SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-291649- -00006-0000

Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-134678- -00000-0000

Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

MM

tria y Comercio

RINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA INTRANASALES QUE COMPRENDEN NALOXONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EUROCELTIQUE S.A.

DOMICILIO LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

(FORMA P-10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 15-134678- -00000-0000
Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-291649- -00006-0000
Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

EURO-CELTIQUE S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Luxemburgo	2, avenue Charles de Gaulle, L-1653, Luxemburgo, Luxemburgo	Luxemburgo
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente : 13.291.649	Expediente_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No 15-0053789 Fecha : 2015/05/13

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SGD\SGD\NCA\ID-AF280672\WPC13416

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.291.649. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 954 notificado por fijación en lista del 03 de febrero de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 13 de Diciembre de 2013 y la prioridad que allí se reivindica el 13 de mayo de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.291.649

4

FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA INTRANASALES QUE COMPRENDEN NALOXONA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a ≥ 0,5 mg de naloxona HCl, preferentemente una cantidad de equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de naloxona HCl y alrededor de 0,8 mg de naloxona HCl o entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl, disuelta en un líquido de aplicación de un volumen de ≤ 250 µl. Preferentemente, la forma de dosificación es para uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

Antecedentes de la invención

El abuso de opiáceos, en particular la inyección intravenosa de opiáceos como heroína por drogadictos está muy a menudo asociada con una sobredosis de la droga, que puede deberse a una pérdida de tolerancia a los opiáceos (por ejemplo, cuando los drogadictos son encarcelados o después de la terapia de sustitución/desintoxicación), la estimación errónea de la cantidad de droga consumida, una forma más concentrada de la droga, o el deseo del drogadicto de producir un "viaje" a pesar de la tolerancia a la droga desarrollada a lo largo del tiempo. Se ha estimado que la tasa de sobredosis en los adictos es de entre 19% y 30% (Darke S et al. "The ratio of non-fatal to fatal heroin overdose; Addiction, 2003 Aug; 98(8): 1169-71).

Este tipo de incidentes de sobredosis puede conducir a la muerte del adicto (la llamada "sobredosis fatal"). La tasa de mortalidad anual de los adictos debido a una sobredosis de heroína ha sido informada en 0,8% (Hall et al.;"How many dependent heroin users are there in Australia?" Med J Aust. 2000 Nov, 20; 173(10):528-31 2000). La relación de sobredosis no fatal a fatal ha sido estimada entre 23,8 a 1 y 37,5 a 1 (Darke et al, ver anterior). Por lo tanto, la sobredosis no fatal representa un número considerable de eventos entre los drogadictos, especialmente en drogadictos que abusan de las drogas por vía parenteral, es decir, por inyección, que requieren un tratamiento adecuado al instante por personal sanitario de emergencia.

La naloxona, un antagonista opiáceo, es conocida por contrarrestar las acciones de los opiáceos y se utiliza en casos de emergencia de sobredosis de opiáceos y en la desintoxicación rápida de opiáceos.

Como el inicio de la acción de la naloxona utilizada en estos casos debe ser lo más rápido posible, la naloxona es hasta ahora administrada principalmente por vía intravenosa o intramuscular por el personal sanitario de emergencia al sujeto con sobredosis.

Debido al metabolismo de primer paso elevado, las formas de dosificación oral que comprenden naloxona muestran una baja biodisponibilidad y por lo tanto parecen no ser adecuadas para tales propósitos.

La administración de naloxona a través de la inyección en el torrente sanguíneo o en el músculo requiere en primer lugar de personal médico capacitado (para la inyección intravenosa) o de un cuidador capacitado (para la inyección intramuscular). En segundo lugar, dependiendo de la constitución del adicto y el período de abuso de drogas por vía intravenosa, puede ser particularmente difícil encontrar acceso en una vena del cuerpo del adicto para la administración de naloxona por vía intravenosa.

Es claro que existe un riesgo de exposición a patógenos transmitidos por la sangre para el personal médico o el cuidador capacitado debido ya que una gran población de drogadictos sufre de enfermedades inducidas por patógenos transmitidos por la sangre como VIH, hepatitis B y C, y similares por lo que un pinchazo accidental es un problema de seguridad serio. Se ha estimado que se produjeron 385.000 pinchazos con agujas en el año 2000 en los EE.UU. solamente (Wilburn, "Needlestick and sharps injury prevention, Online J Issues Nurs 2004, Sep 30; 9(3):5).

Además, debido a la vida media de eliminación relativamente corta de la naloxona administrada por vía intravenosa, existe la necesidad de volver a administrar naloxona, en algunos casos incluso varias veces, por esta vía.

Se han realizado estudios sobre la administración intranasal de naloxona con el fin de tratar a los adictos con sobredosis. Sin embargo, su resultado es bastante controvertido. De esta manera, Loimer et al. informaron que la administración nasal de naloxona es tan eficaz como la vía intravenosa en adictos a opiáceos (ver Loimer N. et al, "Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts"; the International Journal of Addictions, 29(6), 819-827, 1994). Dowling et al., por otra parte, informaron que la naloxona administrada por vía intranasal muestra una biodisponibilidad relativa de 4% solamente y concluyeron que la absorción intranasal es rápida pero no mantiene concentraciones medibles por más de una hora (Dowling et al., "Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers", Ther Drug Monit, Vol 30, No 4, August 2008).

Por lo tanto, existe una necesidad general de una forma de dosificación de naloxona que pueda administrarse fácilmente a los drogadictos que sufren de sobredosis por sujetos médicamente no entrenados, por ejemplo, por miembros de la familia u otros cuidadores.

Por otra parte, incluso si es administrada por el personal de atención de la salud, la forma de dosificación debe i) reducir al mínimo el peligro de ser expuesto a patógenos de transmisión sanguínea y ii) reducir el tiempo de la administración ya que no sería necesario identificar venas inyectables o desnudar al sujeto para una inyección intramuscular. Además, estas formas de dosificación deben mostrar un rápido inicio de acción y, preferentemente mantener un efecto contrarrestante durante un período de varias horas.

Objetos y sumario de la invención

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de

6

dosificación farmacéutica que comprende naloxona que exhibe una biodisponibilidad considerablemente alta de naloxona en combinación con un rápido inicio de acción y un período de acción relativamente largo.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar tal forma de dosificación para su uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

Aún otro objeto de la presente invención reside en el uso de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad específica disuelta en un volumen específico para una unidad de dosificación de tal forma de dosificación.

Estos y otros objetos que se harán evidentes a partir de la descripción que sigue son alcanzados por la materia de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes se refieren a algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención se refiere en un aspecto a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a ≥ 0,5 mg de naloxona HCl disuelta en un líquido de aplicación de un volumen de ≤ 250 µl.

En una realización preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico es equivalente a ≥ 0,6 mg.

En otra realización preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico es equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de naloxona HCl y alrededor de 0,8 mg de naloxona HCl o entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico disuelta en un líquido de aplicación, donde una cantidad de equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl se administra por vía intranasal, donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a una fosa nasal o donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a dos fosas nasales, y donde el volumen del líquido de aplicación por fosa nasal es ≤ 250 µl.

En una realización preferida adicional, el volumen del líquido de aplicación es ≤200 µl.

En una realización particularmente preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico está dentro de un rango de equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 12 mg de naloxona HCl, preferentemente equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 6 mg de naloxona HCl, más preferentemente equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 3,75 mg de naloxona HCl, y con la mayor preferencia equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 2,0 mg de naloxona HCl. Dicho rango también puede estar dentro de un rango de equivalente a 0,5 mg de naloxona HCl a 20

mg de naloxona HCl, o dentro de un rango de equivalente a 0,5 mg de naloxona HCl a 15 mg de naloxona HCl, o dentro de un rango de equivalente a 0,5 mg de naloxona HCl a 10 mg de naloxona HCl. El más preferido es un rango de equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de naloxona HCl y alrededor de 0,8 mg de naloxona HCl o entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl.

En otra realización preferida, una cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico equivalente a alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl o alrededor de 1,4 mg de naloxona HCl o alrededor de 1,5 mg de naloxona HCl o alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl se administra por vía intranasal, donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a una fosa nasal o donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a dos fosas nasales, y donde el volumen del líquido de aplicación por fosa nasal es ≤ 250 µl.

En aún otra realización preferida, el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 35 µl, preferentemente de 200 µl a 50 µl, más preferentemente de 200 µl a 100 µl, y con la mayor preferencia de 150 µl a 100 µl. Dicho rango puede ser también una rango de 250 µl a 35 µl, o 250 µl a 75 µl, o 200 µl a 75 µl. Particularmente preferido es un volumen de 200 µl, o 150 µl, o 100 µl o 50 µl. Para algunos casos, también puede utilizarse un volumen de 75 µl.

En aún otra realización preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico es equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl, o 0,7 mg de naloxona HCl, o 0,8 mg de naloxona HCl, o 1,2 mg de naloxona HCl, o 1,4 mg de naloxona HCl, o 1,6 mg de naloxona HCl, y el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 50 µl, preferentemente de 200 µl a 100 µl, y más preferentemente de 150 µl a 100 µl. También puede preferirse que la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico sea equivalente a 0,9 mg de naloxona HCl, o 1,0 mg de naloxona HCl, o 1,1 mg de naloxona HCl, o 1,8 mg de naloxona HCl, o 2,0 mg de naloxona HCl o 2,2 mg de naloxona HCl donde son aplicables los rangos de volumen anteriores.

En aún otra realización preferida, la concentración final de la naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el líquido de aplicación está dentro de un rango de equivalente a 3 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 100 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, preferentemente dentro de un rango de equivalente a 3 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 70 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, y más preferentemente dentro de un rango de equivalente a 3 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 24 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

Preferentemente, la unidad de dosificación de la forma de dosificación intranasal reivindicada en la presente se administra a una sola fosa nasal. De este modo, preferentemente, la cantidad antes mencionada de naloxona o una sal de la misma

aceptable desde el punto de vista farmacéutico es proporcionada por administración a una fosa nasal.

Debido a la presencia de dos fosas nasales, una etapa de aplicación como se define más abajo puede estar compuesta de la administración consecutiva de dos unidades de dosificación, a cada una de las dos fosas nasales. Las realizaciones preferidas siguientes se refieren a tal etapa de aplicación, es decir, la administración consecutiva a las dos fosas nasales. Con la mayor preferencia, tal etapa de aplicación a través de la administración consecutiva a dos fosas nasales resulta en la administración intranasal de una cantidad de naloxona equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl.

En una realización particularmente preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico está dentro de un rango de equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 6 mg de naloxona HCl, preferentemente equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 3 mg de naloxona HCl, más preferentemente equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 1,8 mg de naloxona HCl, y con la mayor preferencia equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 1,0 mg de naloxona HCl. Dicho rango también puede estar dentro de un rango de equivalente a 0,5 mg de naloxona HCl a 10 mg de naloxona HCl, o dentro de un rango de equivalente a 0,5 mg de naloxona HCl a 7,5 mg de naloxona HCl, o dentro de un rango de equivalente a 0,5 mg de naloxona HCl a 5 mg de naloxona HCl.

