIVISION LEGAL DEL MINISTERIO DE DE ASUNTOS EXTERIORES Y DE COMERCIO EN CANADA, LA EXISTENCIA LEGAL DE **GENEREX PHARMACEUTICALS INC.** Y EL CARGO DE LA SEÑORA **ROSE C. PERRI** COMO SECRETARIA Y DIRECTORA DE DICHA COMPAÑIA Y AUTENTICACION DE LA FIRMA DEL CONSUL EFECTUADA POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN BOGOTA BAJO EL NO. **687613 DEL 15 DE NOVIEMBRE DE 2007.**

LA TRADUCTORA OFICIAL



Mary L. de Aguilera



NOTARIA 16-006014 D.C.
Como Notario 36 de este Circuito hego
testar que este libro coincide con el
documento original presentado con el
asunto en radicado No. 14, para

30 MAY 2008

Alc. DEL PILAR M. DE ALVARADO
a Notaría y Seis de Bogotá

SECRET

2007 NOV 20 AM 11:20

JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

RESISTANCE
TO CHANGE

689675

Myq Landolt.
CONSTRUYENDO LA
COMUNICACIÓN
CON LAS FUNCIONES INDICADAS

FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCION OFICIAL NO. 1026/2007-

EL TEXTO QUE SIGUE ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y LLEVA EL SELLO Y LA FIRMA DE MARY LONDOÑO DE AGUILAR, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCIÓN NO. 0614 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE FECHA JULIO 5 DE 2002.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR ROSE PERRI, REPRESENTANTE LEGAL DE GENEREX PHARMACEUTICALS INC., UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA BAJO LAS LEYES DE ONTARIO CANADA, DOMICILIADA EN NO 33 HARBOUR SQUARE, SUITE 2002, TORONTO , ONTARIO, M5J 2G2, CANADA, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO EN TORONTO, ONTARIO, CANADA EL 13 DE SEPTIEMBRE DE 2007.

FIRMADO: ROSE PERRI, DIRECTOR EJECUTIVO DE GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

CERTIFICACION NOTARIAL

(CUANDO EL SOLICITANTE ES UNA SOCIEDAD)

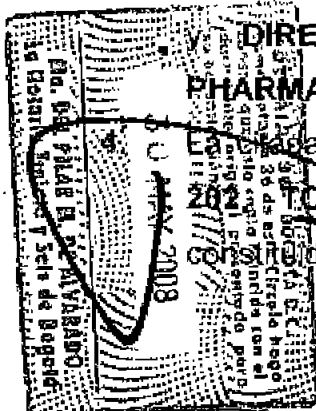
A los 13 días del mes de Septiembre de 2007

El Notario que suscribe DA FE que:

1. ROSE PERRI, mayor de edad y domiciliado en TORONTO, ONTARIO, CANADA, firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Presidente

DIRECTOR EJECUTIVO, de la persona jurídica GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

Esta persona jurídica, con sede en 33 HARBOUR SQAURE, SUITE 2002, TORONTO, ONTARIO, M5J 2G2, CANADA está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual



se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos presentados para tal fin.

FIRMADO: JIMETTE RITACCA COSENTINO NOTARIO PUBLICO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

CERTIFICADO EN EL DEPARTAMENTO DE RELACIONES EXTERIORES Y COMERCIO INTERNACIONAL PARA LEGALIZACIÓN DE LA ANTERIOR FIRMA DE (ILEGIBLE)

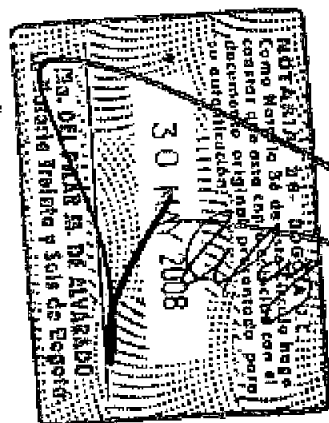
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES -CANADA

HAY SELLO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES Y DE COMERCIO INTERNACIONAL

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DE MARIO NUNEZ SUAREZ, OFICIAL DE AUTENTICACIONES, EFECTUADA PO EL CONSULADO DE COLOMBIA EN OTTAWA, CANADA BAJO EL NO. 243 DE FECHA 25 DE OCTUBRE DE 2007.

FIRMADO. RAFAEL GULLERMO ARISMENDY, PRIMER SECRETARIO DE FUNCIONES CONSULARES, EMBAJADA DE COLOMBIA.

La traductora oficial



CERTIFICADO DE ESTATUS LEGAL

Este documento es para certificar que de acuerdo con el registro de compañías y la dependencia de seguridad de propiedad personal
GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

Corporación de Ontario No.

001154200

Es una corporación constituida,

Es una sociedad constituida, fucionada o continuada bajo las leyes de la provincia de Ontario.

La corporación fue constituida en:

NOVIEMBRE 2. DE 1995

y no ha sido disuelta

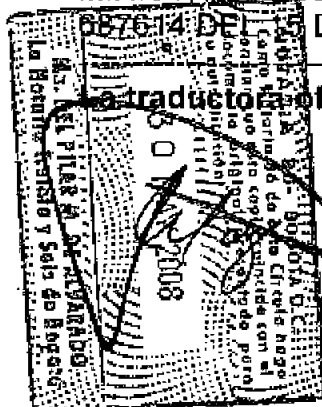
Fecha: **OCTUBRE 16, 2007**

Firma ilegible, Director

CERTIFICADO EN EL DEPARTAMENTO DE RELACIONES EXTERIORES Y COMERCIO INTERNACIONAL PARA LEGALIZACIÓN DE LA ANTERIOR FIRMA DE (ILEGIBLE) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CANADA HAY SELLO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES Y DE COMERCIO INTERNACIONAL

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DE BRUCE GILLIES, OFICIAL DE AUTENTICACIONES, EFECTUADA PO.EL CONSULADO DE COLOMBIA EN OTTAWA, CANADA BAJO EL NO. 245 DE FECHA 25 DE OCTUBRE DE 2007. FIRMADO. RAFAEL GULLERMO ARISMENDY, PRIMER SECRETARIO DE FUNCIONES CONSULARES, EMBAJADA DE COLOMBIA

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DEL CONSUL EFECTUADA POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN BOGOTA BAJO EL NO. 687614 DE 15 DE NOVIEMBRE DE 2007.



Traductora oficial

S. de Aguilar



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 NOV 21 A 10 32
DEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA
69010
FIRMA
ONTO

GENEREX PHARMACEUTICALS

Octubre 17, 2007

A QUIEN PUEDA INTERESAR:

ROSE C. PERRI, CFO, COO, TESORERA, SECRETARIA Y DIRECTORA DE
GENEREX PHARMACEUTICALS INC., ESTÁ AUTORIZADA PARA ACTUAR
COMO REPRESENTANTE LEGAL DE GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

FIRMADO: ANNA GLUSKIN, PRESIDENTE

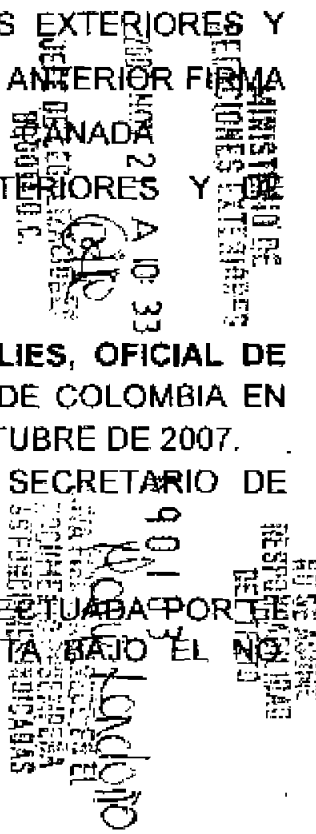
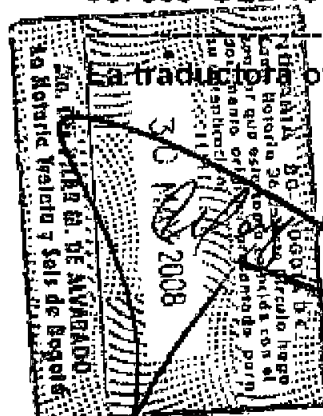
GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

CERTIFICADO EN EL DEPARTAMENTO DE RELACIONES EXTERIORES Y
COMERCIO INTERNACIONAL PARA LEGALIZACIÓN DE LA ANTERIOR FIRMA
DE (ILEGIBLE) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CANADA
HAY SELLO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES Y
COMERCIO INTERNACIONAL

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DE BRUCE GILLIES, OFICIAL DE
AUTENTICACIONES, EFECTUADA PO EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
OTTAWA, CANADA BAJO EL NO. 244 DE FECHA 25 DE OCTUBRE DE 2007.

FIRMADO. RAFAEL GULLERMO ARISMENDY, PRIMER SECRETARIO DE
FUNCIONES CONSULARES, EMBAJADA DE COLOMBIA.

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA DEL CONSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN BOGOTÁ BAJO EL NO.
687609 DEL 15 DE NOVIEMBRE de 2007.



2986



Consulado de Colombia

CERTIFICACION No. 156/ 2007

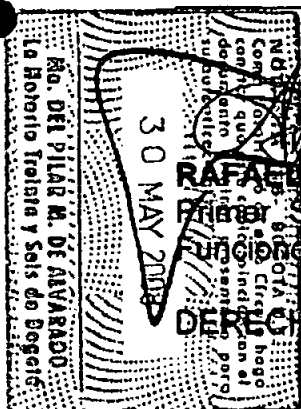
**EL SUSCRITO PRIMER SECRETARIO ENCARGADO DE FUNCIONES
CONSULARES, DE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN OTTAWA,**

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS,

CERTIFICA:

1. Que los señores **MARIO NUÑEZ SUAREZ** y **BRUCE GILLIES**, quienes autorizan los documentos autenticados en la Provincia de Ontario, ejercían legalmente en la fecha indicada, como Oficiales de Autenticaciones de la división legal del Ministerio de Asuntos Exteriores y de Comercio de Canadá, y que las firmas y sellos que en los documentos aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la entidad **GENEREX PHARMACEUTICALS INC.**, establecida en **33 HARBOUR SQUARE, SUITE 202, TORONTO, NOTARIO, M5J 2G2, CANADA** existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes canadienses.
3. Que la señora **ROSE C. PERRI**, en su calidad de Secretaria y Directora de **GENEREX PHARMACEUTICALS INC. (Canadá)**, está autorizada legalmente para representar a esa entidad en este acto y otorgar el poder.

Se expide a solicitud del interesado a los veinticinco (25) días del mes de octubre del año dos mil siete (2007).



RAFAEL GUILLERMO ARISMENDY J.
Primer Secretario Encargado de las
Funciones Consulares

DIRECCION CHOS CONSULARES US\$ 109.00

687613

Rafael A. Sandoz

FUNCIONES INDICADAS

ADMINISTRATIVE

NOV 15 A 10:57

三

EFEE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

NOTARIA 30
Como Muestran 30 de Agosto de 1911
constar que el Sr. Ciro D. C.
decurado en este caso, con el pago
su escritura original presentada para
30 MAY 2008
Mo. Del Pilar M. de VILLARADO
la Notaria Intervino y Sols de Bogoté

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemudet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Rosa Perri

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Generex Pharmaceuticals, Inc

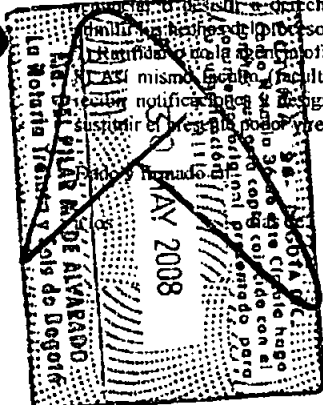
una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Ontario, Canada

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en *33 Harbour Square, Suite 202, Toronto, Ontario, M5J 2G2, Canada*

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o aceptar derechos concedidos o en curso de concesión, renunciar a los derechos de litigio.
- 7) En el mismo sentido (facultados) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.



POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned **ROSE PERRI**

legal representative(s) of **GENEREX PHARMACEUTICALS INC.**

an organization existing under the laws of **ONTARIO, CANADA**

and in present execution of its business activity, domiciled at **33 HARBOUR SQUARE, SUITE 202, TORONTO, ONTARIO, M5J 2G2, CANADA**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses, as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at **TORONTO, ONTARIO, CANADA**

on this 13th day of **SEPTEMBER** of 2007

Rosa Perri
Firma / signature

ROSE PERRI, CFO OF GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 13 días del mes de Septiembre de 2007,
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Rosa Perri
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Toronto, Canada
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a) la otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de CFO de Genarex Pharmaceuticals Inc
de la persona jurídica Genarex Pharmaceuticals Inc

4. La citada persona jurídica con sede en 33 Harbour Square, Suite 202, Toronto, Ontario, M5J 2G2, Canada está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia

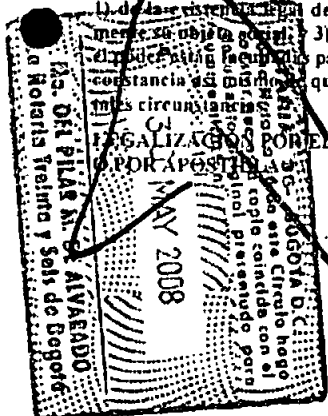
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consúl de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están legalmente facultados para hacerlo, dejando constancia del mismo, de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZATION BY THE CONSUL OF COLOMBIA



NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 13th day of September, 2007
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Rose Perri
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Toronto, Ontario, Canada set her hand on the foregoing document.

2. The grantor is to her personally known and that she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in her capacity of CFO of the juridical person GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

4. The mentioned juridical person with place of business in 33 Harbour Square, Suite 202, Toronto, Ontario, M5J 2G2, Canada

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

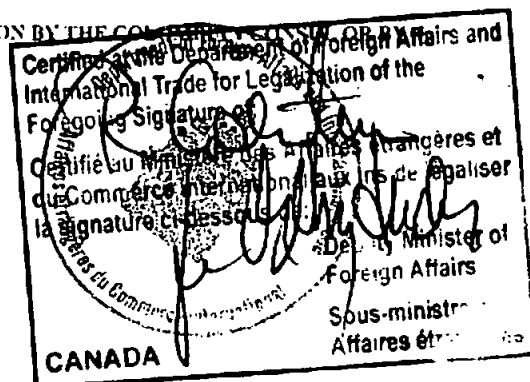
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

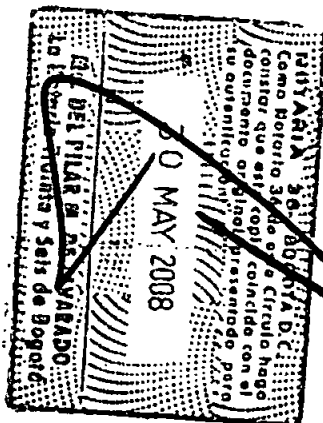
NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE CONSUL OF COLOMBIA OR APOSTILLE.



CONSULADO DE COLOMBIA
No. 243 Ottawa, Canadá, a 25 de Octubre de 2007
Visto en este Consulado para autenticar la firma de
MARIO NUNEZ SUAREZ
quien en la Fecha ejercía las funciones de
OFICIAL DE AUTENTICACIONES
US\$ 24.00
Cónsul de Colombia
RAFAEL GUILLERMO ARRIENDEY J.
Primer Secretario Encargado de los Despachos Consulares
Embajada de Colombia
Ottawa, Canadá



CERTIFICATE OF STATUS
ATTESTATION DU STATUT JURIDIQUE

This is to certify that according to the records of the Companies and Personal Property Security Branch

D'après les dossiers de la Direction des
compagnies et des sûretés mobilières, nous
attestons que la société

GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

Ontario Corporation Number

Numéro matricule de la société (Ontario)

001154200

is a corporation incorporated,
amalgamated or continued under
the laws of the Province of Ontario.

est une société constituée, prorogée ou née
d'une fusion aux termes des lois de la
Province de l'Ontario.

