

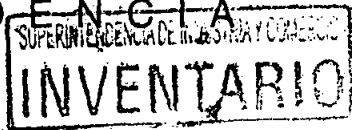


Industria y Comercio



QF

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

Organization y
Registration CSA Ltda

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-115883

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION DE MEDICAMENTO LIQUIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115883- -00000-0000

Fecha: 2008-10-29 16:47:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención

SOLICITUD DE:

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**
Dirección: **51368, LEVERKUSEN, ALEMANIA**
Nacionalidad o domicilio: **ALEMANIA**
Lugar de Constitución: **ALEMANIA**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
Dirección: **Avda. Carrera 24 No. 37-31 Of. 202**
BOGOTA D.C., COLOMBIA
Teléfono: **2444096** Fax: **2442496**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cuál

Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
BOGOTA

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre:
Dirección: **VER HOJA ANEXA**
Nacionalidad o Domicilio:

5

PCT '(86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/003425**

Fecha: **19 - 04 - 07**

Publicacion Internacional No. **WO2007/124869 A2**

Fecha: **08 - 11 - 07**

6

Título (54)

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO LÍQUIDA para betabloqueantes
(Nuevo título folio 55.)

7

Clasificación internacional (51)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

02/05/2006

(31) Número de Solicitud

10 2006 020 604.5

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

- 1) **KANIKANTI, Venkata-Rangarao**
Quettinger Str. 24a, 51381 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: India
- 2) **BEDDIES, Gerarld**
12707 Shawnee Mission Parkway, Shawnee Mission,
KS 66216-1846, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Alemán
- 3) **SCHULTE, Georg**
Egenstrasse 64, 42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

3

- ☒ 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 del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO2007/124869 A2

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115883- -00000-0000

Fecha: 2008-10-29 16:47:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

*recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de*
NIT. 800176089-2
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: *PCT/EP2007/003425*
Expediente:

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 79,059
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	82352314	03/10/2008	4,391,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2007 (08.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/124869 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/003425

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. April 2007 (19.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 020 604.5 2. Mai 2006 (02.05.2006) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI,
Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24a,
51381 Leverkusen (DE). BEDDIES, Gerald [DE/US];
12707 Shawnee Mission Parkway, Shawnee Mission,
KS 66216-1846 (US). SCHULTE, Georg [DE/DE];
Egenstrasse 64, 42113 Wuppertal (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, 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).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: LIQUID PHARMACEUTICAL FORMULATION

(54) Bezeichnung: FLÜSSIGE ARZNEIMITTELFORMULIERUNG

(57) Abstract: The invention relates to a liquid pharmaceutical formulation for beta blockers, which is suitable especially for oral
application in animals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine flüssige Arzneimittelformulierung für Betablocker, die sich insbesondere für
die orale Anwendung bei Tieren eignet.



WO 2007/124869 A2

Flüssige Arzneimittelformulierung

Die Erfindung betrifft eine flüssige Arzneimittelformulierung für Betablocker, die sich insbesondere für die orale Anwendung bei Tieren eignet.

Betablocker (auch als Betarezeptorenblocker bezeichnet) wie z.B. Bisoprolol, Carvedilol und
5 Atenolol sind in der Humanmedizin lange bekannt zur Behandlung von Bluthochdruck und in neuerer Zeit der Herzinsuffizienz. Auch eine Nutzung der Betablocker in der Veterinärmedizin wird erwogen.

US 5 484 776 beschreibt ein Herstellungsverfahren für „controlled-release“ Formulierungen von
10 Betablockern, die sich zur oralen Anwendung eignen. Der Betablocker wird dabei mit einem Polysaccharid, vorzugsweise Xanthan, in Wasser üblicherweise bei erhöhten Temperaturen umgesetzt.

WO 99/16417 beschreibt Aerosolsprays und Weichgelatine kapseln zur buccalen Anwendung. Laut Beschreibung eignen sich die beschriebenen Formulierungen für ein breites Spektrum von Wirkstoffen.

WO 03/041696 offenbart Mittel, die angereichertes (S)-Bisoprolol enthalten, und deren An-
15 wendung zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Insbesondere im Fall der oralen Applikation sind in der Tiermedizin die Anforderungen an Arzneimittelformulierungen besonders hoch, da sie eine ausreichende Palatabilität aufweisen müssen, so dass das Tier die gesamte Dosis aufnimmt. Betablocker werden in der Regel bei chronischen Indikationen gegeben, so dass sich die Behandlung über Monate oder Jahre hinziehen
20 kann. Weiterhin variiert das Körpergewicht der behandelten Tiere (z.B. Hunde oder Katzen), so dass eine variable Dosierbarkeit ebenfalls wünschenswert ist. Es besteht daher ein Bedarf an Formulierungen für Betablocker, die hohe Akzeptanz beim Tier, gute Dosierbarkeit und gute Langzeitstabilität in sich vereinen.

Die Aufgabe wird gelöst durch:

25 Flüssige Arzneimittelformulierung auf Wasserbasis zur oralen Verabreichung enthaltend höchstens 1 Gew.-% eines Betablockers in gelöster Form, wobei die Formulierung eine schnelle Bioverfügbarkeit aufweist.

Die Wirkstoffgruppe der Betablocker ist dem Fachmann gut bekannt. Als Beispiele für Betablocker seien genannt: Carvedilol, Atenolol, Acebutolol, Propanolol, Pindolol, Metoprolol,
30 Betaxolol, Esmolol, Nebivolol und Bisoprolol.

Es gibt verschiedene Untergruppen von Betablockern, wie z. B. beta-1-selektive, beta-2-selektive und unselektive. Im Rahmen dieser Erfindung eignen sich insbesondere beta-1-selektive Betablocker, wie zum Beispiel: Atenolol, Acebutolol, Betaxolol, Esmolol, Metoprolol, Nebivolol und insbesondere Bisoprolol,

5 Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit werden die Betablocker in der erfindungsgemäßen Formulierung nur in geringen Konzentrationen eingesetzt und zwar üblicherweise in Konzentrationen von höchstens 1 Gew.-%, bevorzugt höchstens 0,5 Gew.-%. Übliche Konzentrationsbereiche für die Betablocker sind daher 0,001 bis 1 Gew.-%, bevorzugt 0,005 bis 0,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 0,5 Gew.-%

10 „Auf Wasserbasis“ bedeutet, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen als ein wesentliches Lösungsmittel Wasser enthalten, und zwar üblicherweise mindestens 40 Gew.-%, bevorzugt mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 70 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt mindestens 80 Gew.-%.

Abgesehen von Wasser kann die erfindungsgemäße Formulierung gegebenenfalls weitere geeignete wassermischbare Lösungsmittel enthalten.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung ist es in der Regel wünschenswert, dass sie leicht viskos ist. Aus diesem Grund enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen vorzugsweise einen wasserlöslichen/wassermischbaren Verdicker, z. B. Glycerin oder vorzugsweise wasserlösliche Cellulosederivate wie z.B. Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose. Die erforderlichen Konzentrationen an Verdicker zur Herstellung einer Formulierung mit geeigneter Viskosität sind im Prinzip bekannt. So sind Gelbildner, wie z. B. die wasserlöslichen Cellulosederivate üblicherweise in Konzentrationen von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-% enthalten. Falls der Verdicker ein wassermischbares Lösungsmittel, wie z. B. Glycerin, ist, sind auch höhere Konzentrationen von 1 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 60 Gew.-% denkbar.