En aún otra realización preferida, el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 35 µl, preferentemente de 200 µl a 50 µl, más preferentemente de 200 µl de 100 µl, y con la mayor preferencia de 150 µl a 100 µl. Dicho rango puede ser también una rango de 250 µl a 35 µl, o 250 µl a 75 µl o 200 µl a 75 µl. Particularmente preferido es un volumen de 200 µl, o 150 µl o 100 µl. Para algunos casos, también puede utilizarse un volumen de 75 µl.

En aún otra realización preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico es equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl o 0,7 mg de naloxona HCl o 0,8 mg de naloxona HCl, y el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 50 µl, preferentemente de 200 µl a 100 µl, y más preferentemente de 150 µl a 100 µl. También puede preferirse que la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico sea equivalente a 0,9 mg de naloxona HCl, o 1,0 mg de naloxona HCl o 1,1 mg de naloxona HCl, donde son aplicables los rangos de volumen anteriores.

En aún otra realización preferida, la concentración final de la naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el líquido de aplicación está dentro de un rango de equivalente a 3 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 100 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, preferentemente dentro de un rango de equivalente a 3 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 70 mg de

naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, y más preferentemente dentro de un rango de equivalente a 3 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

Debido a la presencia de dos fosas nasales, una etapa de aplicación como se define más adelante también puede estar compuesta de una sola administración a una de las dos fosas nasales solamente. Las realizaciones preferidas siguientes se refieren a tal etapa de aplicación, es decir, la administración única a una fosa nasal únicamente. Con la mayor preferencia, tal etapa de aplicación a una fosa nasal resulta sólo en la administración intranasal de una cantidad de naloxona equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl.

En una realización particularmente preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico está dentro de un rango de equivalente a 1,2 mg de naloxona HCl a 12 mg de naloxona HCl, preferentemente equivalente a 1,2 mg de naloxona HCl a 6 mg de naloxona HCl, más preferentemente equivalente a 1,2 mg de naloxona HCl a 3,75 mg de naloxona HCl, y con la mayor preferencia equivalente a 1,2 mg de naloxona HCl a 2,0 mg de naloxona HCl. Dicho rango también puede estar dentro de un rango de equivalente a 1,0 mg de naloxona HCl a 20 mg de naloxona HCl, o dentro de un rango de equivalente a 1,0 mg de naloxona HCl a 15 mg de naloxona HCl, o dentro de un rango de equivalente a 1,0 mg de naloxona HCl a 10 mg de naloxona HCl.

En aún otra realización preferida, el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 35 µl, preferentemente de 200 µl a 50 µl, más preferentemente de 200 µl de 100 µl, y con la mayor preferencia de 150 µl a 100 µl. Dicho rango puede ser también una rango de 250 µl a 35 µl, o 250 µl a 75 µl, o 200 µl a 75 µl. Particularmente preferido es un volumen de 200 µl, o 150 µl o 100 µl. Para algunos casos, también puede utilizarse un volumen de 75 µl.

En aún otra realización preferida, la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico es equivalente a 1,2 mg de naloxona HCl o 1,4 mg de naloxona HCl o 1,6 mg de naloxona HCl, y el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 a 50 µl µl, preferentemente de 200 µl a 100 µl, y más preferentemente de 150 µl a 100 µl. También puede preferirse que la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico sea equivalente a 1,8 mg de naloxona HCl, o 2,0 mg de naloxona HCl, o 2,2 mg de naloxona HCl, donde son aplicables los rangos de volumen anteriores.

En aún otra realización preferida, la concentración final de la naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el líquido de aplicación está dentro de un rango de equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 100 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, preferentemente dentro de un rango de equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 70 mg de

naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, y más preferentemente dentro de un rango de equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación a 24 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

En aún otra realización preferida en relación con todas las realizaciones anteriores, el líquido de aplicación se selecciona del grupo que comprende agua, una solución acuosa que comprende opcionalmente un disolvente farmacéutico, una solución acuosa que comprende un disolvente y un co-disolvente farmacéuticos y una solución salina acuosa. Preferentemente, la solución salina acuosa es una solución de NaCl, más preferentemente NaCl en agua purificada a una concentración de alrededor de 1,0% peso/volumen, más preferentemente NaCl en agua purificada a una concentración de alrededor de 0,9% peso/volumen. Preferentemente, el valor del pH del líquido de aplicación corresponde a un pH ≤ alrededor de 6,0, preferentemente a un pH ≤ alrededor de 5,8, más preferentemente a un pH ≤ alrededor de 5,6 y más preferentemente a un pH ≤ alrededor de 5,5.

En otra realización preferida, la forma de dosificación comprende al menos dos unidades de dosificación, preferentemente al menos tres unidades de dosificación, más preferentemente al menos cuatro unidades de dosificación y con la mayor preferencia al menos cinco unidades de dosificación. La forma de dosificación también puede comprender sólo una unidad de dosificación, o exactamente dos, tres, cuatro, o cinco unidades de dosificación.

Generalmente, la forma de dosificación puede comprender la cantidad antes mencionada o la mitad de dicha cantidad disuelta en un líquido de aplicación en una unidad de dosificación, siendo la cantidad dependiente de si dicha cantidad total se proporciona mediante la administración a una fosa nasal o mediante la administración a dos fosas nasales. De este modo, si dicha cantidad es administrada a una fosa nasal, la forma de dosificación comprende preferentemente dicha cantidad total disuelta en un líquido de aplicación en una unidad de dosificación. Si dicha cantidad es administrada a dos fosas nasales, la forma de dosificación comprende preferentemente la mitad de dicha cantidad total disuelta en un líquido de aplicación en una unidad de dosificación.

Preferentemente, dicha unidad de dosificación comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de naloxona HCl y alrededor de 0,8 mg de naloxona HCl si una etapa de aplicación única comprende la administración a dos fosas nasales. Alrededor de 0,65 mg, alrededor de 0,70 mg, alrededor de 0,75 mg o alrededor de 0,80 pueden ser particularmente preferidos.

Preferentemente, dicha unidad de dosificación comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl si una etapa de aplicación única comprende la administración a una fosa nasal. Alrededor de

1,30 mg, alrededor de 1,35 mg, alrededor de 1,40 mg, alrededor de 1,45 mg, alrededor de 1,50 mg, alrededor de 1,55 mg o alrededor de 1,60 mg pueden ser particularmente preferidos.

Una forma de dosificación puede comprender una sola unidad de dosificación y, por lo tanto puede ser para un solo uso si dicha cantidad es administrada a una fosa nasal. Si dicha cantidad es administrada a dos fosas nasales, la forma de dosificación puede comprender dos unidades de dosificación y aún puede ser de un solo uso. Sin embargo, dicha forma de dosificación puede comprender también al menos dos unidades de dosificación, preferentemente al menos tres unidades de dosificación, más preferentemente al menos cuatro unidades de dosificación y con la mayor preferencia al menos cinco unidades de dosificación y, por lo tanto, puede ser para usos múltiples.

En aún otra realización preferida, la forma de dosificación se selecciona entre el grupo de formas de dosificación que comprende un aerosol nasal (que también puede ser denominado como dispositivo de pulverización), una forma de dosificación nasal mucoadhesiva y un Dispositivo Atomizador de Mucosas. Un aerosol nasal puede ser particularmente preferido para la presente invención. Dicho aerosol nasal puede ser particularmente un dispositivo de pulverización impulsado por una jeringa o un dispositivo de pulverización impulsado por una bomba.

Preferentemente, la forma de dosificación comprende naloxona como el único agente activo desde el punto de vista farmacéutico. De este modo, ningún otro agente(s) activo desde el punto de vista farmacéutico, tal como, por ejemplo, epinefrina puede estar comprendido en la forma de dosificación.

En aún otra realización preferida, la forma de dosificación proporciona alta biodisponibilidad del agente activo naloxona en seres humanos, preferentemente una biodisponibilidad de alrededor de 20% a alrededor de 40%, más preferentemente de alrededor de 25% a alrededor de 35%, según se determina contra una referencia de naloxona administrada por vía intravenosa con una biodisponibilidad establecida en 100%.

En aún otra realización preferida, la forma de dosificación proporciona un inicio de acción rápido del agente activo naloxona en seres humanos, es decir, un tmáx bajo, preferentemente un inicio de acción rápido dentro de alrededor de 5 minutos a alrededor de 18 minutos después de la administración, preferentemente dentro de alrededor de 5 minutos a alrededor de 12 minutos después de la administración, más preferentemente dentro de alrededor de 5 minutos a alrededor de 10 minutos después de la administración y con la mayor preferencia dentro de alrededor de 6 minutos después de la administración.

En aún otra realización preferida, la forma de dosificación proporciona una vida media plasmática prolongada del agente activo naloxona en seres humanos, es decir, un patrón de eliminación lenta, preferentemente una vida media plasmática de alrededor de 1,5

horas a alrededor de 9 horas después de la administración, más preferentemente una vida media plasmática de alrededor de 2,5 horas a alrededor de 9 horas después de la administración y con la mayor preferencia una vida media plasmática de alrededor de 4 horas a alrededor de 9 horas después de la administración. La vida media plasmática del agente activo naloxona en seres humanos también puede ser de alrededor de 1 hora, alrededor de 1,5 horas, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas o alrededor de 9 horas después de la administración de la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

De este modo, en dicho aspecto, la forma de dosificación anteriormente mencionada incluyendo todas las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente es para uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico disuelta en un líquido de aplicación para su uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma, donde una cantidad de equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl se administra por vía intranasal, donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a una fosa nasal o donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a dos fosas nasales, y donde el volumen del líquido de aplicación por fosa nasal es ≤ alrededor de 250 µl, preferentemente ≤ alrededor de 200 µl.

La presente invención por lo tanto también se refiere a un método de tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma, donde naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico se administra por vía intranasal en una cantidad de equivalente a ≥ 0,5 mg de naloxona HCl en una aplicación de un volumen de ≤ 250 µl.

La sobredosis de opiáceos puede ser debido al mal uso de heroína, buprenorfina, metadona, fentanilo, oxicodona, morfina e hidromorfona. De este modo, la sobredosis de opiáceos puede ser causada por el uso ilícito de opiáceos. Sin embargo, la sobredosis de opiáceos también puede ser causada por un mal uso accidental de opiáceos durante el tratamiento con opiáceos.

En una realización preferida, el síntoma sobredosis de opiáceos se selecciona del grupo que comprende depresión respiratoria, opcionalmente depresión respiratoria por opiáceos postoperatoria, nivel de conciencia alterado, pupilas mióticas, hipoxemia, lesión pulmonar aguda y neumonía por aspiración.