The corporation came into existence on

La société a été fondée le

NOVEMBER 02 NOVEMBRE, 1995

and has not been dissolved.

et n'est pas dissoute.

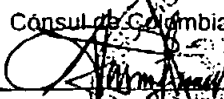
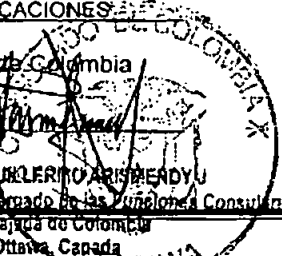
Data

Fait le

OCTOBER 16 OCTOBRE, 2007

Director
Directrice

Certified at the Department of Foreign Affairs and
 International Trade as the legalization of the
 foregoing signature of: *[Signature]*
 Certifié au Ministère des Affaires étrangères et
 du Commerce international aux fins de légaliser
 la signature ci-dessous de: *[Signature]*
 Deputy Minister of Foreign Affairs
 Sous-ministre des Affaires étrangères
 MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES ET DU COMMERCE INTERNATIONAL
 CANADA

CONSULADO DE COLOMBIA
No. 245 Ottawa, Canadá, a 25 de Octubre de 2007
Visto en este Consulado para autenticar la firma de
BRUCE GILLIES
quien en la Fecha ejercía las funciones de
OFICIAL DE AUTENTICACIONES
US\$ 24.00 Cónsul de Colombia

RAFAEL GUILLERMO ARISWENDY
Primer Secretario Encargado de las Funciones Consulares
Embajada de Colombia
Ottawa, Canada


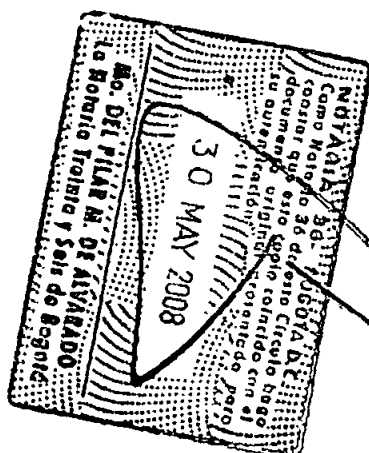
687614

087614
Rafael Arismendi,
PRESIDENTE DE LA
COMUNIDAD DE DESARROLLO
DE LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

LS:01 A 10 57

JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.



19 251900
1600
1610
1620
1630
1640
1650
1660
1670
1680
1690
1700
1710
1720
1730
1740
1750
1760
1770
1780
1790
1800
1810
1820
1830
1840
1850
1860
1870
1880
1890
1900
1910
1920
1930
1940
1950
1960
1970
1980
1990
2000
2010
2020
2030
2040
2050
2060
2070
2080
2090
2100
2110
2120
2130
2140
2150
2160
2170
2180
2190
2200
2210
2220
2230
2240
2250
2260
2270
2280
2290
2300
2310
2320
2330
2340
2350
2360
2370
2380
2390
2400
2410
2420
2430
2440
2450
2460
2470
2480
2490
2500
2510
2520
2530
2540
2550
2560
2570
2580
2590
2600
2610
2620
2630
2640
2650
2660
2670
2680
2690
2700
2710
2720
2730
2740
2750
2760
2770
2780
2790
2800
2810
2820
2830
2840
2850
2860
2870
2880
2890
2900
2910
2920
2930
2940
2950
2960
2970
2980
2990
3000
3010
3020
3030
3040
3050
3060
3070
3080
3090
3100
3110
3120
3130
3140
3150
3160
3170
3180
3190
3200
3210
3220
3230
3240
3250
3260
3270
3280
3290
3300
3310
3320
3330
3340
3350
3360
3370
3380
3390
3400
3410
3420
3430
3440
3450
3460
3470
3480
3490
3500
3510
3520
3530
3540
3550
3560
3570
3580
3590
3600
3610
3620
3630
3640
3650
3660
3670
3680
3690
3700
3710
3720
3730
3740
3750
3760
3770
3780
3790
3800
3810
3820
3830
3840
3850
3860
3870
3880
3890
3900
3910
3920
3930
3940
3950
3960
3970
3980
3990
4000
4010
4020
4030
4040
4050
4060
4070
4080
4090
4100
4110
4120
4130
4140
4150
4160
4170
4180
4190
4200
4210
4220
4230
4240
4250
4260
4270
4280
4290
4300
4310
4320
4330
4340
4350
4360
4370
4380
4390
4400
4410
4420
4430
4440
4450
4460
4470
4480
4490
4500
4510
4520
4530
4540
4550
4560
4570
4580
4590
4600
4610
4620
4630
4640
4650
4660
4670
4680
4690
4700
4710
4720
4730
4740
4750
4760
4770
4780
4790
4800
4810
4820
4830
4840
4850
4860
4870
4880
4890
4900
4910
4920
4930
4940
4950
4960
4970
4980
4990
5000
5010
5020
5030
5040
5050
5060
5070
5080
5090
5100
5110
5120
5130
5140
5150
5160
5170
5180
5190
5200
5210
5220
5230
5240
5250
5260
5270
5280
5290
5300
5310
5320
5330
5340
5350
5360
5370
5380
5390
5400
5410
5420
5430
5440
5450
5460
5470
5480
5490
5500
5510
5520
5530
5540
5550
5560
5570
5580
5590
5600
5610
5620
5630
5640
5650
5660
5670
5680
5690
5700
5710
5720
5730
5740
5750
5760
5770
5780
5790
5800
5810
5820
5830
5840
5850
5860
5870
5880
5890
5900
5910
5920
5930
5940
5950
5960
5970
5980
5990
6000
6010
6020
6030
6040
6050
6060
6070
6080
6090
6100
6110
6120
6130
6140
6150
6160
6170
6180
6190
6200
6210
6220
6230
6240
6250
6260
6270
6280
6290
6300
6310
6320
6330
6340
6350
6360
6370
6380
6390
6400
6410
6420
6430
6440
6450
6460
6470
6480
6490
6500
6510
6520
6530
6540
6550
6560
6570
6580
6590
6600
6610
6620
6630
6640
6650
6660
6670
6680
6690
6700
6710
6720
6730
6740
6750
6760
6770
6780
6790
6800
6810
6820
6830
6840
6850
6860
6870
6880
6890
6900
6910
6920
6930
6940
6950
6960
6970
6980
6990
7000
7010
7020
7030
7040
7050
7060
7070
7080
7090
7100
7110
7120
7130
7140
7150
7160
7170
7180
7190
7200
7210
7220
7230
7240
7250
7260
7270
7280
7290
7300
7310
7320
7330
7340
7350
7360
7370
7380
7390
7400
7410
7420
7430
7440
7450
7460
7470
7480
7490
7500
7510
7520
7530
7540
7550
7560
7570
7580
7590
7600
7610
7620
7630
7640
7650
7660
7670
7680
7690
7700
7710
7720
7730
7740
7750
7760
7770
7780
7790
7800
7810
7820
7830
7840
7850
7860
7870
7880
7890
7900
7910
7920
7930
7940
7950
7960
7970
7980
7990
8000
8010
8020
8030
8040
8050
8060
8070
8080
8090
8100
8110
8120
8130
8140
8150
8160
8170
8180
8190
8200
8210
8220
8230
8240
8250
8260
8270
8280
8290
8300
8310
8320
8330
8340
8350
8360
8370
8380
8390
840

RESUMEN

Una formulación farmacéutica para absorber por la mucosa oral que incluye una cantidad efectiva de (a) un agente farmacéutico en forma de micela combinada, (b) al menos un Compuesto formador de micela seleccionado del grupo de sulfato alquilo de metal alcalino y monooleato de sorbitan polioxietileno, (c) un copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno, (d) al menos un compuesto formador de micela adicional y (e) un disolvente adecuado. La invención proporciona además un dispensador de dosis graduado (aerosol y no aerosol) que contiene la presente formulación y un método de administración de insulina con un dispensador de dosis graduado que incluye administrar dosis múltiples de una formulación que contiene insulina antes y después de cada comida.

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ABSORCIÓN ORAL Y SU MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención describe formulaciones farmacéuticas efectivas para liberar el agente farmacéutico a través de las membranas orales (por ejemplo, mucosa bucal y faríngea) así como sus métodos de administración, y dispensadores graduados de dosis que contienen las formulaciones farmacéuticas.

ANTECEDENTES

En los años se ha progresado muy poco en el alcance de un blanco de formulaciones orales efectivas y seguras para los agentes farmacéuticos, especialmente los agentes farmacéuticos tales como los péptidos y las proteínas. Las barreras para desarrollar formulaciones orales incluyen permeabilidad intrínseca pobre, degradación enzimática celular y luminal, aclaramiento rápido, e inestabilidad química en el tracto gastrointestinal (GI). Los enfoques farmacéuticos utilizados para tratar estas barreras que resultaron exitosos con moléculas de fármacos orgánicos pequeños tradicionales no se han podido reproducir en formulaciones macromoleculares efectivas.

Se han investigado otras rutas de administración, sin ser los inyectables para moléculas de fármacos muy grandes que han resultado muy poco exitosas. Las cavidades nasales y orales han sido de particular interés. La capacidad de las moléculas de ser permeables a través de la mucosa oral parece estar relacionado con el tamaño molecular, la solubilidad lipídica y la ionización de las proteínas peptídicas. Las moléculas de menos de 1000 daltons parecen ser capaces de cruzar rápidamente la mucosa oral. Al

aumentar el tamaño molecular, disminuye rápidamente la permeabilidad de la molécula. Los compuestos solubles lipídicos son más permeables que las moléculas solubles no lipídicas. Ocurre una absorción máxima cuando las moléculas no son ionizadas o son neutrales eléctricamente. Las moléculas cargadas, por lo tanto, presentan los mayores desafíos en lo que respecta a la absorción a través de la mucosa oral.

La mayoría de las moléculas de fármacos proteínicos son moléculas extremadamente grandes con pesos moleculares que superan los 5500 daltons. Además de ser grandes, estas moléculas generalmente son de muy baja solubilidad lipídica, y no pueden absorberse fácilmente a través de la mucosa pulmonar u oral.

Las sustancias que facilitan la absorción o el transporte de moléculas grandes (que se definen en la presente como las moléculas de > 1000 daltons) a través de las membranas biológicas se conocen en el campo como "mejoradores" o "asistentes de absorción". Generalmente, estos compuestos incluyen quelantes, sales biliares, ácidos grasos, compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos, y compuestos poliméricos biodegradables. Muchos de los mejoradores no poseen un perfil de seguridad satisfactorio en lo que respecta a la irritación, disminución de la función barrera, e interrupción del mecanismo protector de la limpieza mucociliar.

Algunos mejoradores, especialmente los que se relacionan con sales biliares y algunos agentes solubilizadores de proteína, son de sabor sumamente amargo y desagradable. Esto hace que sea prácticamente imposible para las personas consumirlos diariamente. Entre los diversos enfoques para tratar el problema del sabor relacionado con los sistemas de

dispersión en base a sales biliares se incluyen los parches para mucosa bucal, comprimidos bicapa, comprimidos de liberación controlada, el uso de inhibidores de proteasa, y diversas matrices polímeras. Sin embargo, estas tecnologías pueden no permitir la incorporación de fármacos de moléculas grandes en las concentraciones terapéuticas requeridas. Incluso más, los dispensadores film match producen graves daños a los tejidos bucales.

Otros de los intentos de incorporar moléculas grandes por rutas orales, nasales, rectales y vaginales utilizando ácidos biliares solos o agentes mejoradores combinados con inhibidores de proteasas y materiales poliméricos biodegradables generalmente no permiten alcanzar los niveles terapéuticos del fármaco sujeto. Los agentes mejoradores solos generalmente no liberan las fuertes uniones celulares en las cavidades orales, nasales, rectales y vaginales por el tiempo necesario para permitir el pasaje de las moléculas de fármaco a través de membranas de la mucosa sin degradación posterior. Estos problemas hacen que sea impráctico el uso de muchos sistemas.

De acuerdo con esto, persiste la necesidad de disponer de formulaciones terapéuticas que son útiles en aplicaciones orales, particularmente las que incluyen agentes farmacéuticos de moléculas grandes.

También es necesario disponer de métodos para el uso de dichas formulaciones.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se enfoca hacia la necesidad antes mencionada de proporcionar una formulación farmacéutica para ser absorbida por la mucosa oral que incluye una concentración efectiva de (a) un agente farmacéutico de molécula grande en forma micelar mixta, (b) glicina trihidroxioxocolanila o su sal, (c) glicerina, y (d) un disolvente adecuado.

En la presente formulación, la glicina trihidroxioxocolanila, una sal de la misma, y glicerina son los compuestos formadores de micela. Preferiblemente, la sal de la glicina trihidroxioxocolanila es glicocolato de sodio.

La formulación farmacéutica puede además incluir al menos otro compuesto formador de micela que se selecciona del grupo de sulfatos alquilo de metal alcalino, copolímeros block de polioxietileno y polioxipropileno, monooleatos, éteres polioxietileno, poliglicerina, lecitina, ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepinos, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monooleína, monolaureatos, aceite de borraja, aceite de onagra, mentol, lisina, polilisina, trioleína, éteres alquilo polidocanol, quenodeoxicolato, deoxicolato, salicilatos de metal alcalino (por ejemplo, salicilato de sodio), edetatos aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, edetato disódico), y sales farmacéuticamente aceptables o sus análogos.

Aun en otro aspecto, al menos un compuesto formador de micela adicional se selecciona del grupo que incluye sulfatos de alquilo de metal alcalino, copolímeros bloque de polioxietileno y polioxipropileno, monooleatos, éteres polioxietileno, lecitina, ácido oleico, poliglicerina,

quenodeoxicolato, deoxicolato, ácido láctico y sales farmacéuticamente aceptables y sus análogos.

En un aspecto, los compuestos formadores de micela incluyen (i) al menos uno de los sulfatos alquilo de metal alcalino y un monooleato sorbitano polioxietileno, y (ii) un bloque copolímero de polioxietileno y polioxipropileno.

Los monooleatos son preferiblemente monooleatos sorbitan polioxietileno y, más preferiblemente, un monooleato poli (oxi-1,2-etanodilo) (x)- sorbitan mono-9-octadecenoato (por ejemplo, un agente tensioactivo, conocido como polisorbato 80, vendido en asociación con la marca comercial, TWIN 80).

Los compuestos formadores de micela, incluida la glicina trihidroxioxocolanila, una sal de la misma, y glicerina, cuando están presentes, lo están en concentraciones de aproximadamente 0,001 a 20 %p/%p, de aproximadamente 0,001 a 10%p/%p, de aproximadamente 0,001 a 5 %p/%p, de aproximadamente 0,001 a 2%p/%p, de aproximadamente 0,001 a 1%p/%p, o de aproximadamente 0,001 a 0,15%p/%p, de la formulación total.

A pesar de que no es necesario, la formulación farmacéutica puede también incluir una concentración efectiva de al menos un estabilizador y/o conservante (por ejemplo, compuesto fenólico, benzoato de sodio). Cada uno de estos ingredientes, cuando está presente, puede estarlo en concentraciones de aproximadamente 0,01 a 10%p/p, o de aproximadamente 0,1 a 7%p/p, o de aproximadamente 0,1 a 5%p, o de aproximadamente 1 a 3%p, de la formulación total.

Además, pueden adicionarse una o más sales inorgánicas, antioxidantes, inhibidores de proteasa, y agentes isotónicos para proporcionar las propiedades necesarias o deseadas. La selección de estos ingredientes y sus concentraciones en la

formulación depende del agente farmacéutico empleado y se encuentra dentro de la experiencia de la persona conocedora del tema.

El agente farmacéutico está presente en forma de micela mixta en la formulación. El tamaño de la micela es igual o mayor a 7, 8, 9, 10 u 11 micrones (μm). Preferiblemente, el tamaño de la micela es igual o menor a 50, 40, 30, 15 u 11 micrones (μm). Se ha encontrado que las partículas de este tamaño producen menor depósito del agente farmacéutico en los pulmones y una absorción efectiva por las membranas orales.