Vorzugsweise haben die Lösungen eine Viskosität von 2 bis 20 cP, bevorzugt 4 bis 15 cP, besonders bevorzugt 5 bis 10 cP.

Zur Verbesserung der Palatabilität können die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Als Beispiele seien Zucker (übliche Konzentration: 2 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 8 Gew.-%) und Vanillearoma (übliche Konzentration: 0,05 bis 0,3 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 0,2 Gew.-%) genannt. Es können auch Süßstoffe, wie z. B. Aspartam, Cyclamat, Saccharin, Acesulfam, Sucralose, Thaumatin, Neohesperidin etc. verwendet

werden. Die empfehlenswerten Konzentrationen der verschiedenen Süsstoffe variieren; sie gehören aber zum allgemein verfügbaren Fachwissen. Von den Süßstoffen ist Saccharin, insbesondere das Natriumsalz bevorzugt. Es wird üblicherweise in einer Konzentration von 0,01-0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,02-0,3 Gew.-% eingesetzt.

- 5 Um die Langzeitstabilität zu gewährleisten, ist der Einsatz von Konservierungsstoffen empfehlenswert. Vorzugsweise werden die Konservierungsstoffe so gewählt, dass sie gegen Bakterien und Pilze wirken. Beispiele für Konservierungsmittel sind organische Säuren, wie zum Beispiel p-Hydroxybenzoesäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Propionsäure, oder deren Salze; Alkohole wie z. B. Benzylalkohol, Butanol oder Ethanol und Quartäre Ammoniumverbindungen wie zum
- 10 Beispiel Benzalkoniumchlorid. Ein Beispiel für einen besonders geeigneten Konservierungsstoff ist Natriumbenzoat. Das Konservierungsmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.-%, bevorzugt 0,02 bis 0,6 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,02 bis 0,4 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

- Weiterhin kann es sinnvoll sein, die wässrige Lösung durch Zusatz von geeigneten Puffer-
- 15 substanzen auf einen definierten pH-Wert einzustellen, üblicherweise im Bereich 2 bis 10, bevorzugt 3 bis 9.

Insbesondere bei Verwendung von Natriumbenzoat als Konservierungsmittel sind schwach saure pH-Werte im Bereich von 3 bis 7, insbesondere 3 bis 5 bevorzugt.

- Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen weitere übliche
- 20 pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Auch ist es denkbar, den Formulierungen zusätzlich zu dem Betablocker weitere Wirkstoffe zuzusetzen, welche die Wirkung verbessern oder das Wirkungsspektrum auf andere Indikationen erweitern.

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen eine schnelle Bioverfügbarkeit auf. Entsprechend sind sie in vitro durch eine schnelle Freisetzungskinetik charakterisiert, d.h. es werden mindestens
- 25 75% Wirkstoff innerhalb von 30 Minuten freigesetzt (Messmethode siehe „Dissolution“, „Apparatus 2“ in US-Pharmacopeia 29 [2006]).

In vivo lässt sich die schnelle Bioverfügbarkeit durch das Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) des Wirkstoffs beschreiben. Diese sollte innerhalb von 2 Stunden, bevorzugt 1,5 Stunden erreicht sein.

- 30 Abgesehen von einer schnellen Bioverfügbarkeit wird auch eine hohe Bioverfügbarkeit angestrebt; das bedeutet, dass der Wirkstoff zu einem hohen Anteil in das Blutplasma und an die gewünschte Wirkstelle gelangt und nicht z. B. mangels Resorption direkt ausgeschieden oder durch

Metabolisierung unwirksam wird. Die erfindungsgemäßen Formulierungen weisen auch bei oraler Verabreichung eine gute Bioverfügbarkeit auf, die in der Regel vergleichbar ist mit der Bioverfügbarkeit bei intravenöser Verabreichung.

- 5 Gerade bei geringen Dosierungen sollte auch eine lineare (sogenannte „Dosislinearität“) und genaue Korrelation zwischen verabreichter Wirkstoffmenge und resultierender Plasmakonzentration erreicht werden, um eine zielgerechte Dosierung zu ermöglichen.

Da die erfindungsgemäßen Formulierungen in der Regel über längere Zeiträume regelmäßig (z. B. täglich) verabreicht werden, sollten sie eine wiederholte, genau dosierte Anwendung auch über einen längeren Zeitraum ermöglichen.

- 10 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen können durch Mischen der einzelnen Komponenten in den erforderlichen Mengen hergestellt werden. Dabei kann z. B. so vorgegangen werden, dass man einen Teil des Lösungsmittels vorlegt, die anderen Komponenten untermischt, ggf. den pH-Wert einstellt und dann mit weiterem Lösungsmittel auf das erforderliche Endvolumen auffüllt. Vorzugsweise werden bei der Herstellung Temperaturen über +40°C, bevorzugt
15 über +30°C vermieden.

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

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen werden üblicherweise eingesetzt zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen bei Tieren und zwar insbesondere bei der Behandlung der Herzinsuffizienz.
20

- Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten
25 für Heim- und Zoohaltung.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Pferden, Katzen und Hunden eingesetzt. Besonders eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen und insbesondere Hunden.

Beispiele für bevorzugte Nutztiere sind Rind, Schaf, Schwein und Huhn.

- 5 Die hier beschriebenen Formulierungen sind vorzugsweise für die orale Anwendung vorgesehen.

Beispiele

Die Formulierungen können hergestellt werden, indem man alle Komponenten ausgenommen die Bisoprolol-Verbindung in einer Menge Phosphatpuffer löst, die etwas geringer ist als das angestrebte Endvolumen. Dann wird die Bisoprolol-Verbindung in dem Ansatz gelöst, der pH-Wert eingestellt und mit Phosphatpuffer auf das Endvolumen aufgefüllt.

Beispiel 1

0,008 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
0,20 Gew.-% Natriumbenzoat,
0,20 Gew.-% Natriumpropionat,
10 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
5,00 Gew.-% Zucker,
4,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 2

15 0,05 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
0,2 Gew.-% Natriumbenzoat,
0,20 Gew.-% Vanillearoma,
2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 3

0,40 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
0,20 Gew.-% Natriumbenzoat,
0,15 Gew.-% Vanillearoma,
2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP

ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 4

- 0,02 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
- 0,20 Gew.-% Natriumbenzoat,
- 5 0,20 Gew.-% Natriumpropionat,
- 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
- 2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
- ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 5

- 10 0,005 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
- 0,20 Gew.-% Natriumbenzoat,
- 0,20 Gew.-% Natriumpropionat,
- 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
- 5,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
- 15 ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 6

- 0,02 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
- 0,14 Gew.-% 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (Methylparaben)
- 0,02 Gew.-% 4-Hydroxybenzoesäurepropylester (Propylparaben)
- 20 0,02 Gew.-% Butylhydroxyanisol
- 50 Gew.-% Glycerin
- 0,25 Gew.-% Vanillearoma
- ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 6,5

Beispiel 7

- 0,02 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
- 0,30 Gew.-% Natriumbenzoat,
- 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
- 5 2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
- ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 8