En una realización preferida adicional, la forma de dosificación se vuelve a aplicar durante

un período de titulación inicial con el fin de proporcionar una cantidad efectiva de naloxona. La cantidad antes mencionada por lo tanto puede volverse a administrarse durante un período de titulación inicial con el fin de proporcionar una cantidad efectiva de naloxona cuando se utiliza para el tratamiento de una sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma. Preferentemente, dicho período de titulación inicial es un período de alrededor de 15 a alrededor de 30 minutos comenzando con la primera etapa de aplicación. Puede preferirse volver a aplicar la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces o incluso seis veces con el fin de proporcionar una cantidad de naloxona eficaz en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

En otra realización preferida, la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención se combina con una forma de dosificación intramuscular y/o intravenosa que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Puede preferirse que dicha forma de dosificación por vía intramuscular y/o intravenosa comprenda naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en cantidades que abarcan desde alrededor de 0,4 mg a alrededor de 2 mg.

La presente invención también se refiere en un aspecto al uso de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad equivalente a ≥ 1,0 mg de naloxona HCl, preferentemente de entre alrededor de 0,65 mg de naloxona HCl y alrededor de 0,8 mg de naloxona HCl o entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl, disuelta en un líquido de aplicación de un volumen de 250 µl ≤ en una unidad de dosificación de una forma de dosificación farmacéutica intranasal.

En realizaciones preferidas, todas las cantidades de naloxona y volúmenes del líquido de aplicación según se ha mencionado anteriormente pueden utilizarse en una unidad de dosificación de una forma de dosificación farmacéutica intranasal.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** ilustra las fases del estudio descritas en el Ejemplo 1, con:

SD: Fármaco del estudio de acuerdo al código de secuencia aleatoria

P1-P4: Períodos 1-4 idénticos con una dosis única del fármaco del estudio de acuerdo con el código de secuencia aleatoria, seguido por un lavado de > 14 días (Períodos 1, 2 y 3 solamente).

La **Figura 2** muestra los parámetros farmacocinéticos del estudio descritos en el Ejemplo 1.

La **Figura 3** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 36 horas.

La **Figura 4** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de

naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas.

La **Figura 5** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 36 horas.

La **Figura 6** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas.

La **Figura 7** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel o WinNonlin para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, Excel solamente), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas.

La **Figura 8** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel o WinNonlin para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, Excel solamente), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas.

La **Figura 9** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [donde, en comparación con la Figura 3, se excluyó un sujeto con valores atípicos], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 36 horas.

La **Figura 10** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [donde, en comparación con la Figura 4, se excluyó un sujeto con valores atípicos], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas.

La **Figura 11** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [donde, en comparación con la Figura 5, se excluyó un sujeto con valores atípicos], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 36 horas.

La **Figura 12** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [donde, en comparación con la Figura 6, se excluyó un sujeto con valores atípicos], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas.

15

La **Figura 13** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN como así también para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) utilizando Excel [donde, en comparación con la Figura 7, se excluyó un sujeto con valores atípicos] durante un período de 4 horas.

La **Figura 14** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN como así también para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) utilizando Excel [donde, en comparación con la Figura 8, se excluyó un sujeto con valores atípicos] durante un período de 4 horas.

La **Figura 15** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel o WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas como así también para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) utilizando Excel [donde, en comparación con la Figura 7, se excluyó un sujeto con valores atípicos].

La **Figura 16** muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del Ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) utilizando Excel o WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada IN durante un período de 4 horas como así también para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) utilizando Excel [donde, en comparación con la Figura 8, se excluyó un sujeto con valores atípicos].

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa parcialmente en el hallazgo sorprendente de que una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico disuelta en un líquido de aplicación de un volumen ≤ 250 µl muestra una biodisponibilidad significativa, inicio de acción rápido y un patrón de eliminación relativamente lento.

Para el uso en sobredosis de opiáceos, tal forma de dosificación intranasal puede incluir, por lo tanto, en una unidad de dosificación una cantidad de naloxona efectiva para contrarrestar las acciones de los opiáceos, donde la forma de dosificación es una forma de dosificación fácil de usar y segura con los parámetros farmacocinéticos expuestos anteriormente, es decir, una biodisponibilidad significativa, inicio de acción rápido y un patrón de eliminación relativamente lento.

Antes de que algunas de las realizaciones de la presente invención se describan con más detalle, se introducen las siguientes definiciones.

Tal como se utiliza en la memoria y las reivindicaciones, las formas singulares de “un” y

"uno" incluyen también los plurales correspondientes a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

Los términos "alrededor de" y "aproximadamente" en el contexto de la presente invención indican un rango de exactitud que una persona experta en la técnica comprenderá para asegurar aún el efecto técnico de la característica en cuestión. El término comúnmente indica una desviación del valor numérico indicado de ± 10% y preferentemente ± 5%.

Debe entenderse que el término "que comprende" no es limitante. A los fines de la presente invención, el término "que consiste de" se considera que es una realización preferida de la expresión "compuesto de". Si en lo sucesivo se define que un grupo comprende al menos un cierto número de realizaciones, esto también pretende abarcar un grupo que consiste preferentemente de estas realizaciones solamente.

"Naloxona" como se menciona en la presente es un antagonista narcótico comercialmente disponible, que está indicado para el bloqueo de opiáceos administrados en forma exógena. Actúa en todos los sitios de receptores de opiáceos (μ, κ y δ). Después de la administración oral, la naloxona se absorbe rápidamente (dentro de 5-30 minutos), pero tiene una biodisponibilidad oral muy baja de <3% debido al importante metabolismo de primer paso. En dosis bajas por vía oral, la naloxona no se torna disponible a nivel sistémico, sino que actúa principalmente sobre los receptores locales de opiáceos en el tracto gastrointestinal. En los casos de sobredosis por opiáceos, la naloxona revierte los efectos de los opiáceos objeto de abuso y por lo tanto se utiliza para tratar la sobredosis.

El término "una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" de naloxona se refiere por ejemplo a la sal de clorhidrato, sal de sulfato, sal de bisulfato, sal de tartrato, sal de nitrato, sal de citrato, sal de bitartrato, sal de fosfato, sal de malato, sal de maleato, sal de bromhidrato, sal de yohidrato, sal de fumarato, sal de succinato y similares. La naloxona también puede estar presente como sales de adición de bases tales como la sal de metal de metales alcalinos que incluyen litio, sodio y potasio. Una sal preferida es la sal de clorhidrato de naloxona.

El término "forma de dosificación intranasal" como se usa en la presente se define como una forma de dosificación farmacéutica que libera el agente activo dentro de la nariz. Después de su liberación, el agente activo es transportado posteriormente a la circulación sistémica a través de la mucosa nasal. Comúnmente, una unidad de dosificación específica o un volumen medido de la forma de dosificación intranasal se aplica a una fosa nasal por etapa de administración. A fin de proporcionar la unidad de dosificación completa o el volumen medido completo, puede ser necesario llevar a cabo al menos una etapa de cebado de la forma de dosificación intranasal antes de la administración. En el caso de un aerosol nasal, esto significa, por ejemplo, que el aerosol nasal se bombea fuera de la nariz por lo menos durante un tiempo hasta que la bomba del aerosol se llena completamente con el volumen medido a ser aplicado.

El término "unidad de dosificación" como se usa en la presente se refiere a una cantidad

específica del agente activo que se administra en una única etapa de administración a una sola fosa nasal. Como se expone más adelante, tal cantidad puede ser por ejemplo, 0,6 mg de naloxona HCl por fosa nasal en la etapa inicial del tratamiento de una sobredosis de opiáceos. Preferentemente, dicha cantidad puede ser equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de clorhidrato de naloxona y alrededor de 1,6 mg de clorhidrato de naloxona en una unidad de dosificación si la cantidad total es proporcionada por la administración a una fosa nasal únicamente en una etapa de aplicación. Por otra parte, dicha cantidad puede ser equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de clorhidrato de naloxona y alrededor de 0,8 mg de clorhidrato de naloxona en una unidad de dosificación si la cantidad total es proporcionada por la administración a dos fosas nasales en una sola etapa de aplicación. Dado que la naloxona o la sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico se disuelven en un líquido de aplicación a una concentración final específica, la cantidad administrada por etapa de administración única corresponde a un volumen específico a ser administrado. En la presente invención, dicho volumen es preferentemente ≤200µl.

La forma de dosificación intranasal de la presente invención puede, por ejemplo, ser un aerosol nasal. Es evidente para el experto que un aerosol nasal en la mayoría de los casos no comprende solamente un volumen final de ≤ 200 µl. Por el contrario, dicho aerosol nasal puede, por ejemplo, comprender 1,5 ml, donde se administra un volumen de, por ejemplo, 100 µl por etapa de administración, es decir, como volumen medido por aplicación. Como se indicó anteriormente, puede ser necesario el cebado del aerosol antes de la aplicación.

El experto es consciente de que debido a la presencia de dos fosas nasales, las formas de dosificación intranasales pueden administrarse en un régimen de dosificación dividido en dos etapas consecutivas, es decir, una primera etapa de administración de la mitad de la cantidad del agente activo se administra en una fosa nasal, seguido por la administración de la otra mitad en la otra fosa nasal. Se prefiere esta forma de administración "dividida" para la presente invención ya que pueden utilizarse volúmenes pequeños por fosa nasal.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere de este modo a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde una cantidad de equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl se administra por vía intranasal, donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a dos fosas nasales, y donde el volumen del líquido de aplicación por cada fosa nasal es ≤ 250 µl. Por lo tanto, puede administrarse una cantidad equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de clorhidrato de naloxona y alrededor de 0,8 mg de clorhidrato de naloxona en cada fosa nasal, llegando a la cantidad total anterior.

Sin embargo, también puede administrarse el agente activo en una sola etapa de

administración en una fosa nasal. Utilizando un volumen idéntico por fosa nasal como para la administración dividida en dos fosas nasales, es evidente para el experto que la concentración del agente activo en el líquido de administración debe entonces ser el doble de la concentración con el fin de proporcionar la misma cantidad del agente activo.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere de este modo a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde una cantidad de equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl se administra por vía intranasal, donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a una fosa nasal, y donde el volumen del líquido de aplicación por cada fosa nasal es ≤ 250 µl. La cantidad de equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl puede de este modo ser administrada a una fosa nasal solamente.

En general, una forma de dosificación farmacéutica comprende un agente activo en una cantidad específica con el fin de lograr un efecto específico. De este modo, un agente activo puede por ejemplo estar comprendido en una cantidad de 10 mg en un comprimido, es decir, una forma de dosificación oral. Mediante la administración de tal comprimido en una etapa de aplicación a un paciente, se proporciona la cantidad efectiva de 10 mg al organismo del paciente. Como ya se ha discutido anteriormente, la situación es diferente para una administración intranasal de un agente activo debido a la presencia de dos fosas nasales. A este respecto, debe entenderse que la cantidad final de un agente activo administrado por vía intranasal es siempre la cantidad activa desde el punto de vista terapéutico, independientemente de si el régimen de administración comprende una etapa de administración única a una sola fosa nasal o dos etapas de administración consecutivas a dos fosas nasales. Ambas formas, ya sea la etapa de administración única o las dos etapas de administración consecutivas son mencionadas en la presente memoria como "una etapa de aplicación" en el sentido de proporcionar la cantidad activa desde el punto de vista terapéutico deseada, por ejemplo 1,2 mg o una cantidad de equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl.