Por lo tanto, la absorción del agente farmacéutico ocurre mayoritariamente a través de la mucosa oral (por ejemplo bucal o faríngea).

Es otro aspecto de la invención proporcionar un dispensador o de dosis graduado (aerosol o noaerosol) que incluya la formulación farmacéutica. Preferiblemente, el dispensador es un dispensador en aerosol, que también incluye un propulsor farmacéuticamente aceptable que es líquido bajo presión dentro del dispensador.

De acuerdo con otro aspecto, la invención describe un método para administrar la presente formulación farmacéutica que incluye vaporizar la formulación farmacéutica en la cavidad oral de un paciente utilizando el dispensador de dosis graduado.

Cuando el agente farmacéutico es insulina, el método puede también incluir vaporizar la formulación farmacéutica en la cavidad oral de un paciente en intervalos a lo largo del día para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los límites normales. Este método se lleva a cabo además de administrar insulina o un análogo de insulina como parte de la terapia de base.

Preferiblemente, la formulación se administra inmediatamente antes y luego de cada desayuno, almuerzo, cena y merienda. La concentración de insulina administrada inmediatamente antes y luego de cada comida puede ser mayor a 14, 20, 26, 30 o 40 unidades y menos que 110 o 85 unidades. La formulación también puede administrarse entre comidas para lograr un ajuste fino de los niveles glicémicos. La concentración de insulina administrada entre comidas puede ser mayor a 14, 20 o 30 unidades y menor a 80 o 60 unidades.

La concentración de insulina administrada por dosis y los programas específicos dependen de los requisitos del paciente como puede determinarse con el monitoreo de glucosa en sangre.

La presente invención cumple con la necesidad de disponer de un medio sencillo y conveniente para controlar los niveles de glucosa post prandial (a saber, niveles de glucosa en sangre una y dos horas luego de comer).

Las formulaciones según la presente invención, administradas pre prandialmente y post prandialmente dan lugar a perfiles farmacocinéticos que muestran una normalización de los niveles post prandiales de glucosa. Existen datos que correlacionan los niveles elevados de glucosa post prandial con un mayor riesgo a enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, se espera que el control de los niveles de glucosa post prandial beneficie a la salud. Estos y otros aspectos y ventajas de la invención serán aparentes con la siguiente descripción y con las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Se ilustra a continuación la invención con las siguientes figuras no limitativas, en las cuales:

La figura 1 es una vista isométrica frontal de un dispensador en aerosol de dosis graduada que puede utilizarse para incorporar formulaciones de acuerdo con la presente invención.

La figura 2 es una perspectiva lateral de un ensamblado de lata de aerosol y una válvula graduada para el dispensador de aerosol de dosis graduada.

La figura 3 es una vista lateral transversal de un accionador, lata de aerosol y válvula graduada para el dispensador de aerosol en dosis graduado, que muestra una válvula de graduación en posición de descanso.

La figura 4 es una vista lateral transversal de un accionador, lata de aerosol y válvula graduada para el dispensador de aerosol en dosis graduado, que muestra una válvula de graduación abierta.

La figura 5 es una gráfica en la cual se grafican los niveles de glucosa en sangre promedio como función del tiempo para representar los perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de las formulaciones según la presente invención cuando se dan en dosis divididas versus únicas con las comidas y para comparar la biodisponibilidad de dichas formulaciones con insulina inyectada.

La figura 6 es una gráfica en la cual las concentraciones de glucosa en sangre promedio se grafica como función del tiempo para comparar la biodisponibilidad de una formulación según otro aspecto de la invención con insulina inyectada.

La figura 7 es una gráfica en la cual los niveles del glucosa en sangre promedio se grafican como función del tiempo para mostrar los perfiles farmacocinéticas/farmacodinámicos (PK/PD) de la formulación según otro aspecto de la presente invención, cuando se da en dosis únicas versus dosis separadas con las comidas y para comparar la biodisponibilidad de dicha formulación con la insulina inyectada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "incluye" cuando se usa en la presente, quiere decir "incluye sin limitaciones". Por lo tanto, la formulación o grupo que incluye un número de enteros puede también incluir otros enteros que no se describen específicamente. El término "que consiste esencialmente de" cuando se usa en la presente quiere decir que incluye los enteros nombrados y que dicho enteros como tales no afectan materialmente las propiedades básicas y nuevas de la invención. Las propiedades nuevas y básicas de la invención son las características de absorción de los agentes farmacéuticos presentes a través de las mucosas orales (por ejemplo, bucal, faríngea, lingual, sublingual, y mucosas del paladar) hacia la corriente sanguínea del paciente.

Las presentes formulaciones farmacéuticas incluyen una "cantidad efectiva" del agente farmacéutico. Tal como se usa en la presente, el término "concentración efectiva" se refiere a la concentración de agente farmacéutico necesario para producir el resultado deseado, como obtener el tratamiento que se desea o la prevención de un trastorno, o regular una condición fisiológica en un paciente. Por lo tanto se entiende que esta concentración produce un efecto terapéutico y/o profiláctico en el paciente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "paciente" se refiere a miembros del reino animal, que incluye de forma no limitativa a los humanos. Es evidente que la concentración efectiva varía dependiendo del agente farmacéutico en particular, la naturaleza y la severidad del trastorno a ser tratado, y el paciente bajo tratamiento. La determinación de qué es lo que constituye una concentración efectiva está dentro del conocimiento del practicante del arte en base a las pautas generales que se proporcionan en la presente.

Para la absorción a través de las membranas orales, generalmente es deseable aumentar, es decir, duplicar o triplicar, la dosis de agente farmacéutico normalmente requerida por inyección o administración a través del tracto gastrointestinal. En las formulaciones que contienen insulina como agente farmacéutico, la concentración de insulina administrada por dosis puede aumentar hasta 10 veces al ser mucho menor la biodisponibilidad de la insulina vaporizada.

Típicamente, las presentes formulaciones contendrán agentes farmacéuticos en concentraciones de aproximadamente 0,001 a 20%p/p, aproximadamente 0,1 a 15 %p/p, aproximadamente 0,1 a 10%p/p, aproximadamente 0,1 a 5%p/p, o aproximadamente 0,1 a 1 %p/p, de la formulación total.

El término "agente farmacéutico" tal como se utiliza en la presente cubre un amplio espectro de agentes, y puede incluir agentes utilizados para aplicaciones humanas y veterinarias, incluyéndose, de forma no limitativa, el tratamiento y el estudio. El término ampliamente incluye proteínas, péptidos, hormonas, vacunas y fármacos.

El término "macromolecular" o "molécula grande" es una agente farmacéutico con un peso molecular mayor a

aproximadamente 1000 daltons; preferiblemente, los agentes farmacéuticos macromoleculares de la presente invención tienen un peso molecular de entre 2000 y 2.000.000 daltons, a pesar de que se consideran también moléculas incluso mayores. Cuando se utiliza en la presente, "dalton" es 1/12 de la masa del núcleo del carbono 12 (a saber, equivalente a $1,657 \times 10^{-24}$ gramos, también conocido como "unidad de masa atómica").

Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen fármacos de moléculas grandes de diversos tamaños, incluidas insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular (menor a 5000 Daltons), bivalirudina, hirugen, hirudina, interferones, citoquinas, anticuerpos mono y policlonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glucoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, péptidos tipo glucagón (GLP-1), antibióticos de moléculas más grandes (a saber, más de aproximadamente 1000 daltons), compuestos trombolíticos a base de proteína, inhibidores de plaquetas, ADN, ARN, terapia génica, oligonucleóticos antisentido, opioides, narcóticos, hipnóticos, esteroides y analgésicos.

Las hormonas que pueden incluirse en las presentes formulaciones incluyen de forma no limitativa tiroides, andrógenos, estrógenos, prostaglandinas, somatotropinas, gonadotropinas, eritropoyetina, interferones, esteroides y citoquinas. Las citoquinas son proteínas pequeñas con la propiedad de actuar como hormonas locales e incluyen, no limitativamente, diversas formas de interleuquina (IL) y factores de crecimiento que incluyen diversas formas de factor transformador del crecimiento (TGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factores de crecimiento de tipo insulina (IGF).

Las vacunas a ser utilizadas en las formulaciones según la presente invención incluyen vacunas bacterianas y virales como ser las vacunas para la hepatitis, influenza, tuberculosis, viruela de canario, varicela, sarampión, parotiditis infecciosa, rubéola, pneumonía, BCG, HIV y SIDA; los toxoides bacterianos incluyen no limitativamente, difteria, tétanos, *Pseudomonas* sp, y *Micobacterium tuberculosis*. Entre los ejemplos de fármacos, más específicamente agentes trombolíticos o cardiovasculares se incluyen heparina, hirugen, bivalirudina e hirudina. Los agentes farmacéuticos incluidos en la presente invención incluyen además anticuerpos monoclonales, policlonales e inmunoglobulinas. Estas listas no son exhaustivas.

Uno de los agentes farmacéuticos que pueden utilizarse en la presente invención es la insulina, una molécula muy grande. La "insulina" tal como se utiliza en la presente incluye insulina de humano de extracción natural, insulina de bovino, porcino u otras fuentes mamíferas, insulina de humano, bovino, porcino u otro mamífero recombinante, análogos de insulina, derivados de insulina, y mezclas de cualquiera de estos productos de insulina. El término también incluye los polipéptidos de insulina en cualquiera de sus formas sustancialmente purificadas, o en su forma disponible comercialmente en la cual se adicionan excipientes adicionales. Se encuentran disponibles en el mercado diversas formas de insulina. Un "análogo de insulina" es cualquiera de las insulinas antes definidas en las que uno o más de los aminoácidos dentro de la cadena polipeptídica se sustituye con un aminoácido alternativo, en el que uno o más de los aminoácidos ha sido eliminado, o en el que uno o más de los aminoácidos se adiciona. "Derivado" de insulina es la insulina o sus análogos en los que al menos un sustituyente

orgánico se une a uno o más de los aminoácidos en la cadena de insulina.

Tal como se mencionó anteriormente, el agente farmacéutico existe en forma de micela mixta en la presente formulación farmacéutica. Como será evidente para los expertos en el tema, una micela es un agregado coloidal de moléculas anfifáticas en las cuales las porciones hidrofílicas polares de la molécula se extienden hacia fuera mientras que las porciones hidrofóbicas no polares se extienden hacia dentro, o viceversa, según el equilibrio lipofílico hidrofílico de los compuestos formadores de micela y del tipo de disolvente y agente farmacéutico utilizado.

Tal como se discute a continuación, se utilizan diversas combinaciones de compuestos formadores de micela para lograr la presente formulación. Se cree que la presencia de las micelas ayuda significativamente en la absorción del agente farmacéutico tanto por su capacidad de absorción mejorada, y también por su tamaño. Además, el encapsulado de los agentes farmacéuticos en micelas protege a los agentes de una rápida degradación en el ambiente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "micelas mixtas" son o bien (a) al menos dos tipos diferentes de micelas, cada una de las cuales se forma utilizando uno o más compuestos formadores de micelas; o (b) un tipo de micela formado al menos con dos compuestos formadores de micelas.

Por ejemplo, la presente formulación puede incluir una mezcla de al menos dos tipos diferentes de micelas: Las micelas formadas entre el agente farmacéutico y el glicocolato de sodio y las micelas formadas entre el agente farmacéutico y la glicerina. Sin embargo, también puede incluir micelas en las que cada micela se forma a partir de estos dos o más compuestos formadores de micela. Las micelas

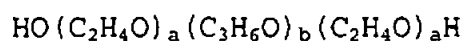
mezcladas de la presente invención tienden a ser más pequeñas que los poros de las membranas en la cavidad oral. Por lo tanto, se cree que el tamaño extremadamente pequeño de las micelas mezcladas de la presente ayuda a que el agente farmacéutico encapsulado penetre eficientemente por la mucosa oral. Por lo tanto, las presentes formulaciones ofrecen mayor biodisponibilidad de fármaco activo cuando se compara con las preparaciones farmacéuticas conocidas en el campo.

La forma de la micela puede variar, por ejemplo, pronunciada, achatada o esférica; las más comunes son las micelas esféricas.

Tal como se menciona anteriormente, la formulación puede también incluir al menos un compuesto formador de micela adicional seleccionado del grupo de sulfatos alquilo de metal alcalino, copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno, monooleatos, éteres polioxietileno, poliglicerina, lecitina, ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monooleína, monolaureatos, aceite de borraja, aceite de onagra, mentol, lisina, polilisina, trioleína, éteres alquilo polidocanol, quenodeoxicolato, deoxicolato, salicilatos de metal alcalino (por ejemplo, salicilato de sodio), edetatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, edetato de sodio), y sales farmacéuticamente aceptables y sus análogos.

Puede utilizarse cualquier sulfato de metal alcalino en las presentes formulaciones, sino surgen problemas de compatibilidad. Preferiblemente, el alquilo es un alquilo C8 a C22, más preferiblemente laurilo (C12). Puede utilizarse cualquier metal alcalino, prefiriéndose sodio.

Un bloque copolímero particularmente preferido es aquel con la siguiente fórmula:



En la que $a = 12$ y $b = 20$. Este compuesto lo vende BASF de Mount Olive, Nueva Jersey, en asociación con la marca PLURONIC L44.

Otros de los copolímeros bloque adecuados que pueden utilizarse son aquellos en los que $a=12$ a 101 y $b=20$ a 56 . Por ejemplo, los copolímeros bloque de utilidad disponibles de BASF son los que se venden en asociación con las marcas PLURONIC F68 (en la que $a=80$; $b=27$), PLURONIC F87 (en la que $a=64$; $b=37$), PLURONIC F108 (en la que $a=141$ $b=44$), y PLURONIC F127 (en la que $a=101$ $b=56$).

La lecitina puede ser saturada o insaturada, y se selecciona preferiblemente del grupo de fosfatidilcolina, fosfatidilserina, esfingomielina, fosfatidiletanolamina, cefalina, y lisolecitina.

Las sales preferidas del ácido hialurónico son hialuronatos de metal alcalino, especialmente hialuronato de sodio, hialuronatos alcalino térreo, y hialuronato de aluminio. Cuando se utiliza ácido hialurónico o sus sales farmacéuticamente aceptables en las presentes formulaciones, es preferible la concentración de entre aproximadamente $0,001$ y 5% de la formulación total más preferiblemente menos de aproximadamente $3,5\%$.

Para incorporar los agentes farmacéuticos de la presente, particularmente para moléculas muy grandes como la insulina, es preferible utilizar tres o más compuestos formadores de micelas porque se alcanza un efecto acumulativo en el cual la concentración de agente farmacéutico que puede incorporarse aumenta en grandes cantidades en comparación al uso de uno o dos compuestos formadores de micelas. El uso de tres o más compuestos formadores de micelas también mejora la estabilidad de las formulaciones del agente farmacéutico.

Las combinaciones de compuestos formadores de micelas particularmente adecuados incluyen cada uno de i) un copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno, glicerina, glicocolato de sodio, y sulfato de laurel sódico; ii) un éter polioxietileno, glicerina, glicocolato de sodio, y sulfato de laurel sódico; iii) glicerina, glicocolato de sodio y monooleato sorbitano polioxietileno; iv) glicerina, glicocolato de sodio, sulfato de lauril sódico y ácido oleico; v) quenoodeoxicolato, glicocolato de sodio, sulfato de laurel sódico, y glicerina; vi) deoxicolato, glicocolato de sodio, sulfato lauril sódico, y glicerina; vii) glicerina, glicocolato de sodio, sulfato de laurel sódico, deoxicolato, y ácido láctico; vii) glicerina, sulfato de laurel sódico y glicocolato de sodio; y viii) glicerina y glicocolato de sodio.

Se podrá apreciar que muchos de los compuestos formadores de micelas se describen generalmente como ácidos grasos, ácidos biliares, o sus sales. Los mejores compuestos formadores de micela para utilizar en la presente dependen del agente farmacéutico utilizado y puede determinarse rápidamente por el experto en el tema. En general, las sales biliares son especialmente adecuadas para utilizar con fármacos hidrofílicos y las sales de ácidos grasos son especialmente adecuadas para utilizar con fármacos lipofílicos. La presente invención utiliza concentraciones relativamente bajas de sales biliares, por lo que se minimizan, si no evitan, los problemas de toxicidad asociados con el uso de estas sales.