- 0,02 Gew.-% Metoprolol-tartrat,
- 0,30 Gew.-% Natriumbenzoat,
- 10 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
- 2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
- ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 9

- 0,02 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
- 15 0,20 Gew.-% Natriumbenzoat,
- 0,20 Gew.-% Natriumpropionat,
- 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
- 5,00 Gew.-% Zucker,
- 2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
- 20 ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 10

- 0,005 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,
- 0,05 Gew.-% Natriumbenzoat,

0,15 Gew.-% Vanillearoma,

2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP

ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 11

5 0,01 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,

0,075 Gew.-% Natriumbenzoat,

0,15 Gew.-% Saccharin-Natriumsalz

2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP

ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

10 **Beispiel 12**

0,08 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,

0,075 Gew.-% Natriumbenzoat,

0,15 Gew.-% Saccharin-Natriumsalz

2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP

15 ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 13

0,33 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,

0,075 Gew.-% Natriumbenzoat,

0,15 Gew.-% Saccharin-Natriumsalz

20 2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP

ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Beispiel 14

0,05 Gew.-% Bisoprolol-hemifumarat,

- 0,3 Gew.-% Natriumbenzoat,
- 0,15 Gew.-% Vanillearoma,
- 0,05 Gew.-% Saccharin-Natriumsalz
- 2,00 Gew.-% HPM-Cellulose 5 cP
- 5 ad 100 Gew.-% Phosphatpuffer pH 4,0

Biologische Beispiele

A. Pharmakokinetische Untersuchungen

Es wurde eine Studie mit insgesamt 18 adulten Hunden, 6 pro Gruppe, durchgeführt. Die Testsub-
10 stanz wurde den Hunden einmalig oral in Dosierungen von 0,01 mg/kg; 0,05 mg/kg und 0,1 mg/kg
Körpergewicht verabreicht. Nach Verabreichung des Wirkstoffs wurden Blutproben von ca. 4 mL
genommen, und zwar zu den Zeitpunkten: 15, 30, 45, 60, 90 Minuten, 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden
nach Verabreichung des Wirkstoffs.

Die Ergebnisse mit der Formulierung des Beispiels 6 sind graphisch in Fig. 1 dargestellt. Aufge-
15 tragen ist die mittlere Serumkonzentration an Bisoprolol (in µg/L) gegen die Zeit (in Stunden). Die
drei Kurven geben den Serumkonzentrationsverlauf für verschiedene Dosierungen wieder,
Dosierung Gruppe 1: 0,01 mg/kg Bisoprolol; Gruppe 2: 0,05 mg/kg Bisoprolol; Gruppe 3: 0,1
mg/kg Bisoprolol.

B. Vergleich der Bioverfügbarkeit orale versus intravenöse Verabreichung

In einer weiteren Studie mit 24 Hunden wurden jeweils 12 Hunden 0,2 mg/kg Körpergewicht
Bisoprolol-Hemifumarat oral (Formulierung gemäß Beispiel 14) bzw. intravenös verabreicht. Nach
der Verabreichung wurde zu verschiedenen Zeitpunkten der Bisoprolol-Plasmaspiegel bestimmt.
Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt, dort sind die gemittelten Serumkonzentrationen in µg/L
25 gegen die Zeit in Stunden aufgetragen. Es zeigt sich, dass bei oraler Gabe eine ungewöhnlich hohe
Bioverfügbarkeit erreicht wird, die fast so hoch ist, wie bei direkter intravenöser Applikation.

Patentansprüche

1. Flüssige Arzneimittelformulierung auf Wasserbasis zur oralen Verabreichung enthaltend höchstens 1 Gew.-% eines Betablockers in gelöster Form, wobei die Formulierung eine schnelle Bioverfügbarkeit aufweist.
- 5 2. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 1 enthaltend höchstens 0,5 Gew.-% eines Betablockers.
3. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend Bisoprolol als wasserlöslichen Betablocker.
4. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend zusätzlich
10 einen wasserlöslichen Verdicker.
5. Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend zusätzlich einen oder mehrere Geschmacks- und/oder Aromastoffe.
6. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 4 oder 5, enthaltend als Verdicker einen Gelbildner.
- 15 7. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 6, enthaltend 1 bis 10 Gew.-% an Gelbildner.
8. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 6 oder 7, enthaltend als Gelbildner ein wasserlösliches Cellulosederivat.
9. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 8, enthaltend als Gelbildner Hydroxypropylcellulose.
- 20 10. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 8, enthaltend als Gelbildner Hydroxypropylmethylcellulose.
11. Verwendung der Arzneimittelformulierung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Tieren.