El término "líquido de aplicación" como se usa en la presente se refiere preferentemente a una solución que comprende el agente activo en un estado disuelto. Sin embargo, "líquido de aplicación" como se usa en la presente, también puede referirse a una suspensión que comprende al menos algo del agente activo (y opcionalmente otros componentes) en una fase sólida dispersada en una fase fluida. Cuando se hace referencia a una suspensión, el término "disuelto" se utiliza por lo tanto en el sentido de "dispersado". Como se menciona más adelante, la formulación utilizada también puede ser un gel o una formulación de tipo gel. En consecuencia, el término "líquido de aplicación" se refiere también a un gel o a fases de tipo gel.

El término "biodisponibilidad" como se usa en la presente se refiere a la medida de un agente activo en la circulación sistémica y la velocidad a la que un agente activo entra en

la circulación sistémica. La biodisponibilidad de un agente activo con respecto a diferentes formas de dosificación puede, entre otras cosas, ser evaluada mediante la comparación del valor de AUCt (ver más adelante) proporcionado por una forma de dosificación a ser analizada (por ejemplo, una forma de dosificación intranasal) con el valor de AUCt proporcionado por un forma de dosificación intravenosa. De este modo, la biodisponibilidad expresada en porcentaje puede calcularse dividiendo el valor de AUCt de la forma de dosificación a analizar y el valor de AUCt de la forma de dosificación intravenosa, y multiplicando por un factor de 100.

El "valor de Cmáx" indica la concentración máxima en plasma sanguíneo del agente activo naloxona.

El "valor de tmáx" indica el punto de tiempo en el cual se alcanza el valor de Cmáx. En otras palabras, tmáx es el punto de tiempo de la concentración plasmática máxima observada.

El valor de "AUC (área bajo la curva)" corresponde al área bajo la curva concentración plasmática-tiempo. El valor del AUC es proporcional a la cantidad del agente activo naloxona absorbida en la circulación sanguínea en total y es por lo tanto una medida de la biodisponibilidad.

El "valor de AUCt" es el valor para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración a la última concentración medible. Los valores de AUCt suelen calcularse usando el método trapezoidal lineal.

"LambdaZ", que es la constante de la fase terminal, se estima utilizando los puntos que se determinan situados en la fase terminal linealizada logarítmicamente.

"T1/2", también denominado "t1/2z", que es la vida media de la fase terminal aparente, se determina comúnmente a partir de la relación de ln2 con LambdaZ.

Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido y el infinito pueden ser calculadas a partir de la relación entre la concentración plasmática final observada definitiva (Clasto) con LambdaZ. Esto se añade entonces al AUCt para producir el "AUCinf", que es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que una forma de dosificación farmacéutica intranasal según se describe en la presente muestra después de la administración una aparición temprana en la circulación sistémica indicada por un tmáx bajo combinado con una vida media en plasma relativamente larga de la naloxona en la circulación sistémica. Además, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención también muestran una biodisponibilidad razonablemente alta en el rango de entre alrededor de 25% y alrededor de 35%.

Sin estar ligados a una teoría científica, los inventores asumen en la actualidad que dichos efectos notables de un tmáx temprano y/o una vida media de eliminación relativamente larga (es decir, una acción sostenida de naloxona) y/o una biodisponibilidad

más alta podrían deberse a una absorción rápida de la cantidad total de naloxona en la membrana de la mucosa nasal que muestra vascularización elevada. Con el fin de conseguir este efecto, parece ser esencial administrar la naloxona en un pequeño volumen tal que la pérdida debido a la ingestión (que correspondería a la administración oral con una baja biodisponibilidad, ver anterior), que escurre de las fosas nasales y similares sea evitada. Por lo tanto, deben utilizarse para la administración volúmenes pequeños preferentemente por debajo de 0,5 ml de líquido de aplicación, más preferentemente por debajo de 0,25 ml de líquido de aplicación. Generalmente, los volúmenes pueden estar en el rango de 30 µl a 400 µl, 35 µl a 350 µl, 40 µl a 300 µl, 50 µl a 250 µl, 60 µl a 200 µl, 70 µl a 150 µl, u 80 µl a 120 µl.

La presente invención debe observarse en el contexto de la atención médica inmediata en situaciones de emergencia, a saber, en caso de sobredosis de opiáceos. En la mayoría de los casos, la sobredosis se debe a un abuso de los opiáceos por vía intravenosa y puede producir pérdida del conocimiento del drogadicto. Con la presente invención que nos ocupa, la naloxona puede administrarse con el fin de contrarrestar la sobredosis del opiáceo en una manera segura y eficiente, es decir, por administración intranasal.

Además, la naloxona puede ser administrada por un miembro de la familia, un amigo o un cuidador del adicto a los opiáceos inmediatamente cuando se enfrenten a la situación de sobredosis. Por lo tanto, el tratamiento puede iniciarse incluso antes de la llegada de personal de atención sanitaria de emergencia lo que reduce claramente el riesgo de un desenlace fatal de la sobredosis o de secuelas importantes debido a la misma. En tal escenario, los miembros de la familia, amigos u otros cuidadores deben por lo tanto ser provistos con una forma de dosificación intranasal de acuerdo con la presente invención cuando viven con un sujeto con posibilidad de una sobredosis de opiáceos.

Dado que la naloxona debe estar presente en la circulación sistémica del drogadicto en una concentración suficiente para contrarrestar el efecto del opiáceo, debe proporcionarse una cantidad efectiva de naloxona en una etapa de aplicación. Sin embargo, dependiendo del drogadicto y la gravedad de la sobredosis, esta cantidad efectiva varía y por lo tanto puede ser necesario llevar a cabo una titulación mediante etapas de aplicaciones repetidas dentro de un tiempo relativamente corto hasta que se alcance la cantidad efectiva.

Comúnmente, la cantidad efectiva de naloxona puede determinarse mediante la evaluación de la frecuencia respiratoria del sujeto, donde un aumento en la frecuencia respiratoria indica el efecto de contrarrestación de la naloxona. Si este aumento no es detectable en alrededor de 5 a alrededor de 10 minutos después de la administración de la primera dosis de naloxona, debe administrarse una segunda dosis, seguida nuevamente por una evaluación de la frecuencia respiratoria del sujeto. Si son necesarias dos o varias etapas de aplicación para alcanzar la dosis efectiva de naloxona, esto normalmente se conoce como “titulación”. En el presente caso, tales etapas de titulación

se llevan a cabo habitualmente en los primeros 15 a 20 minutos.

Una cantidad inicial particularmente preferida usual para una administración intravenosa de naloxona corresponde a alrededor de 0,4 mg IV cuando se trata una sobredosis de opiáceos y/o un síntoma de la misma (ver también el Ejemplo 2 de la presente solicitud). Con el presente hallazgo sorprendente (por ejemplo, con respecto a la biodisponibilidad intranasal de naloxona), una cantidad inicial más preferida de naloxona administrada por vía intranasal para el uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma corresponde de este modo a una cantidad equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl (donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a un fosa nasal o donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a dos fosas nasales). Las cantidades de naloxona equivalentes a alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl, alrededor de 1,4 mg de naloxona HCl, alrededor de 1,5 mg de naloxona HCl, y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl puede ser particularmente preferidas como cantidades iniciales usuales.

Otro punto de partida usual para una cantidad efectiva de naloxona puede ser una cantidad de equivalente a alrededor de 1,2 mg de naloxona HCl administrada por vía intranasal en una etapa de aplicación.

De este modo, puede administrarse un volumen de 200 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,2 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

Alternativamente, puede administrarse un volumen de 150 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,2 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración otros 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 8 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

También alternativamente, puede administrarse un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,2 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de

50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

Otro punto inicial usual para una cantidad efectiva puede ser una cantidad equivalente a alrededor de 1,6 mg de clorhidrato de naloxona administrada por vía intranasal en una etapa de aplicación.

De este modo, puede administrarse un volumen de 200 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 8 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

Alternativamente, puede administrarse un volumen de 150 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 10,7 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 10,7 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 10,7 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

También alternativamente, puede administrarse un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

También otro punto de partida usual para una cantidad efectiva puede ser una cantidad equivalente a alrededor de 2,4 mg de clorhidrato de naloxona administrada por vía intranasal en una etapa de aplicación.

De este modo, puede administrarse un volumen de 200 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 2,4 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 12 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

Alternativamente, puede administrarse un volumen de 150 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 2,4 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

También alternativamente, puede administrarse un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 24 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 2,4 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 24 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 24 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

Aún otro punto de partida usual para una cantidad efectiva puede ser una cantidad equivalente a alrededor de 3,2 mg de clorhidrato de naloxona administrada por vía intranasal en una etapa de aplicación.

De este modo, puede administrarse un volumen de 200 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 3,2 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 16 mg de clorhidrato de

naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

Alternativamente, puede administrarse un volumen de 150 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 21,4 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 3,2 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 21,4 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 75 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 21,4 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

También alternativamente, puede administrarse un volumen de 100 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 32 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración en una sola fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 3,2 mg de naloxona HCl. Alternativamente, un volumen de 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 32 mg de naloxona HCl por ml de líquido de administración puede administrarse en la primera fosa nasal, seguido por la administración de otros 50 µl de líquido de aplicación que comprende naloxona en una concentración de equivalente a 32 mg de clorhidrato de naloxona por ml de líquido de administración en la segunda fosa nasal.

También puede preferirse empezar con una cantidad equivalente a 4 mg de naloxona HCl, 6 mg de naloxona HCl, 8 mg de naloxona HCl, 10 mg de naloxona HCl, 12 mg de naloxona HCl, 14 mg de naloxona HCl o 16 mg de naloxona HCl, donde dichas cantidades se proporcionan preferentemente en 2 x 100 µl de líquido de aplicación para dos administraciones consecutivas a dos fosas nasales en una etapa de aplicación. Podría preferirse excluir una cantidad equivalente a 1 mg o 2 mg de naloxona HCl administrada por vía intranasal como punto de partida.

Debe entenderse que la segunda etapa de administración antes mencionada, es decir, la administración consecutiva a la segunda fosa nasal, no se considera en la presente invención como una administración repetida para los propósitos de titulación. Más bien, como se indicó anteriormente, la administración a la primera fosa nasal y la administración a la segunda fosa nasal son consideradas como una etapa de aplicación.

Por lo general, puede preferirse para administrar la naloxona en una etapa de aplicación compuesta de dos etapas de administración consecutivas, comprendiendo cada una 100 µl de líquido de aplicación, a los dos fosas nasales. Puede preferirse además para tal etapa de aplicación que la concentración de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el líquido de aplicación esté entre equivalente a 6 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 80 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, preferentemente entre equivalente a 10 mg de naloxona HCl por ml

25

de líquido de aplicación y 70 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, más preferentemente entre equivalente a 20 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 60 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, y con la mayor preferencia entre equivalente a 20 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 50 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación. En esta configuración, una concentración particularmente preferida de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el líquido de aplicación está entre equivalente a 18 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 20 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación

Si la dosis inicial es insuficiente como dosis efectiva de naloxona, puede ser necesaria otra etapa de aplicación. En este caso, se lleva a cabo una titulación a la cantidad efectiva (ver anterior). De este modo, puede administrarse una segunda dosis, donde dicha segunda dosis preferentemente corresponde a la primera dosis inicial administrada, es decir, puede ser equivalente a 1,2 mg de naloxona HCl, 1,6 mg de naloxona HCl, 2,4 mg de naloxona HCl o 3,2 mg de naloxona HCl. En una realización preferida, dicha segunda dosis puede corresponder a una cantidad equivalente a entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl (donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a un fosa nasal o donde dicha cantidad es proporcionada por la administración a dos fosas nasales).