Los componentes descritos anteriormente de la presente formulación se encuentran en un disolvente adecuado. Un "disolvente adecuado" es cualquier disolvente en el cual pueden solubilizarse los componentes de la presente

invención, en los cuales no surgen problemas de compatibilidad, y los cuales pueden administrarse al paciente. Puede utilizarse cualquier disolvente acuoso o no acuoso como el agua y soluciones de alcohol (por ejemplo etanol).

Debe utilizarse alcohol a concentraciones que evitan la precipitación de los componentes de las presentes formulaciones. Se utiliza una cantidad de disolvente tal que el total de todos los componentes en la formulación es 100%p/p, a saber, el disolvente a c.s. Generalmente, parte del disolvente se utiliza inicialmente para solubilizar al agente farmacéutico antes de adicionar los compuestos formadores de micelas. En aspectos de formulaciones farmacéuticas con insulina se emplean disolventes acuosos. El pH de la solución se encuentra generalmente en el rango de 5 a 8, 6 a 8, o 7 a 8. Puede utilizarse ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH de la formulación en la medida que sea necesario.

Las presentes formulaciones contienen opcionalmente un estabilizador y/o un conservante (por ejemplo, benzoato de sodio y compuestos fenólicos). Los compuestos fenólicos son particularmente adecuados para este fin porque además de estabilizar la formulación, la protegen contra el crecimiento bacteriano. Se cree además que los compuestos fenólicos ayudan a la absorción del agente farmacéutico. El compuesto fenólico es aquel compuesto que contiene uno o más grupos hidroxilo unidos directamente al anillo benceno.

Los compuestos fenólicos preferidos según la presente invención incluyen fenol, o-cresol, m-cresol, y p-cresol, con fenol y m-cresol prefiriéndose sobre todo.

Las formulaciones de la presente invención también pueden incluir uno o más de los siguientes: Sales

inorgánicas, antioxidantes, inhibidores de proteasa, y agentes isotónicos. La concentración de cualquiera de estos ingredientes opcionales para usar en las formulaciones de la presente puede determinarse por un experto en el tema. Los expertos entenderán que también pueden incluirse en la formulación colorantes, agentes saborizadores, y concentraciones no terapéuticas de otros compuestos. Los agentes saborizadores típicos son mentol, sorbitol y saborizadores frutales. Cuando se utiliza mentol como uno de los compuestos formadores de micelas, saborizará a la composición.

En las formulaciones que contienen insulina, pueden adicionarse las sales inorgánicas por canales abiertos en el tracto GI proporcionando así más estimulación para liberar insulina *in vivo*. Entre los ejemplos no limitativos de sales inorgánicas se encuentra el sodio, potasio, calcio, y sales de zinc, especialmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de zinc, y bicarbonato de sodio. Cuando se utilizan, las sales inorgánicas se encuentran generalmente en concentraciones de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%p de la formulación total.

Los expertos en el tema reconocerán que para muchas formulaciones farmacéuticas es común, aunque opcional, adicionar al menos un antioxidante para evitar la degradación y oxidación de los ingredientes activos farmacéuticamente. El antioxidante puede seleccionarse del grupo de tocoferol, mesilato deteroximina, metil parabeno, etil parabeno, ácido ascórbico, y sus mezclas, así como otros antioxidantes conocidos en la industria farmacéutica. Uno de los antioxidantes preferidos es el tocoferol. Los parabenos también permiten la conservación de la formulación. Cuando se utilizan, los antioxidantes generalmente se encuentran a

Concentraciones de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%p/p de la formulación total.

Los inhibidores de proteasa inhiben la degradación de los agentes farmacéuticos por acción de las enzimas proteolíticas. Cuando se utilizan, los inhibidores de proteasa se encuentran preferiblemente a concentraciones de entre aproximadamente 0,1 a 3%p, de la formulación total. Puede utilizarse cualquier material que pueda inhibir la actividad proteolítica, si el mismo no presenta problemas de compatibilidad. Entre los ejemplos se incluye de forma no limitativa, bacitracina y derivados bacitracina tales como disalicilatos bacitracina metileno, tripsina de soja, y aprotinina. La bacitracina y sus derivados se encuentran preferiblemente a concentraciones de entre aproximadamente 1,5 a 2%p, de la formulación total, mientras que la tripsina de soja y la aprotinina se encuentran preferiblemente a concentraciones de entre aproximadamente 1 a 2%p, de la formulación total.

También puede adicionarse un agente isotónico como ser glicerina o fosfato de sodio dibásico luego de la formación de la formulación micelar combinada. Los agentes isotónicos sirven para mantener las micelas en solución. Cuando se utiliza glicerina como compuesto formador de micela, también funciona como agente isotónico. Cuando se utiliza fosfato de sodio dibásico sirve también para inhibir el crecimiento bacteriano.

Las formulaciones de la presente invención pueden almacenarse a temperatura ambiente o en frío (a saber, de 2 a 8°C). Los fármacos proteínicos generalmente se almacenan a temperaturas frías para evitar la degradación de los fármacos y para extender su vida de almacenamiento.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica inventiva y novedosa en la cual se encapsula un agente farmacéutico en micelas mezcladas formadas por combinación de los compuestos formadores de micelas. La formulación puede incorporarse por membranas orales, por ejemplo, mucosas faríngeas, sublinguales y bucales. Las mucosas faríngeas es el recubrimiento del posterior de la cavidad oral, a saber, la parte superior de la garganta que se ubica por debajo del paladar blando y por encima de la laringe, la mucosa sublingual incluye la membrana de la superficie ventral de la lengua y el piso de la boca, y la mucosa bucal es el recubrimiento de las mejillas. Las mucosas faríngeas, sublinguales y bucales son altamente vascularizadas y permeables, lo que permite una rápida absorción y una biodisponibilidad aceptable de muchos fármacos. En comparación con el tracto GI y otros órganos, el ambiente oral contiene menor actividad enzimática y un pH neutro que permite que el fármaco posea una vida efectiva más extensa *in vivo*. Las mucosas faríngeas, sublinguales, linguales, palatales y bucales colectivamente se denominan "mucosas orales".

La absorción de agentes farmacéuticos por las mucosas orales presenta un número de ventajas, incluidas evitar el efecto del primer paso del metabolismo hepático y la degradación del fármaco en el ambiente GI agresivo, un acceso simple y conveniente a los sitios de membrana, y una forma de administración indolora (en comparación con la administración Subcutánea).

Preferiblemente, las formulaciones de la presente se incorporan a través de dispensadores en aerosol o no aerosol que son capaces de incorporar una cantidad precisa de medicación con cada aplicación.

Se cargan los dispensadores de aerosol con un propulsor farmacéuticamente aceptable. Dichos dispensadores son comunes para administraciones de fármacos pulmonares para algunos fármacos (por ejemplo medicaciones para el asma). Los dispensadores no de aerosol incluyen bombas vaporizadoras y dispensadores de gota.

Un beneficio que surge de utilizar un dispensador en aerosol de dosis graduada es que el potencial de contaminación es mínimo porque el dispensador se encuentra auto contenido. Más aún, el propulsor proporciona mejoras en la penetración y en la absorción de las formulaciones micelares mezcladas de la presente. Pueden seleccionarse del grupo de éter dialquilo C1 a C2, butanos, propulsor fluorocarbono, propulsor fluorocarbono con hidrógeno, propulsor clorofógeno, propulsor clorofluorocarbono, propulsor clorofluorocarbono que contiene hidrógeno, otros propulsores no CFC y CFC, y sus mezclas. Entre los ejemplos de propulsores adecuados se incluyen tetrafluoroetano (por ejemplo, HFA 134^a que es 1,1,1,2 tetrafluoroetano), heptafluoroetano, dimetilfluoropropano, tetrafluoropropano, butano, isobutano, éter dimetilo y éter dietilo.

El propulsor es líquido bajo presión y provoca que la formulación farmacéutica se propulse desde el dispensador aerosol de dosis graduado en un vapor fino. El dispensador contiene una válvula de dosis graduada, la cámara de graduación asociada es de un tamaño tal que es preferiblemente igual o mayor que 10, 50, 250, 540, o 570 μ l pero igual a o menor a aproximadamente 660 o 630 μ l. En aspectos que contienen insulina, la válvula preferiblemente es de aproximadamente 540 a 660 μ l, a pesar de que puede ser únicamente de 50 μ l.

La concentración de propulsor a ser adicionada al dispensador en aerosol de dosis graduada depende de un número de factores, incluidos el tamaño del recipiente presurizado y la concentración de formulación farmacéutica contenida en el mismo. La concentración de propulsor se selecciona de modo tal de proporcionar administración de cantidades adecuadas de agente farmacéutico por actuación, al tiempo que se evitan acontecimientos no deseados como ser la formación de espuma.

En un aspecto, en el que el agente farmacéutico es insulina, la concentración de formulación farmacéutica es de 50, 67, 71, 77, o 83 partes por 1000 partes de la composición total en el recipiente (a saber, la formulación farmacéutica más el propulsor). Preferiblemente, la concentración de formulación farmacéutica es menor o igual a 91 partes por 1000 partes de la composición total en el recipiente. La concentración de agente farmacéutico emitida por actuación de dispensador o dispensador varía en función del número de factores que incluyen la naturaleza y la concentración de Formulación farmacéutica en el recipiente, la naturaleza y concentración del propulsor en el recipiente, el tamaño del recipiente y el tamaño de la válvula de graduación del dispensador.

Las presentes formulaciones pueden prepararse mediante la mezcla del agente farmaceutico con los compuestos formadores de micelas y estabilizadores opcionales y otros aditivos en un disolvente adecuado. Los compuestos pueden adicionarse en una etapa o secuencialmente. Cuando se adiciona secuencialmente, pueden adicionarse en cualquier orden si no surgen problemas de solubilidad.

Las micelas mezcladas se forman sustancialmente con cualquier tipo de mezcla de ingredientes pero se prefiere la mezcla vigorosa para proporcionar micelas de 7 a 11 micrones

de tamaño. La mezcla vigorosa puede lograrse al utilizar agitadores de alta velocidad, como ser agitadores magnéticos, agitadores propulsores, o sonicadores.

En un aspecto, la formulación farmacéutica que contiene insulina, Solución III, se prepara con dos soluciones previas, Soluciones I y II, y luego mezclándolas juntas y Con un disolvente de acuerdo con el siguiente protocolo.

Preparación de la solución I

La solución I una solución de insulina que contiene 200 unidades de insulina, se prepara de la siguiente manera.

Se calculan las cantidades absolutas de cada ingrediente en las soluciones I, II y II en base al tamaño del lote inicial de la solución III. Nótese que la cantidad de unidades de insulina por mg de insulina comercial varía con el producto insulina comercial generalmente en 25,3 y 28,3 unidades por mg de insulina. El conocimiento del número de unidades por mg se puede determinar rápidamente a partir de las especificaciones del producto.

Etapas - 1

Se adiciona 10 ± 5 p% de agua de inyección a un vaso de precipitados del tamaño adecuado que contiene agitador magnético

↓

Etapas - 2

Se vierte lentamente por goteo NaOH 5M en el vaso de precipitados hasta alcanzar el pH blanco de 12,5

↓

Etapas - 3

Se adicionan 200 unidades de cristales de insulina humanos sintéticos (producidos con ADN_r)

↓

Etapas - 4

Se agita la solución y se evita el vórtex, hasta que la insulina se disuelva completamente (pH de la Solución de be ser de 7-8).

↓

Etapas - 5

Si es necesario, se ajusta el pH con NaOH 5M o HCl 7M hasta que la solución de pH se encuentra entre 7-8.

Preparación de la solución II

La solución II es una solución acuosa de compuestos formadores de micela a ser adicionados a la solución I.

Etapas - 1

Se adiciona 50 ± 5 p% de agua de inyección a un vaso de precipitados del tamaño adecuado que contiene agitador magnético

↓

Etapas - 2

Se adiciona lentamente 0,25%p de glicerina al vaso y se continúa agitando suavemente

↓

Etapas - 3

Se adiciona 0,06%p de glicolato de sodio y se agita continuamente hasta la disolución

↓

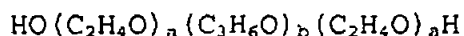
Etapas - 4

Se adiciona 0,02%p de sulfato de lauril de sodio y se agita continuamente hasta la disolución

↓

Etapas - 5

Se adiciona 2,00 %p de copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno con la fórmula:



En la que $a=12$ y $b=20$ (vendido por BASF en asociación con la marca comercial PLURONIC L44) y se agita continuamente hasta su disolución.

Preparación de la Formulación de Insulina (Solución III)

La solución III es una formulación farmacéutica según un aspecto de la invención. Se prepara de la siguiente manera.

Etapas - 1

Se adiciona Solución I y Solución II

↓

Etapas - 2

Se verifica el pH de la solución y se ajusta el pH con NaOH 5 M o HCl 7M de ser necesario hasta que el pH de la solución sea de 7-8.

↓

Etapas - 3

Se adiciona C.S de agua para inyectar hasta el final del tamaño del lote.

↓

Etapas - 4

Se transfiere la solución en un vaso de almacenamiento y se agita la solución durante aproximadamente 5 minutos. Se almacena a 2-8°C.

Solución de Dispensador de Aerosol de Dosis Graduado III

De acuerdo con un aspecto, la invención presenta también un dispensador de aerosol de dosis graduado que contiene una formulación (por ejemplo, la solución III) según la invención.

En un aspecto, la invención emplea el dispensador de aerosol de dosis graduado que se representa en las figuras 1 a 4. El dispensador de aerosol de dosis graduado 10 incluye un actuador 12, lata de aluminio de aerosol de 28 ml, y una válvula graduada 16. Se colocan 2 ml de solución III en la lata de aerosol 14 según un método conocido. La lata 14 se carga luego aproximadamente con 27,06 gramos de propulsor HFA-134a también de modo conocido.

La lata de aerosol 14 se representa en las figuras 2-4. La lata de aerosol 14 es preferiblemente cilíndrica con un orificio abierto 18. El orificio abierto 18 se dimensiona y configura para combinarse con la virola (descrita a continuación) de la válvula de graduación 16. La lata 14 es aluminio en este aspecto, pero también puede utilizarse acero inoxidable.

Haciendo referencia a las figuras 3 y 4, la válvula de graduación 16 incluye una entrada de 3 ranuras 20 con un tallo 22 que se desliza contenido en el mismo. Uno de los materiales preferidos para la entrada de 3 ranuras y el tallo es poliéster, pero las resinas de acetal también pueden utilizarse. La válvula de graduación 16 también incluye una virola 24, de una dimensión y configuración tal como para encajar alrededor del extremo abierto 18 de la lata de aerosol 14, ondulado alrededor del final 18 para asegurar la válvula de graduación a la lata.

El material preferido para la virola es aluminio. Se proporciona una junta de sellado 26 para sellar entre la apertura del extremo de la lata 18 y la virola 24. El material preferido para sellar la junta es goma Nitrilo (Buna). La cámara de graduación 28 dentro de la entrada de 3 ranuras 20 se define entre la primera junta 30 y la segunda junta de tallo 32. El material preferido para la primera y

segunda junta de tallo es goma Nitrilo (Buna). El tallo incluye un tallo superior y un tallo inferior, con el tallo superior con el canal de retención en forma de U 34 con los extremos 36 y 38, y el tallo inferior con el canal 40 con los extremos 42 y 44.

El principio de retención subyace en la geometría particular en la base del tallo, que permite el pasaje de fluido bajo presión diferencial desde la lata de aerosol hasta la cámara de graduación de la válvula luego de la actuación pero evita el retorno (debido a la gravedad) del fluido hacia la lata de aerosol por capilaridad del canal de retención.