Fig. 1

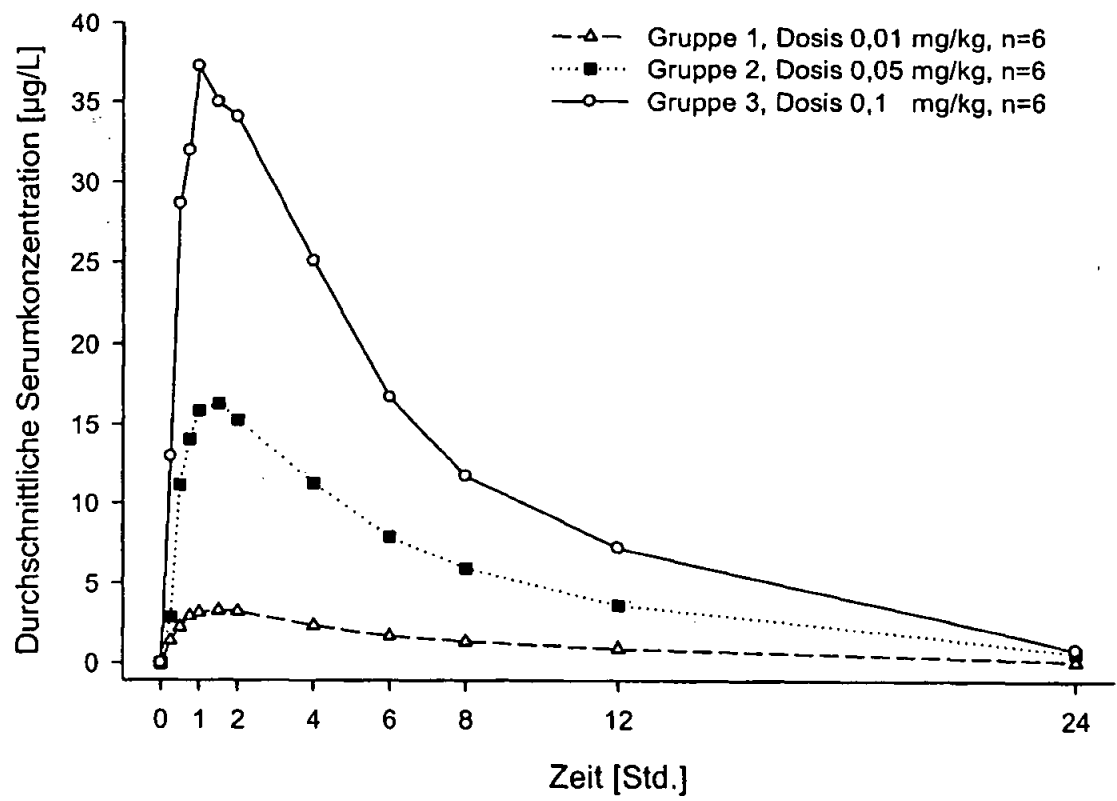
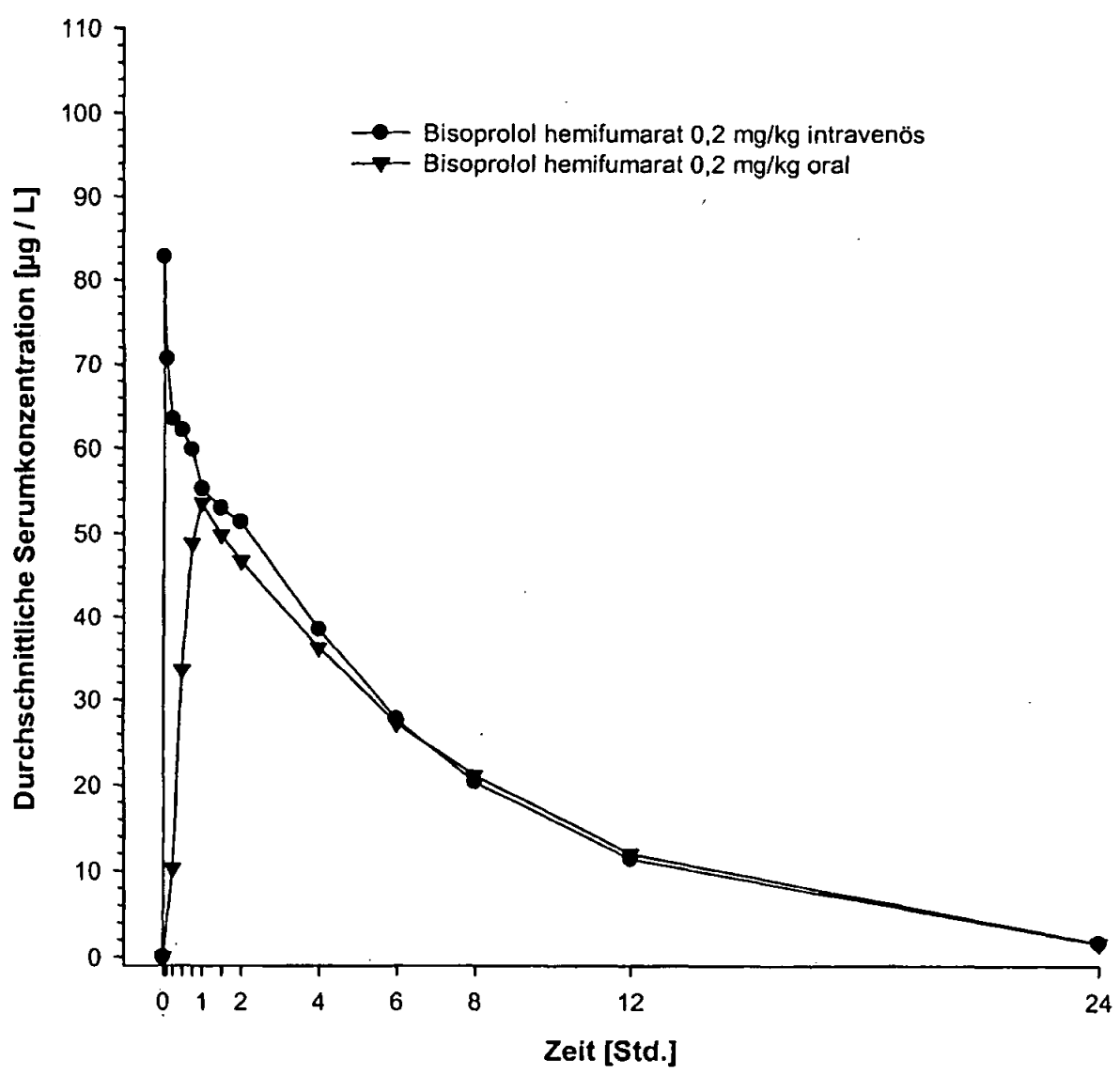


Fig. 2



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2007 (08.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/124869 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/003425
- (22) Internationales Anmeldedatum:
19. April 2007 (19.04.2007)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2006 020 604.5 2. Mai 2006 (02.05.2006) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI,
Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24a,
51381 Leverkusen (DE). BEDDIES, Gerald [DE/US];
12707 Shawnee Mission Parkway, Shawnee Mission,
KS 66216-1846 (US). SCHULTE, Georg [DE/DE];
Egenstrasse 64, 42113 Wuppertal (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, 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).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 17. April 2008



WO 2007/124869 A3

- (54) Title: LIQUID PHARMACEUTICAL FORMULATION
- (54) Bezeichnung: FLÜSSIGE ARZNEIMITTELFÖRMULIERUNG
- (57) Abstract: The invention relates to a liquid pharmaceutical formulation for beta blockers, which is particularly suitable for oral application in animals.
- (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine flüssige Arzneimittelformulierung für Betablocker, die sich insbesondere für die orale Anwendung bei Tieren eignet.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/003425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/135 A61K31/22

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	L. LEE DUPUIS ET AL.: "Stability of a sotalol hydrochloride oral liquid formulation" THE CANADIAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, vol. 41, no. 5, 1988, pages 121-123, XP008088600 the whole document	1-11
X	GB 2 264 866 A (SYNEPOS AG) 15 September 1993 (1993-09-15) cited in the application claims 1-30; example 8	1-11
X	WO 99/16417 A (FLEMINGTON PHARM. CORP.) 8 April 1999 (1999-04-08) cited in the application page 23, lines 1-9; claims 1-43	1-11
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 Februar 2008

Date of mailing of the international search report

25/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GLIKMAN, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/028718 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document -----	1-11
X	US 2001/012859 A1 (M. HIGASHIYAMA ET AL.) 9 August 2001 (2001-08-09) claims 1-7; examples 3,6,13-16 -----	1-11
X	EP 0 136 103 A (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD) 3 April 1985 (1985-04-03) figure 3; example 3 -----	1-11
X	WO 99/22713 A (INSITE VISION INC.) 14 May 1999 (1999-05-14) example 2 -----	1-11
X	US 2002/169199 A1 (W. GRUBER ET AL.) 14 November 2002 (2002-11-14) claim 1; example 1 -----	1-11
A	US 4 600 708 A (G. REUTER ET AL.) 15 July 1986 (1986-07-15) the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/003425