En cuanto a la primera dosis, la administración de la segunda dosis puede comprender una única etapa de administración solamente, es decir, a una fosa nasal, o puede comprender dos etapas de administración consecutivas a dos fosas nasales con el fin de proporcionar para una etapa de aplicación.

En algunos casos, puede ser necesario aplicar una tercera dosis o incluso una cuarta o quinta dosis de naloxona en etapas de aplicación separadas a fin de lograr el efecto deseado.

Debe entenderse que todas las etapas de aplicación antes mencionadas deben observarse como etapas llevadas a cabo durante la fase de tratamiento inicial, comúnmente dentro de los primeros alrededor de 15 a alrededor de 30 minutos. Como ya se ha mencionado anteriormente, los inventores han encontrado sorprendentemente que se obtiene un patrón de eliminación lenta mediante la presente invención. Por lo tanto, puede no ser necesaria una administración repetida de naloxona.

No obstante, en algunos casos de sobredosis puede ser necesario volver a administrar naloxona por vía intranasal o por una ruta diferente con el fin de mantener el efecto de contrarrestación. Esta re-administración, por ejemplo, puede ser necesaria luego de alrededor de 2, 3, 4, 5 o 6 horas después de la primera administración (donde la primera administración puede incluir varias etapas de aplicación durante la titulación inicial).

Al volver a administrar naloxona por vía intranasal, pueden utilizarse las mismas dosis y volúmenes según se indicó anteriormente. De este modo, dicha re-administración de la

dosis corresponde preferentemente a la primera dosis administrada.

En otra realización preferida, al menos una de la forma de dosificación farmacéutica intranasal descrita en la presente se combina con una forma de dosificación intramuscular y/o intravenosa que comprende naloxona. De este modo, la forma de dosificación farmacéutica intranasal puede administrarse antes o después de la administración de la forma de dosificación que comprende naloxona por vía intramuscular y/o intravenosa. Tal administración combinada puede ser necesaria dependiendo de la condición del sujeto a tratar y por lo general será juzgada por personal médico entrenado. Cuando se combina la administración intranasal presente con una administración intramuscular y/o intravenosa, puede preferirse que alrededor de 0,4 mg a alrededor de 2 mg de naloxona se administren por vía intramuscular y/o intravenosa.

Como puede deducirse de la sección de ejemplo de la presente invención, una forma de dosificación intranasal que comprende naloxona disuelta en un volumen pequeño proporciona una tmáx baja, alta biodisponibilidad y vida media de eliminación relativamente larga.

En comparación con las formas de dosificación orales que comprenden naloxona, la biodisponibilidad exhibida por la forma de dosificación intranasal de la presente invención parece ser mayor en un factor de al menos alrededor de 10. Además, el tmáx parece ser menor en comparación con el tmáx de una forma de dosificación oral.

En comparación con naloxona administrada por vía intravenosa, donde la biodisponibilidad se establece en 100% (y se utiliza como referencia), la biodisponibilidad de una forma de dosificación de la presente invención parece ser razonablemente alta. La naloxona administrada por vía intravenosa muestra un inicio de acción rápido dentro de alrededor de 1 a 2 minutos, lo que parece ser sólo ligeramente más rápido que el inicio de la acción de una forma de dosificación de la presente invención.

Como ha confirmado el estudio descrito en la sección de ejemplo de la presente invención, la naloxona administrada por vía intravenosa exhibe una vida media de eliminación de alrededor de 60 a 90 minutos. Esta vida media de eliminación más bien corta de la naloxona administrada por vía intravenosa requiere una administración repetida o una infusión continua a fin de evitar la reaparición de los síntomas de sobredosis de opiáceos como, por ejemplo, depresión respiratoria.

Claramente esta re-administración intravenosa o infusión continua se acompaña de inconvenientes como la necesidad de personal médico cualificado con el peligro repetido de pinchazos o la necesidad de controlar la infusión continua por parte de dicho personal. Esto puede ser superado por la forma de dosificación de la presente invención ya que las formas de dosificación intranasales de la presente invención muestran una vida media de eliminación de alrededor de varias horas.

De este modo, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención parecen ser particularmente adecuadas para ser administradas en caso de una sobredosis de

opiáceos con el fin de revertir la sobredosis y/o los síntomas de la misma como, por ejemplo, la depresión respiratoria.

Preferentemente, la forma de dosificación intranasal es un aerosol nasal, una forma de dosificación nasal mucoadhesiva o un Dispositivo Atomizador de Mucosas, todos los cuales pueden ser administrados fácilmente no sólo por personal médico entrenado sino también por un sujeto médicamente inexperto. Para la indicación presente, se prefiere que la forma de dosificación intranasal corresponda a un dispositivo capaz de funcionar en una posición supina como así también en posición vertical; tales dispositivos son claramente preferidos en la presente invención (ver también el dispositivo mencionado anteriormente).

La formulación que se utiliza en la forma de dosificación intranasal puede ser una solución, una suspensión o un gel nasal/formulación de tipo gel. Las formulaciones de gel o de tipo gel pueden utilizarse particularmente en caso de pretenderse una liberación sostenida adicional de la naloxona.

Los excipientes farmacéuticos usuales utilizados en las formulaciones intranasales son conocidos por el experto y pueden utilizarse para las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Estos incluyen potenciadores de la absorción/permeabilidad así como aglutinantes, portadores y similares, que son conocidos para el experto. La persona experta es consciente además de que pueden utilizarse en la formulación otros reactivos usuales como un agente de tonicidad, un tampón, un disolvente, un co-disolvente, un agente de viscosidad o un agente gelificante.

Se prefiere particularmente el uso de un aerosol nasal. De este modo, por ejemplo, puede utilizarse un aerosol nasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a ≥ 0,6 mg de naloxona HCl disuelta en un líquido de aplicación de un volumen ≤ 200 µl. Particularmente preferido puede ser el uso de 0,6 mg de naloxona HCl en un líquido de aplicación de un volumen de 100 µl por unidad de dosificación del aerosol nasal. Una etapa de aplicación que comprende dos administraciones consecutivas a las dos fosas nasales lo que daría lugar a la provisión de una cantidad de 1,2 mg de clorhidrato de naloxona. La de mayor preferencia es una cantidad de equivalente a entre alrededor de 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl o entre alrededor de 1,3 mg de naloxona HCl y alrededor de 1,6 mg de naloxona HCl.

Alternativamente, puede utilizarse 0,8 mg de naloxona HCl en un líquido de aplicación de un volumen de 100 µl por unidad de dosificación del aerosol nasal. Una etapa de aplicación comprende dos administraciones consecutivas a las dos fosas nasales lo que daría lugar a la provisión de una cantidad de 1,6 mg de clorhidrato de naloxona. El aerosol nasal puede en total comprender por lo menos 600 µl que parece ser suficiente para al menos cinco unidades de dosificación y el volumen residual necesario, por ejemplo, para

el cebado. Claramente, debe ser posible la re-aplicación para una titulación inicial o para la aplicación en etapas posteriores usando este aerosol.

Generalmente, pueden utilizarse en particular los siguientes volúmenes por unidad de dosificación en el aerosol nasal de acuerdo con la presente invención: alrededor de 25 µl, alrededor de 50 µl, alrededor de 70 µl, alrededor de 90 µl, alrededor de 100 µl, alrededor de 120 µl, alrededor de 130 µl o alrededor de 140 µl.

Los parámetros que describen la curva en plasma sanguíneo pueden obtenerse en ensayos clínicos, en primer lugar a través de la administración intranasal realizada una vez del agente activo naloxona a una serie de personas de prueba. Los valores en el plasma sanguíneo de las personas de prueba individuales son entonces promediados, y se obtiene, por ejemplo, un valor medio de AUC, Cmáx y tmáx. En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos como AUC, Cmáx y tmáx se refieren a valores medios. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo*, tales como valores de AUC, Cmáx y tmáx se refieren a parámetros o valores obtenidos después de la administración de una dosis única a pacientes humanos y/o sujetos humanos sanos.

Si los parámetros farmacocinéticos como la media de Tmax, Cmáx y AUC son medidos para seres humanos sanos, normalmente se obtienen midiendo el desarrollo de los valores en plasma sanguíneo a través del tiempo en una población de prueba de aproximadamente 10 a 25 sujetos humanos sanos. Los organismos reguladores como la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) o la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) por lo general aceptan los datos obtenidos a partir de, por ejemplo, 20 o 24 personas de prueba. Preferentemente, los parámetros obtenidos se refieren a estudios de administración de dosis únicas.

El término sujetos humanos "sanos" en este contexto se refiere comúnmente a un hombre o mujer de origen usualmente caucásico con valores promedio con respecto a la altura, peso y parámetros fisiológicos tales como presión arterial, etc. Los sujetos humanos sanos para los fines de la presente invención se seleccionan de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión que se basan y están en conformidad con las recomendaciones de la Conferencia Internacional de Armonización de Ensayos Clínicos (ICH). Para los fines de la presente invención, los sujetos sanos pueden ser identificados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión como se indica en la sección de ejemplo.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a:

1. Una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico disuelta en un líquido de aplicación a una concentración final de entre equivalente a 5 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 100 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación, preferentemente de entre equivalente a 5 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 70 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

2. Una forma de dosificación de acuerdo con 1, donde un volumen de entre 200 µl y 50 µl del líquido de aplicación, preferentemente un volumen de 200 µl de líquido de aplicación, más preferentemente un volumen de 100 µl de líquido de aplicación se administra por cada fosa nasal.

3. Una forma de dosificación de acuerdo con 1, donde dicha concentración final está entre equivalente a 6,5 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 33 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

4. Una forma de dosificación de acuerdo con 3, donde un volumen de 200 µl de líquido de aplicación, preferentemente de 100 µl de líquido de aplicación, se administra por cada fosa nasal.

5. Una forma de dosificación de acuerdo con 1, donde dicha concentración final está entre equivalente a 8,5 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 44 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

6. Una forma de dosificación de acuerdo a 5, donde un volumen de 150 µl de líquido de aplicación, preferentemente 75 µl de líquido de aplicación, se administra por cada fosa nasal.

7. Una forma de dosificación de acuerdo con 1, donde dicha concentración final está entre equivalente a 13 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 66 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

8. Una forma de dosificación de acuerdo con 7, donde un volumen de 100 µl de líquido de aplicación, preferentemente de 50 µl de líquido de aplicación, se administra por cada fosa nasal.