El tallo 22 se mueve entre la posición de cierre (descanso) y la posición abierta. Dentro de la posición de descanso, representada en la figura 3, el extremo de entrada 36 del canal de retención 34 se encuentra por encima de la primera junta de tallo 30, de forma tal que el contenido de la lata de aerosol 14 puede ingresar al canal de retención 34. El extremo de salida 38 del canal de retención 34 se encuentra por/ debajo de la primera junta de tallo 30 y dentro de la cámara de graduación 28. Tanto el extremo de entrada 42 como el extremo de salida 44 del canal 40 se encuentran fuera de la cámara de graduación 28, evitando el pasaje de fluido desde la cámara de graduación 28 hacia el canal 40. En la posición de abierto, que se muestra en la figura 4, tanto el extremo de entrada 36 y el extremo de salida 38 del canal de retención 34 están por encima de la primera junta de tallo 30 de la cámara de graduación 28, evitando así cualquier flujo de fluido desde la lata de aerosol 14 hacia la cámara de graduación 28. Al mismo tiempo, el extremo de entrada 42 del canal 40 se encuentra por encima de la segunda junta de tallo 32 y dentro de la cámara de

graduación 28, lo que permite el pasaje de fluido desde la cámara de graduación 28 a través del pasaje 40. El tallo 22 se inclina por el resorte 46 hacia la posición de descanso de la figura 3. La cámara de graduación 28 dentro de la válvula de graduación 16 puede mantener el volumen total de aproximadamente 600 μ l. La gran dosis es necesaria porque moléculas grandes como la insulina no son bien absorbidas por la membrana epitelial, son fácilmente destruidas por las enzimas de la saliva, y son relativamente insolubles. Por lo tanto, es necesario disponer de más medicación para incorporar por la cavidad bucal para compensar estas pérdidas.

El ensamblado actuante 12 se ilustra mejor en las figuras 1, 3, y 4. El actuante 12 incluye pieza bucal 50, un bloque del tallo 48 y un colector actuador 52. El colector actuador 52, ubicado en el bloque de tallo 48, incluye un extremo de entrada 54, que se dimensiona y configura como para recibir el extremo inferior 56 del tallo de válvula 22, y un extremo de salida 58, denominado orificio de vaporización. El orificio de vaporización 58 del colector actuador 52 es de una dimensión y configuración tal que dirige la medicación hacia la cavidad bucal y hacia atrás de la garganta. El orificio de vaporización 58 puede ser de configuración circular, o puede ser de configuración ovalada, rectangular, o similarmente alongada, dirigiéndose así a medicación hacia cualquiera de los lados de la boca, con lo que aumenta la probabilidad de la medicación de alcanzar la cavidad bucal. Algunos de los aspectos preferidos contendrán un orificio de vaporización 58 con el diámetro de aproximadamente 0,58 a 0,62 mm. Una de las configuraciones preferidas para el colector actuador 52 es un volumen sustancialmente reducido de no más de 3e 45 mm³. Más

colectores actuadores preferidos tienen un volumen que no supera los 42 mm³, e idealmente el colector actuador posee un volumen que no supera los 37 mm³. Los volúmenes del colector anteriores serán suficientes para generar un vapor de alta presión de fluido al actuar el dispensador aerosol de dosis graduada.

El actuador 12 también puede incluir una tapa 60, que encaje sobre el actuador 12 y la lata de aerosol 14.

La tapa 60, preferiblemente se asegura al actuador 12 con deslizamiento y se remoción. Uno de los métodos de asegurar la tapa 60 por deslizamiento y remoción al actuador 12 es por fricción, permitiéndose así la remoción o la reunión de la tapa 60 y el actuador 12, simplemente jalando hacia arriba la tapa 60. El actuador 12 puede también incluir una cubierta de polvo 68, de dimensiones y configuraciones tales como para cubrir la pieza bucal 50. En este aspecto, el propulsor, que se encuentra bajo presión, se encuentra en forma de líquido en la lata y forma una única fase con la Solución III. Sin embargo, en otros aspectos con relación diferente entre la formulación farmacéutica y el propulsor, puede separarse la fase acuosa de la fase propulsora. En este caso, se recomienda que el usuario agite el dispensador antes de dispensar una parte del contenido.

Cuando actúa el actuador, la solución III, que contiene insulina, se propulsa desde la válvula de dosis graduada en un vaporizador fino. En este aspecto, se emiten aproximadamente 7 a 13 unidades de insulina (promedio 10 unidades) por actuación. Esto es equivalente a aproximadamente 0,27 mg a aproximadamente 0,50 mg de insulina dispensada por actuación.

Se resumen más detalles de la Solución III y del dispensador en aerosol de dosis graduada 10 en la Tabla I que se presenta a continuación.

Tabla I

Formulación por Lata		400 unidades de Insulina/lata			
Solución III	Formulación (excluyendo propulsor)	g por 2 ml en lata (excluyendo propulsor)	%p	%p	Por /actuación
	g por ml		(en base al propulsor más la formulación)	(en base a la formulación excluyendo al propulsor)	(g)
Insulina (200 unidades)	0.0077	0.0144	0.050	0.77	0.00036
Glicerina	0.0025	0.0050	0.017	0.25	0.00013
Glicolato de Na	0.0006	0.0012	0.004	0.06	0.00003

Sulfato de laurel sódico	0.0002	0.0004	0.001	0.02	0.00001
Plurónico L44	0.0200	0.0400	0.138	2.0	0.00100
Inyección de agua	.9690	1.939	6.672	96.9	0.04848
Propulsor 134 (a) HFA	13.53	27.060	93.118		0.67650

Otros Aspectos de la Formulación

Aspectos alternativos de las formulaciones según la presente invención se resumen en las tablas que se presentan a continuación. En estas tablas, POE (9) es éter lauril 9 polioxietileno

Tabla II

N° de formulación	Solución iV	Solución V
Unidades de insulina	1250	625
	%p	%p
Insulina	4.650	2.370
Glicerina	4.830	4.930
Glicolato Na	0.290	0.300
Sulfato de laurel sódico	0.290	0.300
Fenol	0.290	0.300
m-cresol	-	-
POE (9)	2.420	2.460
Pluronic L44	-	-

Inyección de agua	87.240	89.350
-------------------	--------	--------

Tabla III

N° de formulación	Solución VI	Solución VII
Unidades de insulina	200	200
	%p	%p
Insulina	0.77	0.77
Glicerina	0.25	0.25
Glicolato Na	0.06	0.06
Sulfato de laurel sódico	0.02	0.02
Fenol	0.2	0.1
m-cresol	-	-
POE (9)	-	-
Pluronic L44	2	2
Inyección de agua	96.7	96.8

Tabla IV

N° de formulación	Solución VIII	Solución IX	Solución X
Unidades de insulina	3000	2100	1000
	%p	%p	%p
Insulina	11.180	7.452	3.86
Glicerina	0.048	0.25	0.25
Glicolato Na	0.003	0.058	0.06
Sulfato de laurel sódico	0.003	0.02	0.02
Fenol	0.290	0.193	0.2

m-cresol	-	-	-
POE (9)	-	-	-
Pluronic L44	-	2	2
Inyección de agua	88.480	90.027	93.61

Tabla V

N° de formulación	Solución XI	Solución XII	Solución XIII
Unidades de insulina	3000	3000	3000
	%p	%p	%p
Insulina	11.180	11.180	11.570
Glicerina	4.830	4.830	4.830
Glicolato Na	0.480	0.390	0.290
Sulfato de laurel sódico	-	0.015	0.015
Fenol	0.290	0.290	0.290
m-cresol	-	-	-
POE (9)	-	-	-
Pluronic L44	-	-	-
Inyección de agua	83.220	83.300	83.400

Tabla VI

N° de formulación	Solución VIII	Solución IX	Solución X
Unidades de insulina	3000	2100	1000
	%p	%p	%p
Insulina	11.180	7.452	3.86

Glicerina	0.048	0.25	0.25
Glicolato Na	0.003	0.058	0.06
Sulfato de laurel sódico	0.003	0.02	0.02
Fenol	0.290	0.193	0.2
m-cresol	-	-	-
POE (9)	-	-	-
Pluronic L44	-	2	2
Inyección de agua	88.480	90.027	93.61

Tabla VII

N° de formulación	Solución XIV	Solución XV	Solución XVI
Unidades de insulina	2500	3000	3000
	%p	%p	%p
Insulina	9.300	11.178	11.180
Glicerina	5.000	4.831	4.830
Glicolato Na	0.300	0.290	0.060
Sulfato de laurel sódico	0.300	0.290	0.020
Fenol	0.300	0.290	0.290
m-cresol	-	-	-
POE (9)	2.240	2.415	-
Pluronic L44	-	-	-
Inyección de agua	82.590	80.706	83.620

Método de administración

La presente invención también presenta un método para administrar la formulación farmacéutica de la presente invención, por vaporización de la formulación en la boca con un dispensador de dosis graduado (aerosol o no).

Los ejemplos que se presentan a continuación ilustran los métodos de la invención, sin considerarse limitativos de la misma de modo alguno.

Ejemplo I

Se realizó un estudio para determinar la diferencia en los perfiles farmacocinéticas/farmacodinámicos (PK/PD) de la solución IV cuando se administra en una sola dosis versus dosis múltiples en las comidas. El estudio se realizó para comparar el perfil glucodinámico y de biodisponibilidad de la Solución IV y V (en dosis separadas) con insulina inyectada, marca de insulina Humulina TM (insulina humana recombinante vendida por Eli Lilly and Company). Este estudio incluye las siguientes etapas:

Etapas de transferencia

En esta etapa se administra a 19 pacientes calificados (a saber, pacientes que cumplen con ciertos criterios de salud) dosis variables de solución IV en el curso de tres días para determinar la dosis adecuada para cada paciente, de la siguiente manera:

En el día uno, los pacientes reciben 16 bocanadas de Solución IV administrada en un período de 8 minutos inmediatamente antes de la comida de ensayo (una comida estandarizada líquida, Ensure Plus: 20kCal/kg ideal de peso corporal), con una bocanada administrada cada 30 segundos para un total de 16 bocanadas. Se realiza el monitoreo de

glucosa inmediatamente antes de la comida de ensayo (-30 minutos),

Inmediatamente antes de (0 minutos), y 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, y 240 minutos luego de la dosis de ensayo de desayuno.

En el segundo día de esta fase, los pacientes recibieron una sola dosis de 13 bocanadas de Solución IV, administrada en un período de 6.5 minutos inmediatamente antes de la comida de ensayo, se administra una bocanada cada 30 segundos. Se monitorean los niveles de glucosa como en el día anterior.

En el tercer día de esta fase, los pacientes recibieron una sola dosis de 10 bocanadas de Solución IV, administrada en un período de 5 minutos inmediatamente antes de la comida de ensayo, una bocanada se administra cada 30 segundos. Se monitorean los niveles de glucosa como en el día anterior.

Los pacientes que reciben dosis de 16 bocanadas y con un nivel de glucosa de ≥ 200 mg/dL en cualquier tiempo o tres niveles consecutivos mayores a 180 mg/dL no pudieron participar en la Fase de Tratamiento Entrecruzado.

Fase de Tratamiento Entrecruzado.

En esta fase, se expusieron los mismos 19 pacientes a cada uno de los cuatro regímenes de tratamiento en diferentes días:

- Insulina de marca HumulinTM (insulina inyectada)
- Dosis única de solución IV - pre-comida
- Solución IV en dosis divididas - $\frac{1}{2}$ pre-comida y $\frac{1}{2}$ post-comida
- Solución V en dosis divididas - $\frac{1}{2}$ pre-comida y $\frac{1}{2}$ post-comida

Cada régimen de tratamiento se administró en un período de 24 horas.

El régimen de una sola dosis incluye administrar 16 bocanadas de Solución V en un período de 8 horas, con una bocanada cada 30 segundos. La primera bocanada se calcula como para recibir la última bocanada 30 segundos antes de la comida de ensayo.

Con respecto al régimen de dosis divididas para la Solución IV, se administra la solución IV durante 4 minutos antes de la comida para la primera 1/2 dosis (1 bocanada cada 30 segundos, para un total de 8 Bocanadas, con un intervalo de 30 segundos entre la última bocanada y la comida de ensayo). Inmediatamente luego de finalizar la comida estandarizada, se le da al paciente dos tragos de agua y reciben la segunda 1/2 dosis (8 bocanadas cada 30 segundos) comenzando aproximadamente 2 minutos luego de completar la comida.

Con respecto al régimen de dosis divididas para la Solución V, se administra la solución V durante 4 minutos antes de la comida para la primera 1/2 dosis (1 bocanada cada 30 segundos, para un total de 8, con un intervalo de 30 segundos entre la última bocanada y la comida de ensayo).

Inmediatamente luego de completar la comida estandarizada, se le da al paciente dos tragos de agua y reciben la segunda 1/2 dosis (1 bocanada cada 30 segundos, para un total de 8 bocanadas) comenzando aproximadamente 5 minutos luego de completar la comida.

Cada bocanada de la solución IV contiene, en promedio, aproximadamente 50 unidades de insulina.

Cada bocanada de la solución V contiene, en promedio, aproximadamente 25 unidades de insulina.

Con fines comparativos, se inyectan 5 unidades de insulina de marca HumulinTM 15 minutos antes de las comidas al mismo grupo de 19 pacientes en días diferentes.

Durante la fase de tratamiento entrecruzada, los pacientes consumieron 3 comidas estandarizadas (una comida estandarizada líquida, Ensure Plus: 20kCal/kg ideal de peso corporal) en cada uno de los períodos de tratamiento.

La comida estandarizada se consume en cuatro volúmenes iguales en un período de 30 minutos.

Durante cada período de tratamiento, se toman las muestras de sangre a los 30 minutos, inmediatamente antes de (0 minutos) y a los 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, y 240 minutos luego de la dosis de ensayo de desayuno.

Se miden los niveles de glucosa e insulina de cada muestra de sangre.

Los niveles de glucosa en sangre promedio para cada grupo se grafican en la gráfica de la figura 5. En esta gráfica, la línea azul representa la solución IV como dosis dividida, la línea verde representa la solución V como dosis dividida, la línea naranja representa la solución IV como dosis única, y la línea negra (puntos circulares) representa la marca de insulina Humulin inyectada.

Como puede apreciarse en esta figura, las soluciones IV y V son efectivas para controlar los niveles de glucosa en sangre alcanzando la dosis dividida de la solución IV mejores resultados que la dosis única de la Solución IV.

Ejemplo II

Se realiza un estudio de 12 días para comparar la eficacia de la Solución III con insulina inyectada, y para evaluar la seguridad y tolerancia de la Solución III. El estudio compara el efecto de los niveles de glucosa en sangre de la Solución III administrada a una cavidad bucal utilizando el dispensador de aerosol en dosis graduada anterior con el efecto de los niveles de glucosa en sangre de

la insulina inyectada. Se determina la fructosamina como parámetro de glicolación, se determinó como parte de un panel de monitoreo de la seguridad.

En el estudio participaron 10 pacientes con diabetes mellitas de Tipo 1, quienes estuvieron en un ayuno de 2 días consecutivos con niveles de glucosa por debajo de 140 mg/dL y los niveles de glucosa postprandiales fueron menores a 200 mg/dL.

Durante el período de estudio de 12 días, los pacientes recibieron su terapia de insulina glargina de base común (2/3 en la mañana y 1/3 en la tarde).

En los primeros tres días, cada paciente recibió su dosis regular de insulina de marca HumulinTM (insulina recombinante humana vendida por Eli Lilly and Company) por inyección 30 minutos antes de cada una de las tres comidas: Desayuno, almuerzo y cena. La concentración de insulina inyectada varía con el paciente en base a 0,1 unidades de insulina por kg de peso corporal.

Los pacientes también tomaron meriendas matinales y en la tarde y tenían la opción de administrar hasta 4 unidades en la merienda. Los pacientes que optaron por administrar El tratamiento en tiempo de merienda registraron la dosis de hora de merienda en tarjetas diarias individuales.