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2264866	A	15-09-1993	DE 4212640 A1	16-09-1993
			FR 2688405 A1	17-09-1993
			HU 63580 A2	28-09-1993
			IT 1254953 B	11-10-1995
			SE 9201208 A	14-09-1993
			US 5484776 A	16-01-1996
WO 9916417	A	08-04-1999	AU 4894697 A	23-04-1999
			CA 2306024 A1	08-04-1999
			EP 1019019 A1	19-07-2000
			JP 2001517689 T	09-10-2001
WO 03028718	A	10-04-2003	NONE	
US 2001012859	A1	09-08-2001	US 2001041721 A1	15-11-2001
EP 0136103	A	03-04-1985	DE 3483504 D1	06-12-1990
			ES 8602406 A1	16-03-1986
			JP 1754573 C	23-04-1993
			JP 4043049 B	15-07-1992
			JP 60051106 A	22-03-1985
			US 4765988 A	23-08-1988
			US 4724148 A	09-02-1988
WO 9922713	A	14-05-1999	AT 213405 T	15-03-2002
			AU 745339 B2	21-03-2002
			AU 1303699 A	24-05-1999
			CA 2302379 A1	14-05-1999
			DE 69803940 D1	28-03-2002
			DE 69803940 T2	02-10-2002
			DK 1028707 T3	17-06-2002
			EP 1028707 A1	23-08-2000
			ES 2172242 T3	16-09-2002
			JP 2001521885 T	13-11-2001
			NO 20001042 A	04-05-2000
			NZ 503063 A	26-04-2002
			PT 1028707 T	31-07-2002
			US 6159458 A	12-12-2000
US 2002169199	A1	14-11-2002	NONE	
US 4600708	A	15-07-1986	CA 1269619 A1	29-05-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/003425

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/00 A61K31/135 A61K31/22		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	L. LEE DUPUIS ET AL.: "Stability of a sotalol hydrochloride oral liquid formulation" THE CANADIAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, Bd. 41, Nr. 5, 1988, Seiten 121-123, XP008088600 das ganze Dokument	1-11
X	GB 2 264 866 A (SYNEPOS AG) 15. September 1993 (1993-09-15) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-30; Beispiel 8	1-11
X	WO 99/16417 A (FLEMINGTON PHARM. CORP.) 8. April 1999 (1999-04-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 23, Zeilen 1-9; Ansprüche 1-43 ----- -/-	1-11
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. Februar 2008		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 25/02/2008
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter GLIKMAN, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/003425

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/028718 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 10. April 2003 (2003-04-10) das ganze Dokument -----	1-11
X	US 2001/012859 A1 (M. HIGASHIYAMA ET AL.) 9. August 2001 (2001-08-09) Ansprüche 1-7; Beispiele 3,6,13-16 -----	1-11
X	EP 0 136 103 A (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD) 3. April 1985 (1985-04-03) Abbildung 3; Beispiel 3 -----	1-11
X	WO 99/22713 A (INSITE VISION INC.) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Beispiel 2 -----	1-11
X	US 2002/169199 A1 (W. GRUBER ET AL.) 14. November 2002 (2002-11-14) Anspruch 1; Beispiel 1 -----	1-11
A	US 4 600 708 A (G. REUTER ET AL.) 15. Juli 1986 (1986-07-15) das ganze Dokument -----	1

25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/003425

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2264866 A	15-09-1993	DE 4212640 A1	16-09-1993
		FR 2688405 A1	17-09-1993
		HU 63580 A2	28-09-1993
		IT 1254953 B	11-10-1995
		SE 9201208 A	14-09-1993
		US 5484776 A	16-01-1996
WO 9916417 A	08-04-1999	AU 4894697 A	23-04-1999
		CA 2306024 A1	08-04-1999
		EP 1019019 A1	19-07-2000
		JP 2001517689 T	09-10-2001
WO 03028718 A	10-04-2003	KEINE	
US 2001012859 A1	09-08-2001	US 2001041721 A1	15-11-2001
EP 0136103 A	03-04-1985	DE 3483504 D1	06-12-1990
		ES 8602406 A1	16-03-1986
		JP 1754573 C	23-04-1993
		JP 4043049 B	15-07-1992
		JP 60051106 A	22-03-1985
		US 4765988 A	23-08-1988
		US 4724148 A	09-02-1988
WO 9922713 A	14-05-1999	AT 213405 T	15-03-2002
		AU 745339 B2	21-03-2002
		AU 1303699 A	24-05-1999
		CA 2302379 A1	14-05-1999
		DE 69803940 D1	28-03-2002
		DE 69803940 T2	02-10-2002
		DK 1028707 T3	17-06-2002
		EP 1028707 A1	23-08-2000
		ES 2172242 T3	16-09-2002
		JP 2001521885 T	13-11-2001
		NO 20001042 A	04-05-2000
		NZ 503063 A	26-04-2002
		PT 1028707 T	31-07-2002
		US 6159458 A	12-12-2000
US 2002169199 A1	14-11-2002	KEINE	
US 4600708 A	15-07-1986	CA 1269619 A1	29-05-1990

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/003425

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

To:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 August 2008 (20.08.2008)	
Applicant's or agent's file reference BHC061014-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/003425	International filing date (day/month/year) 19 April 2007 (19.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BAYER ANIMAL HEALTH GMBH 51368 Leverkusen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO LÍQUIDA

La invención se refiere a una formulación de medicamento líquida para betabloqueantes que es especialmente adecuada para la administración por
5 vía oral en animales.

Los betabloqueantes (también denominados bloqueantes de los receptores beta), como por ejemplo bisoprolol, carvedilol y atenolol, se conocen en la medicina humana desde hace tiempo para el tratamiento de la hipertensión y recientemente de la insuficiencia cardiaca. También se
10 considera un uso de los betabloqueantes en la medicina veterinaria.

El documento US5484776 describe un procedimiento de preparación de formulaciones de "liberación controlada" de betabloqueantes que son adecuadas para su administración por vía oral. A este respecto, los betabloqueantes reaccionan normalmente a altas temperaturas con un
15 polisacárido, preferiblemente xantano, en agua.

El documento WO99/16417 describe pulverizadores de aerosol y cápsulas de gelatina blanda para su administración bucal. Según la descripción, las formulaciones descritas son adecuadas para un amplio espectro de principios activos.

20 El documento WO03/041696 da a conocer agentes que contienen (S)-bisoprolol enriquecido y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Especialmente en el caso de administración por vía oral, las exigencias para las formulaciones de medicamentos en la veterinaria son especialmente
25 altas, ya que deben presentar una suficiente palatabilidad, para que el animal

28

ingiera toda la dosis. Los betabloqueantes se administran generalmente en indicaciones crónicas, de manera que el tratamiento puede prologarse durante meses o años. Además, varía el peso corporal de los animales tratados (por ejemplo perros o gatos), de manera que también se desea una capacidad de dosificación variable. Por tanto, existe la necesidad de formulaciones para betabloqueantes que reúnan en sí alta aceptación por el animal, buena capacidad de dosificación y buena estabilidad a largo plazo.

El objetivo se alcanza mediante:

Formulación de medicamento líquida basada en agua para su administración por vía oral que contiene como máximo 1% en peso de un betabloqueante en forma disuelta, presentando la formulación una rápida biodisponibilidad.

El grupo de principios activos de los betabloqueantes es bien conocido para el experto. Como ejemplos de betabloqueantes son de mencionar: carvedilol, atenolol, acebutolol, propanolol, pindolol, metoprolol, betaxolol, esmolol, nebivolol y bisoprolol.

Hay distintos subgrupos de betabloqueantes, como por ejemplo beta-1 selectivos, beta-2 selectivos y no selectivos. En el marco de esta invención son especialmente adecuados betabloqueantes beta-1 selectivos como por ejemplo: atenolol, acebutolol, betaxolol, esmolol, metoprolol, nebivolol y especialmente bisoprolol.