9. Una forma de dosificación de acuerdo con 1, donde dicha concentración final está entre equivalente a 18,5 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación y 94 mg de naloxona HCl por ml de líquido de aplicación.

10. Una forma de dosificación de acuerdo con 9, donde un volumen de 70 µl de líquido de aplicación, preferentemente de 35 µl de líquido de aplicación, se administra por cada fosa nasal.

11. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 10, donde dicha forma de dosificación es para uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

Aún otras realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a:

1. Una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a ≥ 0,5 mg de naloxona HCl, preferentemente equivalente a ≥ 0,6 mg de naloxona HCl, disuelta en un líquido de aplicación de un volumen de ≤ 250 µl, preferentemente de un volumen de ≤ 200 µl.

2. Una forma de dosificación de acuerdo con 1, donde la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico está dentro de un rango de

equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 12 mg de naloxona HCl, preferentemente equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 6 mg de naloxona HCl, más preferentemente equivalente a 0,6 mg de naloxona a HCl 3,75 mg de naloxona HCl, y con la mayor preferencia equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl a 2,0 mg de naloxona HCl.

3. Una forma de dosificación de acuerdo con 1 o 2, donde el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 35 µl, preferentemente de 200 µl a 50 µl, más preferentemente de 200 µl a 100 µl, y más preferentemente de 150 µl a 100 µl.

4. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 3, donde la cantidad de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico es equivalente a 0,6 mg de naloxona HCl o 1,2 mg de naloxona HCl, y el volumen del líquido de aplicación está dentro de un rango de 200 µl a 50 µl, preferentemente de 200 µl a 100 µl, y preferentemente más de 150 µl a 100 µl.

5. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 4, donde la forma de dosificación proporciona una biodisponibilidad del agente activo naloxona en seres humanos de 20% a 40% según se determina contra una referencia de naloxona por vía intravenosa con una biodisponibilidad establecida en 100%.

6. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 5, donde la forma de dosificación proporciona un comienzo de acción del agente activo naloxona en seres humanos dentro de 5 minutos a 18 minutos después de la administración.

7. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 6, donde la forma de dosificación proporciona una vida media plasmática del agente activo naloxona en seres humanos de 1,5 horas a 9 horas después de la administración.

8. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 7, donde el líquido de aplicación se selecciona del grupo que comprende agua y una solución acuosa salina, preferentemente NaCl en agua, más preferentemente NaCl en agua a una concentración de 0,9% peso/volumen.

9. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 8, donde la forma de dosificación comprende al menos dos unidades de dosificación, preferentemente al menos tres unidades de dosificación, más preferentemente al menos cuatro unidades de dosificación y con la mayor preferencia al menos cinco unidades de dosificación.

10. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 9, donde la forma de dosificación se selecciona del grupo de formas de dosificación que comprende un aerosol nasal, una forma de dosificación nasal mucoadhesiva y un Dispositivo Atomizador de Mucosas.

11. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 1 a 10, donde dicha forma de dosificación es para uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

12. Una forma de dosificación de acuerdo con 12, donde el síntoma de sobredosis de opiáceos se selecciona del grupo que comprende depresión respiratoria, nivel de

conciencia alterado, pupilas mióticas, hipoxemia, lesión pulmonar aguda y neumonía por aspiración.

13. Una forma de dosificación de acuerdo con 11 o 12, donde la forma de dosificación se vuelve a aplicar durante un período de titulación inicial con el fin de proporcionar una cantidad efectiva de naloxona.

14. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de 11 a 13, donde la forma de dosificación se combina con una forma de dosificación por vía intramuscular y/o intravenosa que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15. El uso de naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a ≥ 0,5 mg de naloxona HCl disuelta en un líquido de aplicación de un volumen de ≤ 250 µl en una unidad de dosificación de una forma de dosificación farmacéutica intranasal.

Ejemplos

Los ejemplos de realizaciones de la presente invención se describen a continuación. Sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1:

A continuación, se presentan los resultados de una investigación realizada en un solo centro, abierta, aleatorizada, en voluntarios sanos para determinar las biodisponibilidades intranasal y sublingual de la naloxona en un estudio cruzado de cuatro vías.

Resumen del estudio

Objetivos: Evaluar la biodisponibilidad absoluta de 8 mg y 16 mg de naloxona administrados por vía intranasal y 16 mg por vía sublingual en comparación con 1 mg de naloxona administrada por vía intravenosa a sujetos sanos.

Metodología: Estudio realizado en un solo centro, abierto, aleatorizado, cruzado de 4 vías usando 8 mg y 16 mg de naloxona por vía intranasal, 16 mg por vía sublingual, y 1 mg por vía intravenosa. Se utilizó un diseño de Williams de cuatro secuencias.

Número de sujetos: Planeado: 12 sujetos, análisis completo de parámetros de farmacocinética: 12 sujetos; Población de seguridad: 12 sujetos; Completados: 10 sujetos; Discontinuados: 2 sujetos [debido a su propia elección].

Indicación y criterios para la inclusión: Los sujetos eran hombres y/o mujeres de ≥ 18 años y ≤ 55 años que se encontraban en buen estado de salud según lo determinado por la ausencia de hallazgos clínicamente significativos en la historia clínica, examen físico (incluyendo cavidad nasofaríngea y oral), electrocardiogramas (ECG) y determinaciones de laboratorio clínico.

Tratamiento de prueba, dosis y modo de administración:

1: Se administraron 8 mg y 16 mg de naloxona como 400 µl por vía intranasal (200 µ µl por fosa nasal). Esto correspondía a aproximadamente 0,11 mg/kg de peso corporal (para

32

8 mg) y 0,22 mg/kg de peso corporal (para 16 mg).

La administración fue realizada de la siguiente manera:

La bomba del aerosol nasal fue cebada retirando la tapa y presionando hacia abajo. Esto se repite al menos 6 veces o hasta que aparezca un aerosol fino; el cebado se realiza inmediatamente antes de la dosificación.

El sujeto está en posición de pie o vertical y debe sonarse la nariz suavemente para despejar las fosas nasales. El sujeto debe inclinar la cabeza ligeramente hacia delante y cerrar suavemente una fosa nasal presionando la parte externa de la nariz con un dedo sobre la fosa nasal a cerrar.

El dispositivo se inserta en la fosa nasal abierta y se pulveriza 2 veces en la fosa nasal. El sujeto debe aspirar suavemente a través de la fosa nasal, se retira el dispositivo, y se repiten las etapas para la otra fosa nasal.

2: Se administraron 16 mg de naloxona por vía sublingual en una solución 1 ml que se mantuvo bajo la lengua durante 5 minutos.

El clorhidrato de naloxona en polvo se obtuvo de Mallenckrodt Química (Lote Nº E09611). Las soluciones se prepararon en solución de cloruro de sodio 0,9% (pH ajustado a 5,6).

Tratamiento de referencia, dosis y modo de administración: Naloxona intravenosa 1 mg administrada como un bolo de 1 ml en un periodo de 30 segundos.

El clorhidrato de naloxona 1 mg/ml en viales de 10 ml se obtuvo de Bristol-Meyers Squibb Holding Pharma, Ltd., EE.UU.

Duración del tratamiento y del estudio: El periodo de selección tuvo lugar en los 14 días previos a la dosificación en el Período 1. Hubo 4 tratamientos de dosis única, abiertos, con un lavado de un mínimo de 14 días entre cada tratamiento. Los sujetos tuvieron una evaluación médica de Final del Estudio después de completarse las evaluaciones para cuarta dosificación en el Día 45, o ante la discontinuación anticipada del estudio (ver Figura 1).

Esquema de tratamiento: Una sola dosis del fármaco del estudio en cada uno de 4 períodos del estudio, cada dosis del fármaco del estudio es seguida por un período de lavado de al menos 14 días (Períodos 1, 2 y 3 solamente).

Criterios para la evaluación:

Poblaciones de análisis: La población enrolada se definió como cualquier sujeto que firmó un Formulario de Consentimiento Informado. La población de seguridad se definió como cualquier sujeto que recibió algún tratamiento del estudio y tuvo al menos una evaluación de seguridad posterior. La población de análisis completo para parámetros de farmacocinética se definió como aquellos sujetos que recibieron un tratamiento del estudio y tuvieron al menos un parámetro de farmacocinética subsiguiente validado.

Tiempos de toma de muestras de sangre para farmacocinética: La toma de muestras de sangre para farmacocinética se llevó a cabo en los siguientes tiempos en relación con cada dosis: tiempo 0 (inmediatamente antes de la dosis), 1, 2, 4, 10, 30, 40 minutos y 1, 2,

33

4, 6, 8, 12, 16, 24 horas.

Parámetros farmacocinéticos: Los parámetros farmacocinéticos de sujetos individuales para naloxona y 6β-naloxol AUCt, AUCinf, Cmáx, tmáx, Lambdaz y t1/2z se obtuvieron mediante métodos no compartimentales mediante un programa de análisis farmacocinético validado.

Seguridad: La seguridad se evaluó mediante eventos adversos, resultados clínicos de laboratorio, signos vitales y ECG.

Métodos bioanalíticos: Las concentraciones plasmáticas de naloxona y 6β-naloxol fueron cuantificadas por metodología de LC-MS/MS utilizando un ensayo previamente validado. Adicionalmente, las muestras de plasma de los sujetos fueron analizadas (mediante métodos de GLP y/o no de GLP) para determinar otros metabolitos de naloxona relevantes.

Métodos estadísticos: Las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos se resumieron en forma descriptiva (se determinaron n, media, SD, media geométrica si correspondía para AUCt, AUCinf y Cmáx, SE (sólo para concentraciones), mediana, mínimo y máximo) para cada analito en cada tratamiento. Se calcularon las biodisponibilidades absolutas de los tratamientos intranasal y sublingual.

Detalles del estudio

Diseño del estudio: El estudio fue de dosis única, abierto, de 4 de tratamientos, de 4 periodos, aleatorizado, cruzado, en sujetos hombres y mujeres adultos sanos con el fin de evaluar la farmacocinética de dos dosis de naloxona administrada por vía nasal y una dosis administrada por vía sublingual en comparación con naloxona administrada por vía intravenosa. Los sujetos recibieron cada uno de los 4 tratamientos de acuerdo con un código aleatorio, con un período de lavado de al menos 14 días entre cada dosis. Los sujetos fueron seleccionados en los 14 días anteriores a la primera dosis. Se registró entonces a los sujetos elegibles en la unidad del estudio en la noche anterior a la dosificación en cada período del estudio. Los sujetos recibieron el fármaco del estudio a la mañana siguiente, después de un ayuno nocturno. Se tomaron muestras de sangre para farmacocinética durante 36 horas después de la administración del fármaco del estudio en cada periodo del estudio, y se dio el alta a los sujetos después de la muestra de sangre de 24 horas. Los sujetos volvieron a la unidad del estudio para proporcionar la muestra de sangre para farmacocinética de 36 horas. A lo largo del estudio se controlaron los signos vitales y se registraron los eventos adversos (EA). Los sujetos fueron sometidos a procedimientos del final del estudio, similares a los de la selección, durante su visita ambulatoria final o ante la terminación/discontinuación temprana del estudio.