En los días 4 a 12, cada paciente recibió o de cinco a ocho bocanadas de Solución III, en base a las dosis recomendadas (determinadas por experimentos anteriores) antes y después de cada comida (Desayuno, almuerzo y cena). Se administró la solución III en la cavidad bucal utilizando el dispensador de aerosol de dosis graduada descrito anteriormente. Se permitió administrar una dosis única adicional luego de cada comida de hasta 4 bocanadas si se mide el valor de glucosa que supera 100 mg/dL a 30-60 minutos

luego del final de la comida. Por lo tanto, la dosis total máxima de Solución III relacionada con cada comida fue de 20 bocanadas (o de hasta 60 bocanadas diarias).

Además de las tres comidas por día, a los pacientes se les permitió tomar meriendas a media mañana y a media tarde. Se permitió la administración de hasta 5 bocanadas en la hora de la merienda en forma de dosis divididas (por ejemplo 2 bocanadas y 2 o 3 bocanadas luego de la merienda).

Cada bocanada de la solución III contiene, en promedio, aproximadamente 10 unidades de insulina.

En todos los 12 días, se toman muestras de sangre comenzando 30 minutos antes y finalizando 4 horas luego del desayuno. Se sirvió una comida estandarizada (Ensure Plus: 4.8 kCal/kg ideal de peso corporal) se sirvió para el desayuno a las 8:00 AM (0 minutos). Se toman las muestras de sangre a los 30 minutos, inmediatamente antes de (0 minutos) y a los 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, y 240 minutos luego del desayuno. Se determinan las concentraciones de glucosa periférica por duplicado por el sistema Roche Accu-Check. Medidas por duplicado de hemoglobina glucosilada (HbA1c-II) y fructosamina se obtienen también con ensayos comerciales de Roche.

El protocolo de estudio requiere que los niveles de glucosa pre prandiales sean menores a 100 mg/dL.

Por lo tanto, se ajusta la glicemia a media mañana y a media tarde mediante meriendas comunes, más inyecciones subcutáneas de insulina de marca HumulinTM o bocanadas de Solución III tal como se menciona anteriormente.

Las concentraciones de glucosa en sangre promedio que resultan de este estudio se grafican en la Figura 6. En la misma, la línea negra representa las concentraciones de glucosa en sangre promedio para 10 pacientes como función del

tiempo, en promedio en los primeros tres días durante los cuales se administró insulina por inyección. La línea roja muestra las concentraciones de glucosa en sangre promedio para 10 pacientes como función del tiempo, promediado en 4 a 12 días durante los cuales se administró la Solución III utilizando el dispensador de aerosol de dosis graduada descrita anteriormente.

La figura 6 demuestra que la insulina inyectada de marca HumulinTM y la Solución III inducen respuestas glucodinámicas similares. La Solución III proporciona un control glicérico adecuado como puede evaluarse por curvas glicémicas diarias individuales, y especialmente, glicemia pre prandial normal.

Las medidas de la glucosilación no enzimática de proteína describen una tendencia hacia los valores menores luego de un período de estudio de 12 días. Esto sugiere que la Solución III es segura de usar durante un largo plazo.

Ejemplo III

Se realiza un estudio similar al descrito en el Ejemplo I para determinar la diferencia en los perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de la Solución XIV (listado en la Tabla VI anterior) cuando se aporta en una sola dosis versus múltiples dosis en las comidas. El estudio también sirve para comparar la biodisponibilidad y el perfil glucodinámico de la Solución XIV con insulina inyectada, insulina de marca HumulinTM (insulina recombinante humana vendida por Eli Lilly and Company). En este estudio, se utilizaron el mismo protocolo y los 19 pacientes descritos en el Ejemplo I anterior.

Se grafican los resultados en una gráfica representada en la Figura 7. Esta figura muestra que la Solución XIV

cuando se administra en dosis separadas produce un perfil glucodinámico que es mejor que el perfil producido por administración de una sola dosis de Solución XIV antes de cada comida.

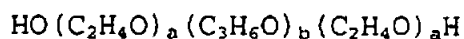
Además, el estudio demuestra que cuando se administra la Solución XIV como dosis divididas se obtuvieron niveles de glucosa post prandiales menores que con los niveles obtenidos por administración de una sola dosis de Solución XIV o una sola dosis de insulina inyectada antes de cada comida. Se han implicado los altos niveles de glucosa en sangre post prandial como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y el empleo de un régimen de dosis múltiples puede servir para minimizar dicho riesgo.

Los aspectos particulares de esta invención se describen con fines ilustrativos, pero es claro para los expertos en el tema que pueden realizarse diversas variaciones de los detalles de la presente invención sin apartarse de la invención como se define en las reivindicaciones adyacentes.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para absorber por la mucosa oral que incluye una cantidad efectiva de (a) un agente farmacéutico en forma de micela combinada, (b) al menos un Compuesto formador de micela seleccionado del grupo de sulfato alquilo de metal alcalino y monooleato de sorbitan polioxietileno, (c) un copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno, (d) al menos un compuesto formador de micela adicional que se selecciona del grupo de glicina trihidroxioxocolanila y sales del mismo, glicerina, poliglicerina, lecitina, ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepino, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monooleina, monooleatos, monolaureatos, ácido boraja, aceite de onagra, mentol, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleina, éteres polioxietileno, éteres alquilo polidocanol, quenodeoxicolato, deoxicolato, salicilato de metal alcalino, edetato farmacéuticamente aceptable, y sales farmacéuticamente aceptables y sus análogos, y (e) un disolvente adecuado.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la sal de glicina trihidroxioxocolanila es glicocolato de sodio.
3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que el monooleato sorbitan polioxietileno es un monooleato (x)-sorbitan mono-9-octadecenoato poli(oxi-1,2-etanodil).
4. La formulación farmacéutica de las reivindicación 1, 2, o 3, en el que el sulfato alquilo de metal alcalino es sulfato de lauril sódico.

5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno contiene la siguiente fórmula:

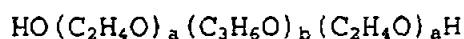


en la que $a = 12$, y $b = 20$.

6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que al menos otro compuesto formador de micela se selecciona del grupo de glicocolato de sodio, glicerina, lecitina, ácido oleico, monooleatos, poliglicerina, éteres de polioxietileno, quenodeoxicolato, deoxicolato, ácido láctico y sus sales farmacéuticamente aceptables y análogos.

7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que al menos otro compuesto formador de micela se selecciona del grupo de glicocolato de sodio, glicerina, y éteres polioxietileno.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 que incluye glicerina, glicocolato de sodio, sulfato de laurel sódico, y un copolímero de bloque de polioxietileno y polioxipropileno con la siguiente fórmula:



en la que $a = 12$, y $b = 20$.

9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que los compuestos formadores de micela están presentes en concentraciones de aproximadamente 0,001 a 20%p.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el copolímero bloque de polioxietileno y polioxipropileno se encuentra presente a concentraciones de aproximadamente 0,001 a 3%p.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el compuesto formador de micela está presente a concentraciones de aproximadamente 0,001 a 1%p.

12. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el tamaño de la micela del agente farmacéutico es igual o mayor que aproximadamente 7 micrones (μm).

13. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el tamaño de la micela del agente farmacéutico es igual o mayor que aproximadamente 11 micrones (μm).

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el agente farmacéutico se selecciona del grupo de insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular (peso molecular menor a aproximadamente 5000 daltons), bivalirudina, hirugen, hirudina, interferones, citoquinas, anticuerpos mono y policlonales, inmunoglobulinas, agentes quimioterapéuticos, vacunas, glicoproteínas, toxoides bacterianos, hormonas, calcitoninas, péptidos tipo glucagón (GLP-1), antibióticos de moléculas más grandes (a saber, más de aproximadamente 1000 daltons), compuestos trombolíticos a base de proteína, inhibidores de plaqueta, ADN, ARN, terapia génica, oligonucleóticos antisentido, opioides, narcóticos, hipnóticos, esteroides y analgésicos.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en la que el agente farmacéutico es insulina.

16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la insulina está presente a concentraciones de aproximadamente 0,1 a 12%p.

17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 16, en la que la insulina está presente a concentraciones de aproximadamente 0,1 a 1%p.

18. Un dispensador no aerosol de dosis graduada que incluye la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

19. Un dispensador aerosol de dosis graduada que incluye la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 junto con un propulsor farmacéuticamente aceptable.

20. Un método para administrar una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que incluye vaporizar la formulación farmacéutica en una cavidad oral de un paciente.

21. El método reivindicado en 20, en el que el agente farmacéutico de la formulación farmacéutica es insulina, y de aproximadamente 35 a 104 unidades de insulina se vaporizan antes y después de cada comida.

22. El método reivindicado en 20 o 21, que además incluye la etapa de vaporizar de aproximadamente 14 a aproximadamente 65

unidades de insulina en la cavidad oral antes y luego de cada comida.

23. El método reivindicado en 19, 20 o 21, en el que la formulación farmacéutica se vaporiza entre las comidas.

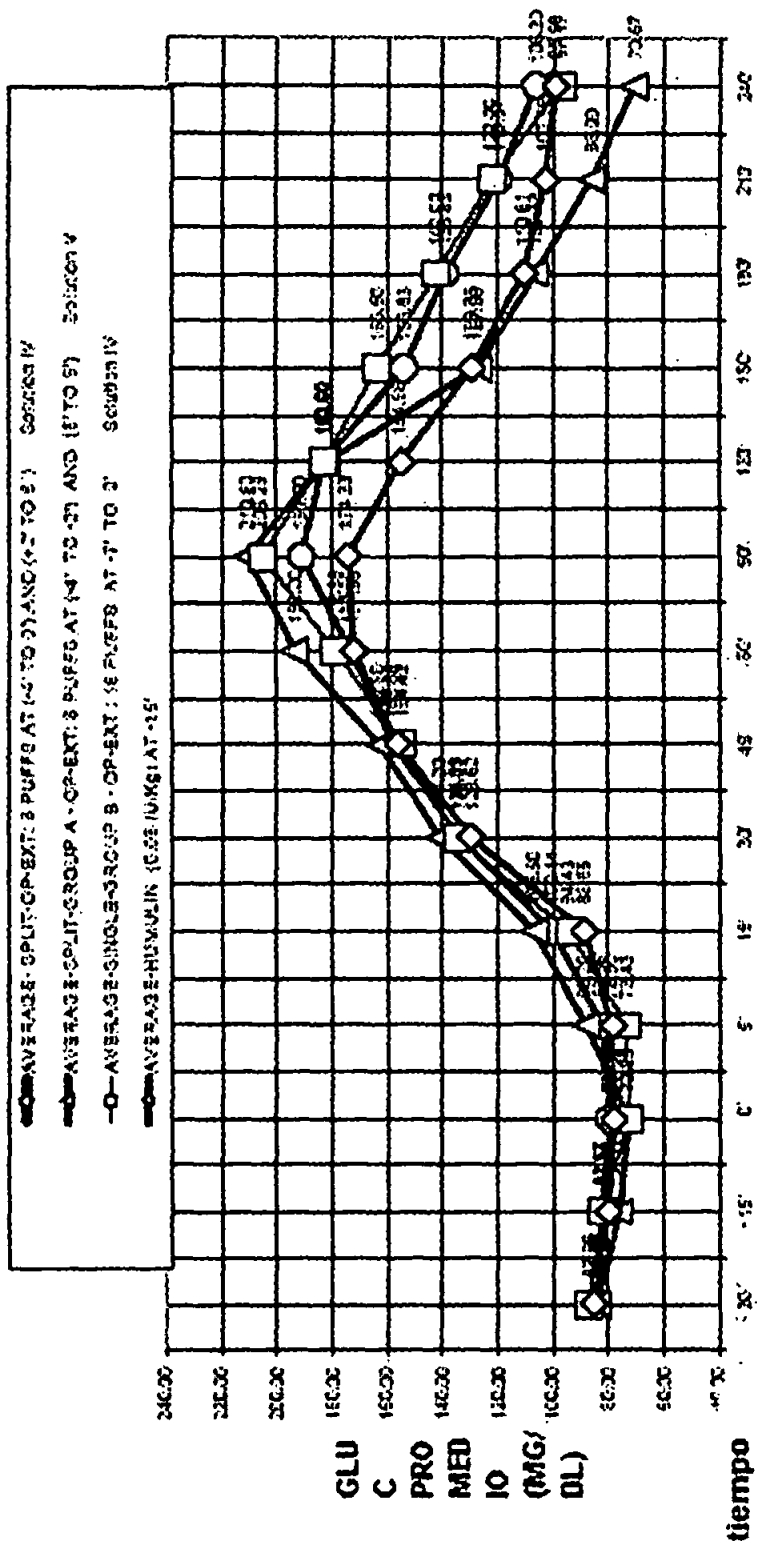
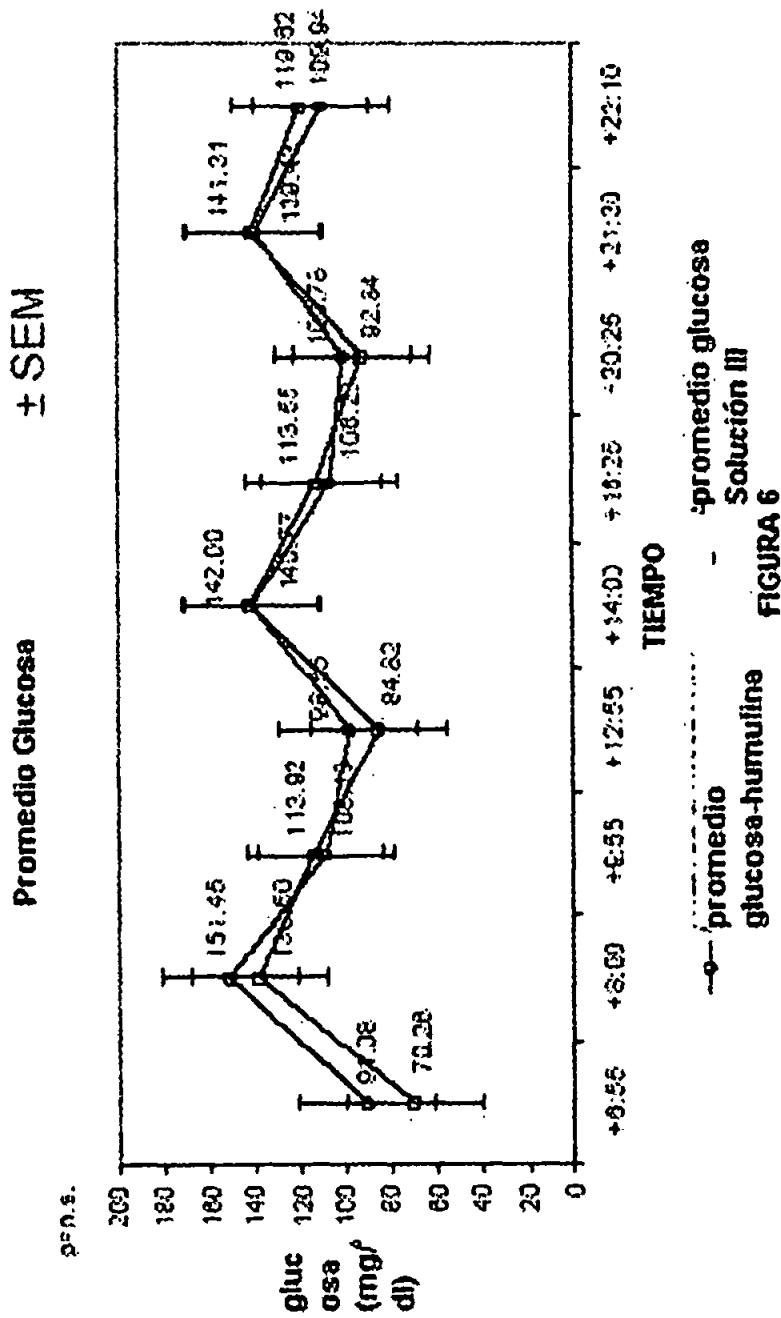


FIGURA 5



Glucodinámica de la Solución XIV para insulina Humulina inyectada en dosis única versus dosis múltiple