Debido a su alta eficacia, los betabloqueantes sólo se utilizan en la formulación según la invención en pequeñas concentraciones y concretamente normalmente en concentraciones de como máximo el 1% en peso, preferiblemente como máximo el 0,5% en peso. Por tanto, intervalos de

concentración habituales para los betabloqueantes son del 0,001 al 1% en peso, preferiblemente del 0,005 al 0,5% en peso, con especial preferencia del 0,01 al 0,5% en peso

“Basada en agua” significa que las formulaciones según la invención
5 contienen como disolvente esencial agua, y concretamente normalmente al menos el 40% en peso, preferiblemente al menos el 50% en peso, con especial preferencia al menos el 70% en peso, de manera muy especialmente preferida al menos el 80% en peso.

Además de agua, la formulación según la invención puede contener,
10 dado el caso, otros disolventes miscibles en agua adecuados.

Para la administración de la formulación de medicamento según la invención, generalmente se desea que sea ligeramente viscosa. Debido a este motivo, las formulaciones de medicamentos según la invención contienen preferiblemente un espesante soluble en agua/miscible en agua, por ejemplo
15 glicerina o preferiblemente derivados de celulosa solubles en agua como por ejemplo hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. En principio se conocen las concentraciones necesarias de espesante para preparar una formulación con viscosidad adecuada. Así están contenidos formadores de gel, como por ejemplo derivados de celulosa solubles en agua, normalmente en
20 concentraciones del 1 al 10% en peso, preferiblemente del 1 al 5% en peso. En caso de que el espesante sea un disolvente miscible en agua, como por ejemplo glicerina, también son posibles concentraciones más altas del 1 al 70% en peso, preferiblemente del 1 al 60% en peso.

Las disoluciones tienen preferiblemente una viscosidad de 2 a 20 cP,
25 preferiblemente de 4 a 15 cP, con especial preferencia de 5 a 10 cP.

Para mejorar la palatabilidad, las formulaciones de medicamentos según la invención pueden contener sustancias saborizantes y/o aromatizantes. Como ejemplos son de mencionar azúcar (concentración habitual: del 2 al 10% en peso, preferiblemente del 3 al 8% en peso) y aroma de vainilla (concentración habitual: del 0,05 al 0,3% en peso, preferiblemente del 0,1 al 0,2% en peso). También pueden usarse edulcorantes, como por ejemplo aspartamo, ciclamato, sacarina, acesulfamo, sucralosa, taumatina, neohesperidina, etc. Las concentraciones recomendables de los distintos edulcorantes varían; pero pertenecen a los conocimientos técnicos disponibles en general. De los edulcorantes se prefiere sacarina, especialmente la sal sódica. Normalmente se utiliza en una concentración del 0,01-0,5% en peso, preferiblemente del 0,02-0,3% en peso.

Para garantizar la estabilidad a largo plazo es recomendable la utilización de conservantes. Los conservantes se eligen preferiblemente de tal manera que actúen contra bacterias y hongos. Ejemplos de conservantes son ácidos orgánicos, como por ejemplo ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido propiónico, o sus sales; alcoholes como por ejemplo, alcohol bencílico, butanol o etanol y compuestos de amonio cuaternario como por ejemplo cloruro de benzalconio. Un ejemplo de un conservante especialmente adecuado es benzoato de sodio. El conservante está contenido en las preparaciones según la invención normalmente en una cantidad del 0,01 al 1% en peso, preferiblemente del 0,02 al 0,6% en peso, con especial preferencia del 0,02 al 0,4% en peso, referido al peso total de la preparación.

Además, puede ser práctico ajustar la disolución acuosa a un valor de

pH definido mediante adición de sustancias tampón adecuadas, normalmente en el intervalo de 2 a 10, preferiblemente de 3 a 9.

En el uso de benzoato de sodio como conservante se prefieren especialmente valores de pH débilmente ácidos en el intervalo de 3 a 7, especialmente de 3 a 5.

Además, las formulaciones de medicamentos según la invención pueden contener otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticos habituales. También es posible añadir a las formulaciones, adicionalmente a los betabloqueantes, otros principios activos que mejoren la acción o amplíen el espectro de acción a otras indicaciones.

Los medicamentos según la invención presentan una rápida biodisponibilidad. Correspondientemente, in vitro se caracterizan por una rápida cinética de liberación, es decir, al menos el 75% del principio activo se libera en el plazo de 30 minutos (procedimiento de medición, véase "Dissolution", "Apparatus 2" en la Farmacopea de los EE.UU. 29 [2006]).

La rápida biodisponibilidad puede describirse in vivo por el alcance de la máxima concentración en plasma ($C_{\text{máx.}}$) del principio activo. Ésta debería alcanzarse en el plazo de 2 horas, preferiblemente de 1,5 horas.

Además de una rápida biodisponibilidad, también se pretende una alta biodisponibilidad; esto significa que el principio activo logre una alta proporción en el plasma sanguíneo y en el sitio de acción deseado y que no se elimine directamente, por ejemplo, por falta de resorción o que sea ineficaz por metabolización. Las formulaciones según la invención también presentan una buena biodisponibilidad en el caso de administración por vía oral, que generalmente es comparable con la biodisponibilidad en el caso de

administración intravenosa.

Precisamente con bajas dosificaciones también debería alcanzarse una correlación lineal (denominada "linealidad de la dosis") y exacta entre la cantidad de principio activo administrado y la concentración en plasma
5 resultante para hacer posible una dosificación adecuada al objetivo.

Debido a que las formulaciones según la invención se administran generalmente de manera periódica (por ejemplo diariamente) durante espacios de tiempo prolongados, también debería hacerse posible una administración repetida, exactamente dosificada, durante un espacio de tiempo prolongado.

10 Las formulaciones de medicamentos según la invención pueden prepararse mediante mezclado de los distintos componentes en las cantidades necesarias. A este respecto puede procederse de tal manera que, por ejemplo, previamente se coloque una parte del disolvente, se entremezclen los otros componentes, dado el caso se ajuste el valor de pH, y luego se rellene con más
15 disolvente hasta el volumen final necesario. En la preparación se evitan preferiblemente temperaturas superiores a +40°C, preferiblemente superiores a +30°C.

Las preparaciones de medicamentos según la invención son adecuadas generalmente para la administración al ser humano y al animal.
20 Preferiblemente se utilizan en la tenencia de animales y la cría de animales con animales útiles, reproductores, de zoológico, de laboratorio, de experimentación y mascotas.

Las formulaciones de medicamentos según la invención se utilizan normalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en
25 animales y concretamente especialmente en el tratamiento de insuficiencia

cardiaca.

5 A los animales útiles y reproductores pertenecen mamíferos como por ejemplo bóvidos, caballos, cabras, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, burros, conejos, gamos, renos, animales de peletería como por ejemplo visones, chinchillas, mapaches, así como aves como por ejemplo pollos, gansos, pavos, patos, palomas y especies de aves para cría doméstica y en el zoológico.

A los animales de laboratorio y de experimentación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos.

10 A las mascotas pertenecen conejos, hámsteres, cobayas, ratones, caballos, reptiles, especies de aves correspondientes, perros y gatos.