Criterios de inclusión para la población del estudio:

- Hombres y mujeres de cualquier grupo étnico.
- Edades ≥ 18 años y ≤ 55 años inclusive.
- IMC en el rango de 18 a 32 kg/m^2 inclusive y dentro del rango de peso de 50 - 100

34

kg inclusive.

- Las mujeres no deben estar embarazadas ni amamantando, y deben proporcionar una prueba de embarazo negativa en suero en la selección y una prueba de embarazo negativa en orina dentro de las 24 horas antes de recibir cada dosis del fármaco del estudio. Las mujeres en edad fértil deben acordar en el uso de un anticonceptivo hormonal, anticonceptivo de barrera con espermicida adicional, o un dispositivo intrauterino. Las participantes mujeres postmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas durante > 1 año y tener niveles elevados de FSH sérica en consonancia con el estado de postmenopausia.
- Buena salud general, evidenciada por ausencia de hallazgos significativamente anormales en la historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio clínico, signos vitales y ECG.
- Proporcionar un consentimiento informado por escrito. Si los criterios de la ley de HIPAA no están incorporados en el formulario de consentimiento, debe firmarse un anexo separado del formulario de consentimiento informado.
- Dispuesto y capaz de seguir todas las reglas del protocolo, incluyendo regresar para visitas ambulatorias.

Criterios de exclusión para la población del estudio:

- Cualquier antecedente de hipersensibilidad a compuestos de naloxona o relacionados.
- Sujetos que cumplan con los criterios para adicción de Academia Americana de Medicina del Dolor, la Sociedad Americana del Dolor y la Sociedad Americana de Medicina de la Adicción: "caracterizados por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: descontrol sobre el uso de drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar de daño y ansias", pero para este estudio no se incluye la dependencia al tabaco.
- Puntuación de OOWSL4 > 4 en la hora anterior a la dosificación.
- Antecedentes o condiciones actuales que podrían interferir con la absorción del fármaco, distribución, metabolismo y/o la excreción.
- Afecciones nasales que pueden interferir con la absorción intranasal de fármacos, incluyendo cualquier tipo de rinitis, pólipos, obstrucción completa o parcial de cualquier etiología (por ejemplo, desviación significativa del tabique nasal, traumatismo o cirugía reciente), hemorragia activa o antecedente reciente de hemorragia nasal recurrente o cualquier ulceración.
- Cualquier objeto extraño (incluyendo joyas) en las cavidades nasal u oral o cualquier perforación en alguna cavidad o a través del tabique o la lengua (incluyendo perforaciones para joyas).
- Mucosa nasal anormal en el examen con espéculo, incluyendo:

mucosa atrófica, perforaciones, pólipos múltiples, vía nasal totalmente obstruida en uno u otro lado, hemangioma

35

- Afecciones de la boca que pueden interferir con la absorción intraoral (sublingual) de fármacos, incluyendo cualquier tipo de ulceración, infección o trauma o cirugía recientes.
- Limpieza dental de rutina dentro de las dos semanas anteriores o limpieza dental planificada durante el estudio.
- Falta de higiene oral, incluyendo gingivitis.
- Mucosa oral anormal en el examen, incluyendo:

mucosa atrófica, tumores malignos o benignos (incluyendo fibromas y hemangiomas) o quistes, lesiones ampollosas (por ejemplo, pénfigo o eritema multiforme), glositis, úlceras aftosas, liquen plano, leucoplasia, infecciones [bacteriana, micótica, viral (por ejemplo, herpética)]

- Cualquier uso de productos intranasales (con receta, de venta libre, o de cualquier otra naturaleza administrados por vía intranasal) dentro de las 4 semanas anteriores a la administración.
- Uso de cualquier medicamento con receta (con excepción de terapia hormonal de reemplazo (THR) en mujeres postmenopáusicas o medicamentos anticonceptivos) en las 4 semanas anteriores a la primera dosis o durante el transcurso del estudio. Pueden hacerse excepciones considerando cada caso en particular para fármacos con vida media corta (por ejemplo, tetraciclina) y/o interacciones medicamentosas significativas no conocidas (por ejemplo, finasterida).
- Uso de cualquier medicamento de venta sin receta, incluyendo vitaminas y suplementos de hierbas o minerales, durante los 7 días anteriores o 2 días siguientes a cualquier dosis. Pueden hacer excepciones considerando cada caso en particular para medicamentos con vida media corta.
- Participación en un estudio clínico de fármacos durante los 30 días anteriores a la dosis inicial de este estudio.
- Cualquier enfermedad significativa dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis.
- Donación de sangre o productos sanguíneos dentro de los 30 días anteriores a la administración del fármaco del estudio o en cualquier momento durante el estudio.
- Negativa de abstenerse de alimentos al menos 10 horas antes y 4 horas después de la administración del fármaco del estudio o negativa de abstenerse por completo de bebidas con cafeína o xantinas durante cada confinamiento.
- Consumo de alcohol superior al equivalente a > 21 unidades/semana (355 ml (12 onzas) de cerveza = 118 ml (4 onzas) de vino = 44,4 ml (1,5 onzas) de bebida espirituosa = 1 unidad).
- Consumo de bebidas alcohólicas dentro de las 48 horas de la administración del fármaco del estudio.
- Antecedentes de consumo de tabaco dentro de los 45 días de administración del

fármaco del estudio (debe tener una prueba de cotinina en orina negativa en la selección).

- Resultados positivos en el examen de drogas en orina, alcohol en sangre, o serología, incluyendo anti-HBc y anti-HCV en la selección.
- El investigador considera que el sujeto no es adecuado por alguna razón no enunciada específicamente en los criterios de exclusión.

Método de administración: Los sujetos recibieron la medicación del estudio en las mañanas de cada día de dosificación. Los sujetos fueron tratados después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. Después de la dosificación, los sujetos se mantuvieron en posición erguida durante un mínimo de 4 horas. Las dosis intranasales se administraron a través de un dispositivo de aerosol nasal de dosis medida. Se administraron 200 µl por fosa nasal para un volumen total de 400 µl. En cada administración intranasal, se inclinó la cabeza ligeramente hacia adelante. Se indicó a los sujetos que se abstuvieran de sonarse la nariz o estornudar después de la administración. Los sujetos que recibieron la administración intranasal documentaron cualquier estornudo ocurrido dentro de los 5 minutos de la administración de la dosis en los documentos fuente.

La dosis sublingual de naloxona se administró haciendo que el sujeto retuviera la solución (0,4 ml) bajo la lengua durante 5 minutos, después de lo cual se enjuagó la boca completamente con agua y se desechó el residuo de enjuague expectorado. Los sujetos se encontraban en posición de pie o sentados erguidos. Se indicó a los sujetos que no tragaran el enjuague. También se abstuvieron de beber agua durante 1 hora después del enjuague. Se administró naloxona por vía intravenosa como un bolo en 30 segundos mientras el sujeto estaba sentado.

Resultados:

Seguridad: La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fue similar en todos los grupos de tratamiento: 8 mg de naloxona por vía intranasal [3 TEAE]; 16 mg de naloxona por vía intranasal [5 TEAE]; 16 mg de naloxona por vía sublingual [1 TEAE], 1 mg de naloxona por vía intravenosa [4 TEAE]. Los TEAEs más comunes se produjeron en los SOC (Clase de Sistema Orgánico) de Trastornos gastrointestinales y Trastornos del sistema nervioso. Los TEAE de Trastornos gastrointestinales se observaron en los grupos de 16 mg por vía intranasal, 1 mg por vía intravenosa, y 16 mg por vía sublingual solamente, mientras que los TEAE de Trastornos del sistema nervioso se observaron en los grupos de 8 mg y 16 mg por vía intranasal y 1 mg por vía intravenosa solamente.

No hubo muertes, eventos adversos serios u otros eventos adversos significativos. Un sujeto registró un valor alto marcadamente anormal de triglicéridos (8,355 mmol/l) en el día 44 del estudio. Sin embargo, el sujeto había registrado un valor de triglicéridos por encima del rango normal (4,189 mmol/l) en el Día -9, antes de recibir el fármaco del estudio.

Otro sujeto informó un valor bajo marcadamente anormal de potasio (3,3 mmol/l), un valor

37

alto marcadamente anormal de SGPT (371 U/l) y un valor alto marcadamente anormal de bilirrubina total (39,33 umol/µl) en el Día 44 del estudio. Los valores de potasio, TGP y bilirrubina total de este sujeto eran normales antes de que recibiera el medicamento del estudio. Estos resultados de laboratorio fueron observados durante la evaluación de laboratorio de rutina y no fueron informados como eventos adversos sospechosos por el investigador. Por lo tanto, no se proporcionó una evaluación de la causalidad. Debido a la relación en el tiempo con la administración del fármaco investigado, el patrocinador clasificó al evento como "posiblemente" relacionado de acuerdo con el algoritmo de la OMS.

No se produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG.

Tres sujetos tuvieron cambios marcadamente anormales en la frecuencia del pulso y un sujeto tuvo un cambio marcadamente anormal de la presión arterial. Se informaron TEAE de ataque vasovagal en tres sujetos después de la aplicación intranasal de naloxona (2 sujetos: un sujeto después de 8 mg y un sujeto después de 16 mg) y de la administración del bolo intravenoso (1 mg) (1 sujeto). No se observó una tendencia general en cambios anormales en los signos vitales en este estudio.

Se administró terapia concomitante a 6 sujetos para 10 TEAE. Tres de estos 10 TEAE fueron ataques vasovagales y los sujetos fueron colocados en posición supina para recuperarse. No se administró medicación adicional a estos sujetos. Uno de los sujetos recibió medicación adicional para el dolor de cabeza en dos ocasiones. Se administró medicamento adicional para eventos individuales de extirpación de hemorroides, urticaria, reflujo gastroesofágico, náuseas e infección del tracto urinario.

Farmacocinética: Después de la administración intranasal de naloxona hubo una aparición muy temprana del fármaco en la circulación sistémica, con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas tan pronto como a los 6 minutos (mediana de 18 minutos) después de la administración. Se registraron biodisponibilidades absolutas medias de 32% y 27% se registraron a partir de las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente, dividiendo las AUC de naloxona intranasal por las AUC de naloxona de referencia intravenosa y multiplicando por 100%. En contraste con la vida media de eliminación rápida asociada con la naloxona de referencia intravenosa (<1 hora), se registraron vidas medias promedio de varias horas a partir de las dosis intranasales de 8 mg y 16 mg, respectivamente. Estos datos indican un nivel sustancial de absorción de naloxona por vía intranasal junto con un patrón de eliminación razonablemente lento. En contraste, la biodisponibilidad absoluta media de naloxona cuando se administró por vía sublingual fue de alrededor de 2% en comparación con la naloxona de referencia intravenosa. Esto es comparable a lo registrado previamente después de la administración oral.

Los parámetros farmacocinéticos medios de naloxona se presentan en la Figura 2.