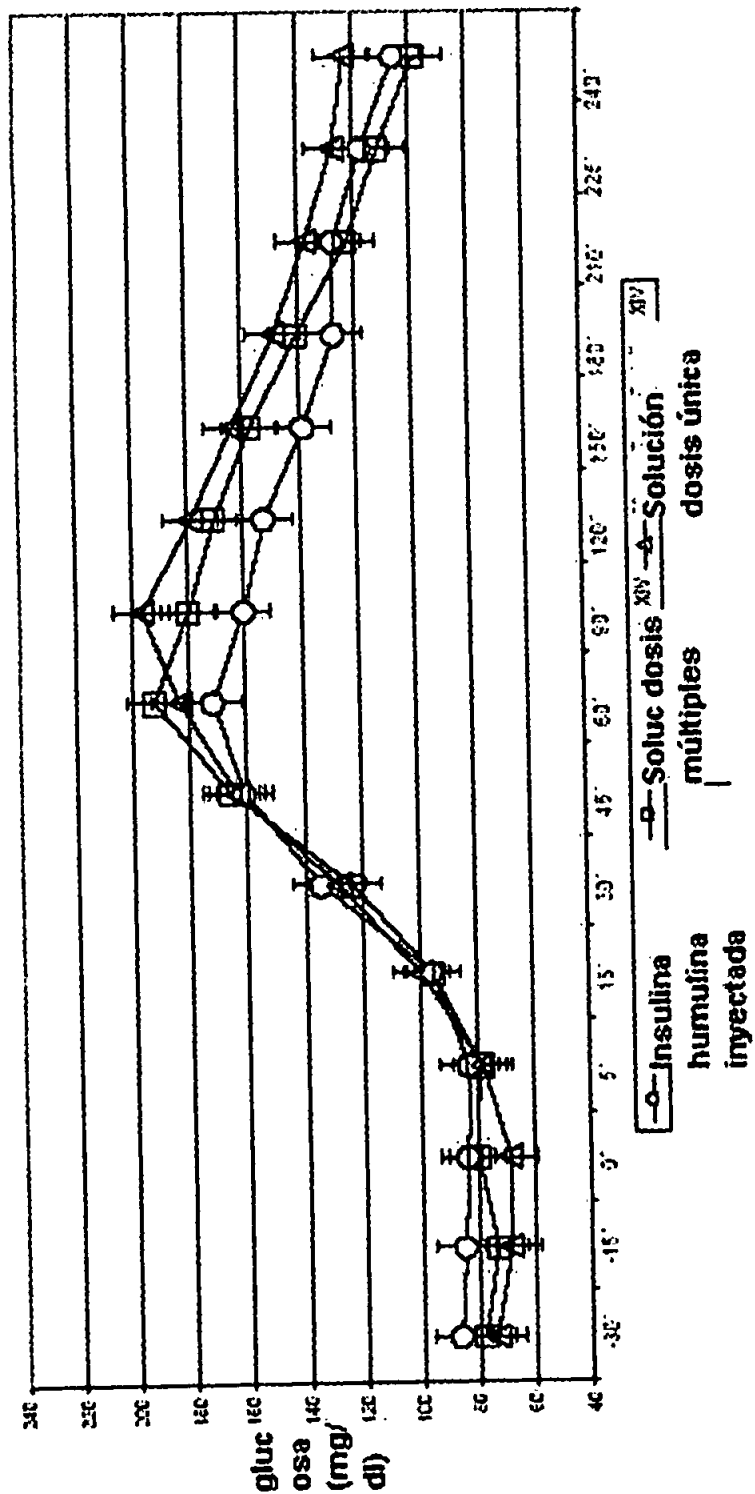


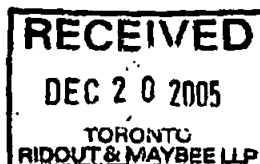
FIGURA 7

39091-0259

PCT REQUEST

1/5

Original (for SUBMISSION)



0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/CA2005/001816
0-2	International Filing Date	80 NOVEMBER 2005 30112005
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	RO/CA
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY model] Version 3.50 (Build 0002.175)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Canadian Intellectual Property Office (RO/CA)
0-7	Applicant's or agent's file reference	39091-0259
I	Title of Invention	ORALLY ABSORBED PHARMACEUTICAL FORMULATION AND METHOD OF ADMINISTRATION
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	GENEREX PHARMACEUTICALS INC.
II-5	Address	33 Harbour Square Suite 202 Toronto, Ontario M5J 2G2 Canada
II-6	State of nationality	CA
II-7	State of residence	CA
II-8	Telephone No.	416.364.2551
II-9	Facsimile No.	416.364.9363
II-10	e-mail	info@generex.com

39091-0259

2/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	QAZI, Muhammad Waseem Tahir
III-1-5	Address	21 Horner Court Richmond Hill, Ontario L4B 3G6 Canada
III-1-6	State of nationality	CA
III-1-7	State of residence	CA
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GLUSKIN, Anna E.
III-2-5	Address	33 Harbour Square Suite 2409 Toronto, on M5J 2G2 Canada
III-2-6	State of nationality	CA
III-2-7	State of residence	CA
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	KAO, Dolly
IV-1-2	Address	RIDOUT & MAYBEE LLP 1 Queen Street East Suite 2400 Toronto, Ontario M5C 3B1 Canada
IV-1-3	Telephone No.	416.868.1482
IV-1-4	Facsimile No.	416.362.0823
IV-1-5	e-mail	dkao@ridoutmaybee.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	RIDOUT & MAYBEE LLP

39091-0259

3/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority Claim	NONE
VII-1	International Searching Authority Chosen	Canadian Intellectual Property Office (ISA/CA)
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

39091-0259

4/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(I) and 51bis.1(a)(3)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application GENEREX PHARMACEUTICALS INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from QAZI, Muhammad Waseem Tahir to GENEREX PHARMACEUTICALS INC., dated 30 November 2005 (30.11.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GLUSKIN, Anna E. to GENEREX PHARMACEUTICALS INC., dated 30 November 2005 (30.11.2005)
VIII-2-1(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT/CA2005/001816

39091-0259

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	29	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	6	-
IX-7	TOTAL	44	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	6	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	<i>Dolly KAO / Robert L Mayhew</i>	
X-1-1	Name (LAST, First)	KAO, Dolly	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	30 NOVEMBER 2005 30 11 2005
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	X
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/CA
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 39091-0259	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/CA2005/001816	International filing date (day/month/year) 30 November 2005 (30-11-2005)	(Earliest) Priority date (day/month/year)
Applicant GENEREX PHARMACEUTICALS INC. ET AL		
This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.		
This international search report consists of a total of <u>5</u> sheets. ☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.		
1. Basis of the report a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of: ☒ the international application in the language in which it was filed ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)) b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I		
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)		
3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)		
4. With regard to the title, ☒ the text is approved as submitted by the applicant ☐ the text has been established by this Authority to read as follows :		
5. With regard to the abstract, ☒ the text is approved as submitted by the applicant ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority		
6. With regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ☐ as suggested by the applicant ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001816

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of the 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. ☒ Claim Nos. : 20-23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

The claims [20-23] are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. Regardless, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in the claims [20-23].

2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos. :

because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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 claim 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 claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61K 9/107</i> (2006.01), <i>A61K 38/28</i> (2006.01), <i>A61M 11/00</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K, A61M Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Delphion, Scopus, Canadian Patent Database, USPTO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CA 2 354 148 (Modi) 29 June 2000 (29 - 06 - 2000) (whole document)	1 - 23
Y	CA 2 125 500 (Alakhov et al) 28 April 1994 (24- 04 - 1994) (whole document)	1 - 23
☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 July 2006 (26-07-2006)		Date of mailing of the international search report 31 August 2006 (31-08-2006)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476		Authorized officer Geeta Chowdhury (819) 956-6129

71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2005/001816

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2354148	28-06-2000	AT243498T T	15-07-2003
		AU760445 B2	15-05-2003
		AU783431 B2	27-10-2005
		AU1851800 A	12-07-2000
		AU4674601 A	17-09-2001
		AU5811201 A	26-11-2001
		AU2003259466 A1	03-03-2004
		AU2003263416 A1	03-03-2004
		AU2006200276 A1	09-02-2006
		BR0313451 A	12-07-2005
		BR0313494 A	05-07-2005
		CA2401942 A1	13-09-2001
		CA2410065 A1	22-11-2001
		CA2484132 A1	26-02-2004
		CA2494147 A1	26-02-2004
		DE69909127D D1	31-07-2003
		DE69909127T T2	08-04-2004
		DK1140019T T3	20-10-2003
		EP1140019 A1	10-10-2001
		EP1261320 A2	04-12-2002
		EP1296648 A1	02-04-2003
		EP1338272 A1	27-08-2003
		EP1556003 A2	27-07-2005
		EP1556004 A2	27-07-2005
		ES2203227T T3	01-04-2004
		JP2002532536T T	02-10-2002
		JP2003525891T T	02-09-2003
		JP2003533489T T	11-11-2003
		JP2005538136T T	15-12-2005
		JP2006501220T T	12-01-2006
		MXPA01006380 A	24-04-2002
		MXPA02008749 A	14-04-2003
		MXPA02011436 A	06-06-2003
		MXPA05001886 A	03-06-2005
		MXPA05001887 A	17-06-2005
		NZ512188 A	25-10-2002
		NZ522524 A	25-07-2003
		PT1140019T T	31-10-2003
		US6312665 B1	06-11-2001
		US6375975 B1	23-04-2002
		US6436367 B1	20-08-2002
		US6451286 B1	17-09-2002
		US6849263 B2	01-02-2005
		US2003157029 A1	21-08-2003
		WO0037051 A1	29-08-2000
		WO0166085 A2	13-09-2001
		WO0187268 A1	22-11-2001
		WO2004016243 A2	26-02-2004
		WO2004016244 A2	26-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001816

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2125500	28-04-1994	AT198268T T	15-01-2001
		AT206041T T	15-10-2001
		AT253352T T	15-11-2003
		AU700021 B2	17-12-1998
		AU2496199 A	23-08-1999
		AU2782799 A	15-09-1999
		AU5147193 A	09-05-1994
		AU6529796 A	30-12-1998
		AU6628498 A	30-12-1998
		BR9809176 A	24-08-1999
		CA2222776 A1	19-12-1998
		CA2238946 A1	19-12-1998
		CA2319057 A1	12-08-1999
		CA2320289 A1	02-09-1999
		CN1084448C C	11-04-2001
		CN1182678 A	09-09-1998
		DE69329792D D1	01-02-2001
		DE69329792T T2	31-05-2001
		DE69815561D D1	31-10-2001
		DE69815561T T2	11-07-2002
		DE69830615D D1	11-12-2003
		DE69830615T T2	30-09-2004
		DK619730T T3	29-01-2001
		DK839026T T3	21-01-2002
		EP0614056 A1	07-09-1994
		EP0619730 A1	19-10-1994
		EP0770831 A2	02-05-1997
		EP0773413 A2	14-05-1997
		EP0839026 A1	06-05-1998
		EP0871432 A2	21-10-1998
		EP1053010 A1	22-11-2000
		EP1058469 A1	06-12-2000
		EP1310244 A2	14-05-2003
		ES2110693T T3	16-02-1998
		ES2153387T T3	01-03-2001
		ES2161388T T3	01-12-2001
		ES2163034T T3	16-01-2002
		ES2171235T T3	01-09-2002
		GR3035125T T3	30-03-2001
		HK1002734 A1	11-09-1998
		JP3446255B2 B2	16-09-2003
		JP3782758B2 B2	07-06-2006
		JP3784753B2 B2	14-06-2006
		JP8508319T T	09-07-1998
		JP11507028T T	22-06-1999
		JP11507618T T	08-07-1999
		JP2002502826T T	29-01-2002
		JP2002504519T T	12-02-2002
		NZ313271 A	30-03-2001
		PT619730T T	30-04-2001
		PT839026T T	30-01-2002
		RU2166934 C2	20-05-2001
		US5586935 A	24-12-1996
		US5660588 A	26-08-1997
		US5698529 A	16-12-1997
		US5797792 A	25-08-1998
		US5817321 A	08-10-1998
		US5833532 A	10-11-1998
		US5839853 A	24-11-1998
		US5840319 A	24-11-1998
		US6093391 A	26-07-2000
		US6153183 A	28-11-2000
		US6277410 B1	21-08-2001
		US6387406 B1	14-05-2002
		WO9408564 A1	28-04-1994
		WO9840055 A2	19-12-1998

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2007/062494 A1

(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
30 November 2005 (30.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) **Publication Language:** English

(71) Applicant (for all designated States except US):
GENEREX PHARMACEUTICALS INC. (CA/CA); 33
 Harbour Square, Suite 202, Toronto, Ontario M5J 2G2
 (CA).

(72) Inventors: and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** QAZI, Muhammad, Waseem, Tahir [CA/CA]; 21 Homer Court, Richmond Hill, Ontario L4B 3G6 (CA). GLUSKIN, Anna, E. [CA/CA]; 33 Harbour Square, Suite 2409, Toronto, Ontario M5J 2G2 (CA).

(74) Agents: KAO, Dolly et al.; RIDOUT & MAYBEE LLP, 1 Queen Street East, Suite 2400, Toronto, Ontario M5C 3B1 (CA).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

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.

FILE COPY

WO 2007/062494 A1

(54) Title: ORALLY ABSORBED PHARMACEUTICAL FORMULATION AND METHOD OF ADMINISTRATION

(57) Abstract: A pharmaceutical formulation for absorption through oral mucosae comprising an effective amount of (a) a pharmaceutical agent in mixed micellar form, (b) at least one micelle-forming compound selected from the group comprising an alkali metal alkyl sulfate and a polyoxyethylene sorbitan monooleate, (c) a block copolymer of polyoxyethylene and polyoxypropylene, (d) at least one additional micelle-forming compound, and (e) a suitable solvent. The invention also provides a metered dose dispenser (aerosol or non-aerosol) containing the present formulation and a method of administering insulin using the metered dose dispenser comprising administering split doses of a formulation containing insulin before and after each meal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61K 9/107</i> (2006.01), <i>A61K 38/28</i> (2006.01), <i>A61M 11/00</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K, A61M Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Delphion, Scopus, Canadian Patent Database, USPTO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CA 2 354 148 (Modi) 29 June 2000 (29 - 06 - 2000) (whole document)	1 - 23
Y	CA 2 125 500 (Alakhov et al) 28 April 1994 (24- 04 - 1994) (whole document)	1 - 23
☐ 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 "B" earlier application or patent 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 "E" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 July 2006 (26-07-2006)		Date of mailing of the international search report 31 August 2006 (31-08-2006)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476		Authorized officer Geeta Chowdhury (819) 956-6129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001816**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. ☒ Claim Nos. : 20-23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

The claims [20-23] are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. Regardless, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in the claims [20-23].