Las preparaciones según la invención se utilizan preferiblemente en mascotas como caballos, gatos y perros. Particularmente son adecuadas para la administración en gatos y especialmente en perros.

15 Ejemplos de animales de granja preferidos son bovinos, oveja, cerdo y pollo.

Las formulaciones descritas en este documento se prevén preferiblemente para la administración por vía oral.

Ejemplos

20 Las formulaciones pueden prepararse disolviendo todos los componentes, excepto el compuesto de bisoprolol, en una cantidad de tampón fosfato que sea algo menor que el volumen final pretendido. El compuesto de bisoprolol se disuelve luego en la mezcla básica, se ajusta el valor de pH y se rellena con tampón fosfato hasta el volumen final.

25 **Ejemplo 1**

- 0,008% en peso de bisoprolol hemifumarato,
- 0,20% en peso de benzoato de sodio,
- 0,20% en peso de propionato de sodio,
- 0,15% en peso de aroma de vainilla,
- 5 5,00% en peso de azúcar,
- 4,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
- hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 2

- 0,05% en peso de bisoprolol hemifumarato,
- 10 0,2% en peso de benzoato de sodio,
- 0,20% en peso de aroma de vainilla,
- 2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
- hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 3

- 15 0,40% en peso de bisoprolol hemifumarato,
- 0,20% en peso de benzoato de sodio,
- 0,15% en peso de aroma de vainilla,
- 2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
- hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 4

- 0,02% en peso de bisoprolol hemifumarato,
- 0,20% en peso benzoato de sodio,
- 0,20% en peso de propionato de sodio,
- 0,15% en peso de aroma de vainilla,
- 25 2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP

hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 5

0,005% en peso de bisoprolol hemifumarato,

0,20% en peso de benzoato de sodio,

5 0,20% en peso de propionato de sodio,

0,15% en peso de aroma de vainilla,

5,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP

hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 6

10 0,02% en peso de bisoprolol hemifumarato,

0,14% en peso de éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (metilparabeno)

0,02% en peso de éster propílico del ácido 4-hidroxibenzoico (propilparabeno)

0,02% en peso de butilhidroxianisol

50% en peso de glicerina

15 0,25% en peso de aroma de vainilla

hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 6,5

Ejemplo 7

0,02% en peso de bisoprolol hemifumarato,

0,30% en peso de benzoato de sodio,

20 0,15% en peso de aroma de vainilla,

2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP

hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 8

0,02% en peso de metoprolol tartrato,

25 0,30% en peso de benzoato de sodio,

0,15% en peso de aroma de vainilla,
2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 9

- 5 0,02% en peso de bisoprolol hemifumarato,
0,20% en peso de benzoato de sodio,
0,20% en peso de propionato de sodio,
0,15% en peso de aroma de vainilla,
5,00% en peso de azúcar,
- 10 2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 10

- 0,005% en peso de bisoprolol hemifumarato,
0,05% en peso de benzoato de sodio,
- 15 0,15% en peso de aroma de vainilla,
2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 11

- 0,01% en peso de bisoprolol hemifumarato,
- 20 0,075% en peso de benzoato de sodio,
0,15% en peso de sal sódica de sacarina,
2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 12

- 25 0,08% en peso de bisoprolol hemifumarato,

0,075% en peso de benzoato de sodio,
0,15% en peso de sal sódica de sacarina,
2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

5 **Ejemplo 13**

0,33% en peso de bisoprolol hemifumarato,
0,075% en peso de benzoato de sodio,
0,15% en peso de sal sódica de sacarina,
2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
10 hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplo 14

0,05% en peso de bisoprolol hemifumarato,
0,3% en peso de benzoato de sodio,
0,15% en peso de aroma de vainilla,
15 0,05% en peso de sal sódica de sacarina,
2,00% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa 5 cP
hasta el 100% en peso de tampón fosfato pH 4,0

Ejemplos biológicos

A. Investigaciones farmacocinéticas

20 Se realizó un estudio con en total 18 perros adultos, 6 por grupo. La
sustancia de prueba se administró a los perros una vez por vía oral en
dosificaciones de 0,01 mg/kg; 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg de peso corporal.
Después de la administración del principio activo se tomaron muestras de
sangre de aproximadamente 4 ml, y concretamente a los tiempos: 15, 30, 45,
25 60, 90 minutos, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración del

principio activo.

Los resultados con la formulación del ejemplo 6 están representados gráficamente en la figura 1. Está representada la concentración media de bisoprolol en suero (en $\mu\text{g/l}$) frente al tiempo (en horas). Las tres curvas reproducen el transcurso de la concentración en suero para distintas dosificaciones, dosificación Grupo 1: 0,01 mg/kg de bisoprolol; Grupo 2: 0,05 mg/kg de bisoprolol; Grupo 3: 0,1 mg/kg de bisoprolol.

B. Comparación de la biodisponibilidad de la administración por vía oral frente a la intravenosa

En otro estudio con 24 perros se administraron respectivamente 0,2 mg/kg de peso corporal de bisoprolol hemifumarato a 12 perros por vía oral (formulación según el ejemplo 14) o intravenosa. Después de la administración se determinó a distintos tiempos el nivel de bisoprolol en plasma. Los resultados se representan en la figura 2, allí se representan las concentraciones medias en suero en $\mu\text{g/l}$ frente al tiempo en horas. Se muestra que en la administración por vía oral se alcanza una biodisponibilidad inusualmente alta que es casi tan alta como en la administración intravenosa directa.

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

REIVINDICACIONES

5

1. Formulación de medicamento líquida basada en agua para su administración por vía oral que contiene como máximo el 1% en peso de un betabloqueante en forma disuelta, presentando la formulación una rápida biodisponibilidad.

10

2. Formulación de medicamento según la reivindicación 1, que contiene como máximo el 0,5% en peso de un betabloqueante.

15

3. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene bisoprolol como betabloqueante soluble en agua

4. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene adicionalmente un espesante soluble en agua.

20

5. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene adicionalmente una o varias sustancias saborizantes y/o aromatizantes.

25

6. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones 4 ó 5, que contiene como espesante un formador de gel.

7. Formulaci3n de medicamento seg3n la reivindicaci3n 6, que contiene del 1 al 10% en peso de formador de gel.
8. Formulaci3n de medicamento seg3n una de las reivindicaciones 6 3 7, que contiene como formador de gel un derivado de celulosa soluble en agua.
9. Formulaci3n de medicamento seg3n la reivindicaci3n 8, que contiene como formador de gel hidroxipropilcelulosa.
10. Formulaci3n de medicamento seg3n la reivindicaci3n 8, que contiene como formador de gel hidroxipropilmetilcelulosa.
11. Uso de la formulaci3n de medicamento seg3n una de las reivindicaciones precedentes para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en animales.