2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos. :

because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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 claim 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 claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2005/001816

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2354148	29-08-2000	AT243498T T	15-07-2003
		AU760445 B2	15-05-2003
		AU783431 B2	27-10-2005
		AU1851800 A	12-07-2000
		AU4674601 A	17-09-2001
		AU5811201 A	26-11-2001
		AU2003259468 A1	03-03-2004
		AU2003263416 A1	03-03-2004
		AU2006200278 A1	08-02-2006
		BR0313451 A	12-07-2005
		BR0313494 A	05-07-2005
		CA2401942 A1	13-09-2001
		CA2410065 A1	22-11-2001
		CA2494132 A1	26-02-2004
		CA2494147 A1	26-02-2004
		DE69909127D D1	31-07-2003
		DE69909127T T2	08-04-2004
		DK1140019T T3	20-10-2003
		EP1140019 A1	10-10-2001
		EP1261320 A2	04-12-2002
		EP1298848 A1	02-04-2003
		EP1338272 A1	27-08-2003
		EP1558003 A2	27-07-2005
		EP1556004 A2	27-07-2005
		ES2203227T T3	01-04-2004
		JP2002532538T T	02-10-2002
		JP2003525891T T	02-09-2003
		JP2003533469T T	11-11-2003
		JP2005538136T T	15-12-2005
		JP2006501220T T	12-01-2006
		MXPA01006380 A	24-04-2002
		MXPA02008749 A	14-04-2003
		MXPA02011436 A	08-06-2003
		MXPA05001886 A	03-06-2005
		MXPA05001887 A	17-06-2005
		NZ512188 A	25-10-2002
		NZ522524 A	26-07-2003
		PT1140019T T	31-10-2003
		US6312665 B1	06-11-2001
		US6375975 B1	23-04-2002
		US6436367 B1	20-08-2002
		US6451286 B1	17-09-2002
		US6849283 B2	01-02-2005
		US2003157029 A1	21-08-2003
		WO0037051 A1	29-06-2000
		WO0166085 A2	13-09-2001
		WO0187288 A1	22-11-2001
		WO2004016243 A2	26-02-2004
		WO2004016244 A2	26-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2005/001816

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2125500	28-04-1994	AT198268T T	15-01-2001
		AT206041T T	15-10-2001
		AT253352T T	15-11-2003
		AU700021 B2	17-12-1998
		AU2496189 A	23-08-1999
		AU2792799 A	15-09-1999
		AU5147193 A	09-05-1994
		AU6529798 A	30-12-1996
		AU6628496 A	30-12-1996
		BR8609176 A	24-08-1999
		CA2222776 A1	19-12-1996
		CA2236946 A1	19-12-1996
		CA2319057 A1	12-08-1999
		CA2320289 A1	02-09-1999
		CN1064446C C	11-04-2001
		CN1192878 A	09-09-1998
		DE693297920 D1	01-02-2001
		DE69329792T T2	31-05-2001
		DE69615561D D1	31-10-2001
		DE69615561T T2	11-07-2002
		DE69630615D D1	11-12-2003
		DE69630615T T2	30-09-2004
		DK618730T T3	29-01-2001
		DK839026T T3	21-01-2002
		EP0814056 A1	07-09-1994
		EP0619730 A1	18-10-1994
		EP0770831 A2	02-05-1997
		EP0773413 A2	14-05-1997
		EP0839026 A1	06-05-1998
		EP0871432 A2	21-10-1998
		EP1053010 A1	22-11-2000
		EP1056469 A1	06-12-2000
		EP1310244 A2	14-05-2003
		ES2110693T T3	18-02-1998
		ES2153387T T3	01-03-2001
		ES2161386T T3	01-12-2001
		ES2163034T T3	18-01-2002
		ES2171235T T3	01-09-2002
		GR3036125T T3	30-03-2001
		HK1002734 A1	11-09-1998
		JP3446255B2 B2	18-09-2003
		JP3782758B2 B2	07-06-2006
		JP3784753B2 B2	14-06-2006
		JP8506319T T	09-07-1998
		JP11507028T T	22-08-1999
		JP11507619T T	08-07-1999
		JP2002602825T T	29-01-2002
		JP2002504519T T	12-02-2002
		NZ313271 A	30-03-2001
		PT619730T T	30-04-2001
		PT839026T T	30-01-2002
		RU2166934 C2	20-05-2001
		US5586935 A	24-12-1996
		US5660588 A	26-08-1997
		US5698529 A	18-12-1997
		US5797792 A	25-08-1998
		US5817321 A	08-10-1998
		US5833532 A	10-11-1998
		US5839953 A	24-11-1998
		US5840319 A	24-11-1998
		US6093391 A	25-07-2000
		US6153193 A	28-11-2000
		US6277410 B1	21-08-2001
		US6387406 B1	14-05-2002
		WO9408584 A1	28-04-1994
		WO9840055 A2	19-12-1998
		WO9840056 A1	19-12-1998
		WO9939731 A1	12-08-1999
		WO9943343 A1	02-09-1999

WORLDWIDE ASSIGNMENT

WHEREAS, I/WE, (hereinafter referred to as the "ASSIGNOR(S)"):

Muhammad Waseem Tahir
QAZI

21 Horner Court
Richmond Hill, Ontario
L4B 3G6

Anna E. GLUSKIN

33 Harbour Square, Suite 2409
Toronto, Ontario
M5J 2G2

has/have invented certain new and useful improvements in an invention entitled **ORALLY :
ABSORBED PHARMACEUTICAL FORMULATION AND METHOD OF ADMINISTRATION** for
which an application under the Patent Co-operation Treaty (PCT) is to be filed designating all
states and regions and is attached hereto, and

WHEREAS, **Generex Pharmaceuticals Inc.**, (hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"), a
corporation organized under the laws of the Province of Ontario, having a place of business at

33 Harbour Square, Suite 202, Toronto, Ontario, M5J 2G2, CANADA, is desirous of
acquiring the full and exclusive right, title and interest in and to said application inclusive of
any and all priority rights derived therefrom and the inventions therein disclosed, and in and to
all Letters Patent, in all countries, to be granted for said inventions;

NOW, THEREFORE, for a valuable consideration, the receipt whereof is hereby
acknowledged, I/WE, ASSIGNOR(S) does/do hereby confirm the sale, assignment, transfer,
and set over, and hereby sell, assign, transfer, and set over unto the ASSIGNEE, its successors
and assigns, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid PCT
application inclusive of any and all priority rights derived therefrom, and the inventions therein
disclosed, and in and to all Letters Patent and issues thereof which may be granted upon
national phase applications based on said PCT application and in and to all Letters Patent which
may be issued upon any substitutes, divisions, or continuations of said national phase
applications, and in and to any and all Letters Patent which may be granted for said inventions
in any country or countries; the same to be held and enjoyed by the ASSIGNEE for its own use
and behoof, and for the use and behoof of its successors and assigns, to the full end of the
term or terms for which said Letters Patent and reissues thereof may be granted as fully and
entirely as the same would have been held and enjoyed by me(us) had this assignment and
sale not been made;

AND I/WE, ASSIGNOR(S) hereby agrees/agree to execute, upon request, any and all
further papers which may be necessary or desirable to enable the ASSIGNEE, its successors
and assigns, to file and prosecute said PCT application and national phase applications derived
therefrom, and any and all substitutes, divisions, or continuations thereof, and any and all
reissues of the Letters Patent granted upon said national phase applications, or upon any
substitutes, divisions, or continuations thereof, and any and all applications for Letters Patent
on said inventions in any country; and ASSIGNOR(S) further agrees/agree to execute any and
all further papers which may be necessary or desirable to vest or perfect the title of
ASSIGNEE, its successors and assigns, in and to said PCT application and national phase
applications and the inventions therein disclosed, and in and to any and all Letters Patent and
reissues thereof, in all countries, which may be granted upon said national phase applications,
and any substitutes, divisions, or continuations thereof, and upon any applications in any
country.

AND I/WE, ASSIGNOR(S) hereby authorizes/authorize and requests/request The Commissioner of Patents to issue each and every Letters Patent to be granted upon the aforesaid national phase applications, and upon any and all substitutes, divisions, and continuations of said national phase applications, and each and every reissue of said Letters Patent, to the ASSIGNEE, its successors and assigns, as the assignee of the entire right, title and interest therein, in accordance with this assignment.

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed below by the undersigned:

Date _____ Name of Inventor: **Muhammad Waseem T. QAZI**

STATEMENT BY WITNESS

I, _____ whose full Post Office address is

(Address of Witness)

hereby declare that I was personally present and did see the above named person, personally known to me to be the person named in the assignment, duly sign and execute the same.

Date _____ Signature of Witness _____

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed below by the undersigned:

Date Nov. 30/05 _____
Name of Inventor: **Anna E. GLUSKIN**

STATEMENT BY WITNESS

I, Rose C. Perni whose full Post Office address is

Ste. 3501- 33 Harbour Square Toronto ON M5T 2G2
(Address of Witness)

hereby declare that I was personally present and did see the above named person, personally known to me to be the person named in the assignment, duly sign and execute the same.

Date November 30 2005 _____
Signature of Witness _____

WORLDWIDE ASSIGNMENT

WHEREAS, I/WE, (hereinafter referred to as the "ASSIGNOR(S)"):

Muhammad Waseem T. QAZI 21 Horner Court
Richmond Hill, Ontario
L4B 3G6

Anna E. GLUSKIN 33 Harbour Square, Suite 2409
Toronto, Ontario
M5J 2G2

has/have invented certain new and useful Improvements In an invention entitled **ORALLY ABSORBED PHARMACEUTICAL FORMULATION AND METHOD OF ADMINISTRATION** for which an application under the Patent Co-operation Treaty (PCT) is to be filed designating all states and regions and is attached hereto, and

WHEREAS, **Generex Pharmaceuticals Inc.**, (hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"), a corporation organized under the laws of the Province of Ontario, having a place of business at

33 Harbour Square, Suite 202, Toronto, Ontario, M5J 2G2, CANADA, is desirous of acquiring the full and exclusive right, title and interest in and to said application inclusive of any and all priority rights derived therefrom and the inventions therein disclosed, and in and to all Letters Patent, in all countries, to be granted for said inventions;

NOW, THEREFORE, for a valuable consideration, the receipt whereof is hereby acknowledged, I/WE, ASSIGNOR(S) does/do hereby confirm the sale, assignment, transfer, and set over, and hereby sell, assign, transfer, and set over unto the ASSIGNEE, its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid PCT application inclusive of any and all priority rights derived therefrom, and the inventions therein disclosed, and in and to all Letters Patent and issues thereof which may be granted upon national phase applications based on said PCT application and in and to all Letters Patent which may be issued upon any substitutes, divisions, or continuations of said national phase applications, and in and to any and all Letters Patent which may be granted for said inventions in any country or countries; the same to be held and enjoyed by the ASSIGNEE for its own use and behoof, and for the use and behoof of its successors and assigns, to the full end of the term or terms for which said Letters Patent and reissues thereof may be granted as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me(us) had this assignment and sale not been made;

AND I/WE, ASSIGNOR(S) hereby agrees/agree to execute, upon request, any and all further papers which may be necessary or desirable to enable the ASSIGNEE, its successors and assigns, to file and prosecute said PCT application and national phase applications derived therefrom, and any and all substitutes, divisions, or continuations thereof, and any and all reissues of the Letters Patent granted upon said national phase applications, or upon any substitutes, divisions, or continuations thereof, and any and all applications for Letters Patent on said inventions in any country; and ASSIGNOR(S) further agrees/agree to execute any and all further papers which may be necessary or desirable to vest or perfect the title of ASSIGNEE, its successors and assigns, in and to said PCT application and national phase applications and the inventions therein disclosed, and in and to any and all Letters Patent and reissues thereof, in all countries, which may be granted upon said national phase applications, and any substitutes, divisions, or continuations thereof, and upon any applications in any country.

AND I/WE, ASSIGNOR(S) hereby authorizes/authorize and requests/request The Commissioner of Patents to issue each and every Letters Patent to be granted upon the aforesaid national phase applications, and upon any and all substitutes, divisions, and continuations of said national phase applications, and each and every reissue of said Letters Patent, to the ASSIGNEE, its successors and assigns, as the assignee of the entire right, title and interest therein, in accordance with this assignment.

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed below by the undersigned:

Date Nov. 30, 2005

[Signature]
Name of Inventor: **Muhammad Waseem T. QAZI**

STATEMENT BY WITNESS

I, Rita J. Casanovi whose full Post Office address is
53 Jade Cres. Woodbridge ON. L4L 6L6,
(Address of Witness)

hereby declare that I was personally present and did see the above named person, personally known to me to be the person named in the assignment, duly sign and execute the same.

Date Nov 30/05

[Signature]
Signature of Witness

IN WITNESS WHEREOF, this assignment has been executed below by the undersigned:

Date _____

Name of Inventor: **Anna E. GLUSKIN**

STATEMENT BY WITNESS

I, _____ whose full Post Office address is

(Address of Witness)

hereby declare that I was personally present and did see the above named person, personally known to me to be the person named in the assignment, duly sign and execute the same.

Date _____

Signature of Witness

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
RIDOUT & MAYBEE LLP
One Queen Street East
Suite 2400
TORONTO, Ontario
Canada, M5C 3B1

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing 31 August 2006 (31-08-2006)
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference
39091-0259

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/CA2005/001816

International filing date (day/month/year)
30 November 2005 (30-11-2005)

Priority date (day/month/year)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC: *A61K 9/107* (2006.01), *A61K 38/28* (2006.01), *A61M 11/00* (2006.01)

Applicant
GENEREX PHARMACEUTICALS INC. ET AL

1. This opinion contains indications relating to the following items :

- | | |
|---|--|
| ☒ Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001(819)953-2476

Date of completion of this opinion
26 July 2006 (26 - 07 - 2006)

Authorized officer
Geeta Chowdhury (819) 956-6129

82

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2005/001816

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statement that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments :

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2005/001816

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claim Nos. 20 - 23

because:

☒ the said international application, or the said claim Nos. 20 - 23 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claims [20 - 23] are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. Regardless, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in claims [20 - 23]. For the assessment of these claims on the question of whether they are industrially applicable, no unified criteria exists in the PCT. The patentability can also be dependant upon the formulation of the claims. Certain national offices do accept claims worded as methods of medical treatment while others accept claims worded as use claims and would then recognize an industrial applicability for these claims. Under the PCT Rules, no industrial applicability can be acknowledged.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claim Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

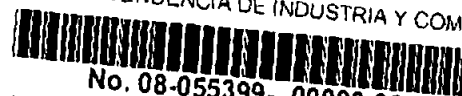
☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CA2005/001816

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	<u>1 - 23</u>	YES
	Claims	<u>None</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>None</u>	YES
	Claims	<u>1-23</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1 - 19</u>	YES
	Claims	<u>20-23</u>	NO
2. Citations and explanations :			
D1: CA 2 354 148 (Modi) 29 June 2000			
D2: CA 2 125 500 (Alakhov et al.) 28 April 1994			
<u>Novelty and Obviousness</u>			
Claims 1-23 meet the criteria of Article 33(2) of PCT as none of the cited reference describe a mixed micellar formulation comprising a combination of an active ingredient, at least one micelle-forming compound, a block copolymer of polyoxyethylene and polyoxypropylene and at least one additional micelle forming compound as taught in the instant application. Claims 1-23 do not meet the criteria of Article 33(3) of PCT. The claimed subject matter would have been obvious to a person skilled in the art having regards to document D1 in view of document D2. Document D1 teaches a mixed micellar aerosol pharmaceutical formulation for absorption through oral mucosae comprising an effective amount of (a) a micellar pharmaceutical agent such as insulin, (b) an alkyl metal lauryl sulphate and (c) at least three micelle forming compounds selected from the group consisting of lecithin, hyaluronic acid, pharmaceutically acceptable salts of hyaluronic acid, glycolic acid, lactic acid, linolenic extract, cucumber extract, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, monoolein monooleates, monolaurates, borage oil, evening primrose oil, menthol, trihydroxy oxo cholanyl glycine and others similar to those taught in the instant application. The amount of each micelle forming compound is present in concentration of from 1 to 20 wt./wt. % of the total formulation. The formulations are delivered through metered dose spray devices with the help of suitable propellants. Document D2 discloses compositions of active agents in micellar form wherein the active agent is incorporated into a micelle of a block copolymer of poly (oxyethylene) - poly (oxypropylene) in an aqueous dispersion. It would have been within the purview of one having ordinary skill in the art to use the block copolymer defined in D2 as one of the micelle forming compounds described in D1 to prepare a formulation as defined in the instant application.			
<u>Industrial Applicability</u>			
Claims 1 - 19 meet the criteria of industrial applicability according to Article 33(4) of the PCT. The subject matter of claims 20-23 relate to a method of medical treatment of human or animal body (Rule 39.1 (iv) PCT). For assessment of these claims on the question of whether they are industrially applicable, no unified criteria exists in the PCT. The patentability can also be dependant on the formulation of the claims. Certain national offices do accept claims worded as method of medical treatment while others accept claims worded as use claims and then would recognise an industrial applicability for these claims. Under PCT Rules, no industrial applicability can be acknowledged for claims 20-23.			



No. 08-055399-00000-0000

Fecha: 2008-05-30 15:20:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

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 ☐

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 30-05-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

Folio 87

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GENEREX PHARMACEUTICALS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	8 55399
	Solicitud internacional	pct/ca2005/001816
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6301
	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.

Cumplase
Dado en Bogotá DC,

26 JUN. 2008

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

adpall