Fig. 1

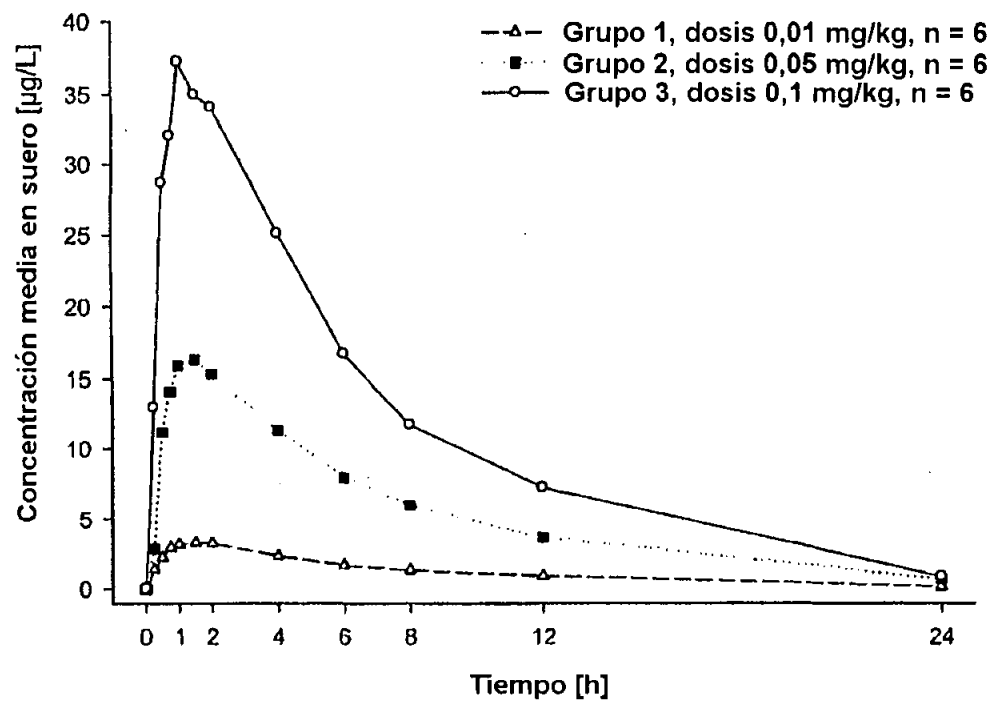
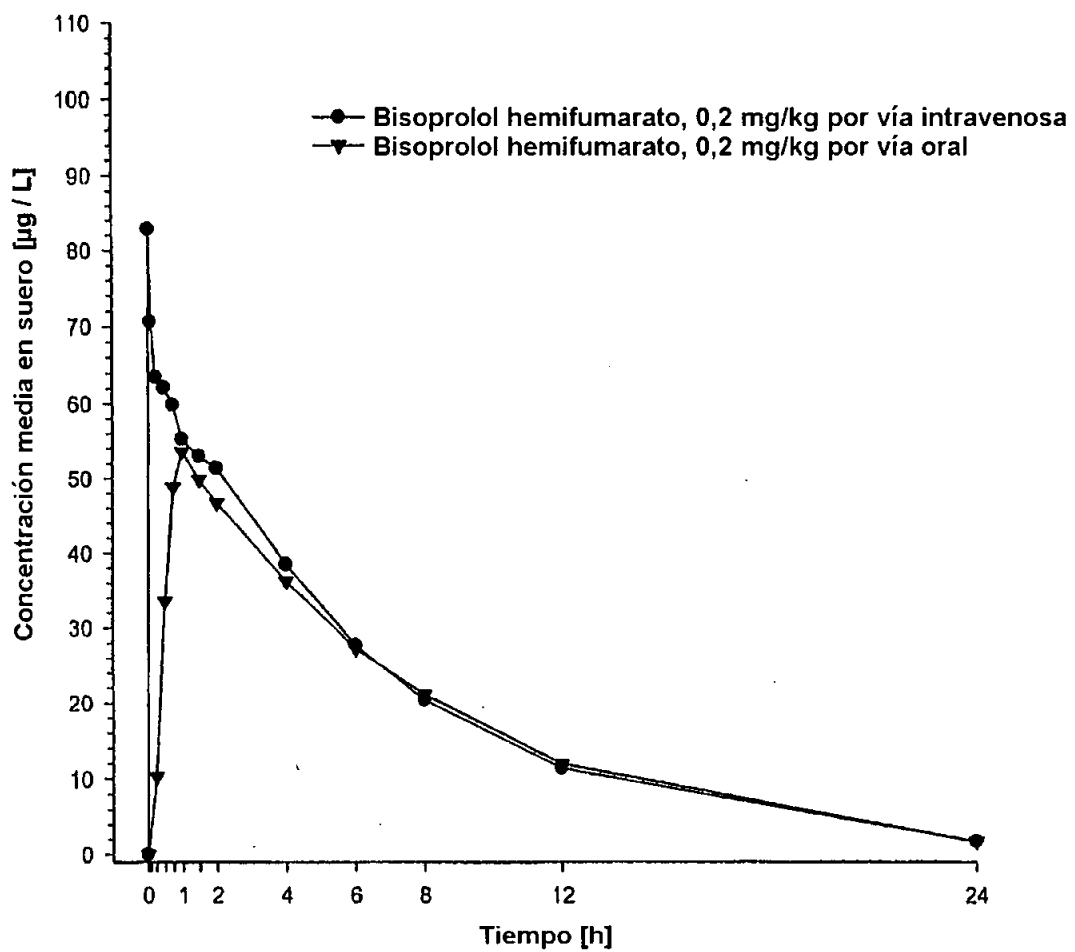


Fig. 2



PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

(72) Inventor(es) **KANIKANTI, Venkata-Rangarao; BEDDIES, Gerarld; y SCHULTE, Georg.**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

10 2006 020 604.5

02/05/2006

DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **02-12-08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **19-04-07**

No. de solicitud **PCT/EP2007/003425**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **08-11-07** (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2007/124869 A2**

(54) Título:

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO LÍQUIDA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s)

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH(72) Inventor(es): **KANIKANTI, Venkata-Rangarao; BEDDIES, Gerald; y SCHULTE, Georg.**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País**10 2006 020 604.5****02/05/2006****DE**(85) Fecha límite inicio fase nacional: **02-12-08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **19- 04 -07**No. de solicitud **PCT/ EP2007/ 003425**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **08 - 11 - 07**No.Publicación: **WO2007/ 124869A2**

(54) Título:

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO LÍQUIDA(57) Resumen: **Formulación de medicamento líquida basada en agua para su administración por vía oral que contiene como máximo el 1% en peso de un betabloqueante en forma disuelta, presentando la formulación una rápida biodisponibilidad.****CONTINUA AL RESPALDO**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH KANIKANTI, Venkata-Rangarao; (72) Inventor(es) BEDDIES, Gerald; SCHULTE, Georg; (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2006 020 604.5	(32) Fecha 02/05/06	(33) Pais DE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02-12-08 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19- 04 -07 No. de solicitud PCT/ EP2007/ 003425		(87) Publicación Internacional Fecha: 08 -11- 07 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2007/ 124869 A2	
(54) Titulo:		FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO LÍQUIDA	

Resumen:

Formulación de medicamento líquida basada en agua para su administración por vía oral que contiene como máximo el 1% en peso de un betabloqueante en forma disuelta, presentando la formulación una rápida biodisponibilidad.



No. 08-115883-00000-0000

Fecha: 2008-10-29 16:47:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46



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 []

Maria Bz
Firma Responsable

Fecha 29 Oct / 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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	8 115883
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/003425
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 1 5 6 0 2

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 115883

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 DIC. 2008
adpall