Ejemplo 2:

30

Basándose en los datos obtenidos en el Ejemplo 1, se llevaron a cabo las siguientes predicciones de cantidades de naloxona administradas por vía intravenosa o por vía intranasal.

Un punto de partida usual para una administración intravenosa de naloxona está en el rango de alrededor de 0,4 mg (IV). En base a los valores de AUC para 1 mg de naloxona IV, 8 mg de naloxona IN y 16 mg de naloxona IN del Ejemplo 1, puede estimarse que el rango de proporcionalidad a la dosis a 1 mg IV está en el rango de 3 mg a 4 mg para naloxona IN. Para 0,4 mg de naloxona IV esto resulta en cantidades iniciales usuales para naloxona administrada por vía intranasal que abarcan de 1,2 mg a 1,6 mg.

Basándose en los datos originales del estudio del Ejemplo 1 para 8 mg de naloxona o 16 mg de naloxona administrada por vía intranasal (IN) y 1 mg de naloxona administrada por vía intravenosa (IV), se pronosticaron concentraciones plasmáticas para las siguientes cantidades:

0,4 mg de naloxona IV, 1,2 mg de naloxona IN y 1,6 mg de naloxona IN.

Utilizando un primer método (Excel), se calcularon los valores de Cmáx y AUCt basados en los datos originales de 8 mg de naloxona administrada IN y 1 mg de naloxona administrada IV mediante la realización de un análisis no compartimental sobre los perfiles medios que habían sido escalados a las dosis propuestas con los siguientes resultados:

	Cmáx (pg/ml)	AUCt (pg.h/ml)
1,2 mg IN	1535,2	3159,6
1,6 mg IN	2046,9	4212,8
0,4 mg IV	4735,2	4578,9

Las curvas correspondientes se representan en la Figura 3 (para el período de tiempo total de 36 horas) y en la Figura 4 (para un período de tiempo de 4 horas).

Utilizando Excel, también se calcularon los valores de Cmáx y AUCt basados en los datos originales de 16 mg de naloxona administrada IN y 1 mg de naloxona administrada IV mediante la realización de un análisis no compartimental sobre los perfiles medios que habían sido escalados a las dosis propuestas con los siguientes resultados:

	Cmáx (pg/ml)	AUCt (pg.h/ml)
1,2 mg IN	1052,5	2585,0
1,6 mg IN	1403,4	3446,7
0,4 mg IV	4735,2	4578,9

Las curvas correspondientes se representan en la Figura 5 (para el período de tiempo total de 36 horas) y en la Figura 6 (para un período de tiempo de 4 horas).

Utilizando un segundo método (Modelado por WinNonlin), los datos originales de 8 mg de naloxona administrada IN se ajustaron mediante un modelo farmacocinético compartimental seguido por las simulaciones de las concentraciones basadas en el modelo. Los valores de Cmáx y AUCt correspondientes son los siguientes (para el período de tiempo total de 36 horas):

	Cmáx (pg/ml)	AUCt (pg.h/ml)
1,2 mg IN	1599,5	2876,2
1,6 mg IN	2132,6	3835,0

Las curvas correspondientes se representan en la Figura 7 para un período de tiempo de 4 horas junto con las concentraciones pronosticadas usando Excel (ver anterior).

Utilizando WinNonlin, los datos originales de 16 mg de naloxona administrada IN también se ajustaron mediante un modelo farmacocinético compartimental seguido por las simulaciones de las concentraciones basadas en el modelo. Los valores de Cmáx y AUCt correspondientes son los siguientes (para el período de tiempo total de 36 horas):

	Cmáx (pg/ml)	AUCt (pg.h/ml)
1,2 mg IN	893,5	2163,1
1,6 mg IN	1191,3	2884,1

Las curvas correspondientes se representan en la Figura 8 para un período de tiempo de 4 horas junto con las concentraciones pronosticadas usando Excel (ver anterior).

Como puede calcularse particularmente a partir de la Figura 7, los niveles plasmáticos de naloxona IN pronosticados para cantidades de 1,2 mg y 1,6 mg, respectivamente, muestran un incremento más suave con una meseta más prolongada en comparación con la administración intravenosa IV de 0,4 mg. Sin embargo, la pendiente inicial de las curvas IN es también bastante empinada. Además, las curvas IN muestran una disminución bastante suave luego de la Cmáx en comparación con la curva IV.

Ejemplo 3:

Como es particularmente evidente a partir de las Figuras 4, 6, 7 y 8, la curva de concentración plasmática pronosticada para una cantidad de 0,4 mg de naloxona IV muestra dos picos, donde el primer pico después de unos minutos es seguido por un segundo pico correspondiente al pico de la Cmáx.

Debido a este perfil IV bastante inusual, se decidió excluir a un sujeto con valores atípicos que era aparentemente responsable del "perfil IV de pico doble" cuando se pronosticó la curva de concentración plasmática para una cantidad de 0,4 mg de naloxona por vía intravenosa. Los cálculos utilizando Excel y WinNonlin para 1,2 mg de naloxona IN y 1,6 mg de naloxona IN corresponden a los datos mostrados en el Ejemplo 2.

Utilizando Excel, se calcularon los valores de Cmáx y AUCt basados en datos de 1 mg de naloxona IV excluyendo al sujeto con valores atípicos mediante la realización de un análisis no compartimental en sobre los perfiles medios que habían sido escalados a la dosis de 0,4 mg IV con los siguientes resultados (presentados nuevamente con los valores IN basados en datos IN de 8 mg):

	Cmáx (pg/ml)	AUCt (pg.h/ml)
1,2 mg IN	1535,2	3159,6
1,6 mg IN	2046,9	4212,8
0,4 mg IV	2881,7	3812,2

Las curvas correspondientes se representan en la Figura 9 (para el período de tiempo

total de 36 horas) y en la Figura 10 (para un período de tiempo de 4 horas).

En la tabla siguiente, los valores calculados para Cmáx y AUCt basados en los datos de 1 mg de naloxona IV con exclusión del sujeto con valores atípicos se muestran en comparación con los valores de Cmáx y AUCt calculados para 1,2 mg IN y 1,6 mg IN basados en los datos de 16 mg IN:

	Cmáx (pg/ml)	AUCt (pg.h/ml)
1,2 mg IN	1052,5	2585,0
1,6 mg IN	1403,4	3446,7
0,4 mg IV	2881,7	3812,2

Las curvas correspondientes se representan en la Figura 11 (para el período de tiempo total de 36 horas) y en la Figura 12 (para un período de tiempo de 4 horas).

Como ya se ha descrito en el Ejemplo 2, los datos originales para 8 mg de naloxona administrados IN también fueron ajustados mediante un modelo farmacocinético compartimental seguido por las simulaciones de las concentraciones basadas en el modelo (Modelado por WinNonlin). Las curvas correspondientes junto con la curva de 0,4 mg IV excluyendo al sujeto con valores atípicos (basada en Excel) se representan en la Figura 13 para un período de tiempo de 4 horas. La Figura 14 muestra las curvas correspondientes para el modelado basado en datos de 16 mg de naloxona IN junto con la curva de 0,4 mg IV excluyendo al sujeto con valores atípicos (basada en Excel).

Por último, las Figuras 15 y 16 resumen los datos del Ejemplo 3 descritos anteriormente para un período de 4 horas.

Particularmente la Figura 15 muestra que los niveles plasmáticos de naloxona IN pronosticados para las cantidades de 1,2 mg y 1,6 mg, respectivamente, muestran un incremento más suave con una meseta considerablemente más prolongada en comparación con la administración IV de 0,4 mg. También es evidente que las curvas IN muestran una disminución suave luego de la Cmáx en comparación con la curva IV.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica intranasal **caracterizada** porque comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico disuelta en un fluido de aplicación a una concentración final equivalente de entre a 18.5 mg de naloxona HCl por ml de fluido de aplicación, en donde un volumen de 100 µm de fluido de aplicación es administrado por fosa nasal.

2. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el fluido de aplicación se selecciona del grupo que comprende agua y una solución acuosa salina.

3. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el fluido de aplicación es solución acuosa de NaCl.

4. Una forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el fluido de aplicación es una solución acuosa de NaCl 0,9% (peso/volumen).

42

RESUMEN

FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA INTRANASALES QUE COMPRENDEN NALOXONA

Una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico en una cantidad de equivalente a ≥ 0,5 mg de naloxona HCl disuelta en un líquido de aplicación de un volumen de ≤ 250 µl. Además, tal forma de dosificación farmacéutica intranasal para uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y/o al menos un síntoma de la misma.

43

Notaría Sexta 6 DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3154
FECHA: 23/Junio/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3156 - - - - -

No. TRES MIL CIENTO CINCUENTA Y SEIS - -

DE FECHA: VEINTITRES (23) DE JUNIO - - -

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2.011) - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. ----------

ACTO: **PODER** ----------

PODERDANTE: **CAVELIER ABOGADOS** **Nit. 860.041.367-3**

APODERADOS: ----------

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	**C.C. 35.456.344**
NIDIA OSORIO LOPEZ	**C.C. 39.787.682**
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	**C.C. 79.524.634**
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	**C.C. 52.006.265**
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	**C.C. 16.209.380**

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: ----------

---------- **ESTIPULACIONES** ----------

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. ----------

SEGUNDA: Que **EURO-CELTIQUE S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Luxemburgo, domiciliada en 2, Avenue Charles de Gaulle, L-1653, Luxemburgo, Luxemburgo, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **EURO-CELTIQUE S.A.**,

IMPRESO EN MAYO DE 2011 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: ----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

45

01

1051631104

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

13 DE JUNIO DE 2011 HORA 11:15:12

R031742513 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIU- DAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE [illegible] CA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LO PRESENTE ES COPIA DE
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559	
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906	
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386	
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652	
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740	
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786	
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787	
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841	
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862	
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882	
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881	
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019	
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430	
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436	
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554	
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819	
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850	
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065	
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077	
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174	
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937	
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092	
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294	
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873	

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

VIGENCIA: LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

COMO NOTARIA(O) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. DOY CONSTANCIA QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA C.C. 000000051680061
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY C.C. 000000052006265
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

TOBON FRANCO NATALIA C.C. 000000051725514
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

OSORIO LOPEZ NIDIA C.C. 000000039787682
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO C.C. 000000079524634
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00

TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER GAVIRIA, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES

NOTARIA CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. DAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE FIEL Y ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

23 JUN. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DECIDIR, CONFESAR, DESISTIR Y COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN LOS QUE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

COMO QUIEN TIENE A LA VISTA EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO EN LA NOTARIA 6 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
23 JUN 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01

1051631106

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

13 DE JUNIO DE 2011 HORA 11:15:12

R031742513 PAGINA: 3 de 3

* *

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

QUE POR ACTA NO. 33 DE CONCEJO DEL 25 DE MARZO DE 2011, INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2011 BAJO EL NUMERO 00013098 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
PAEZ SANABRIA ALVARO	C.C. 000000019323543

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. REVISTA ORIENTACIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 JUN. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

VALOR : $ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Jacqueline Esteban R.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

40

13416

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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

EURO-CELTIQUE S.A.

domiciliado (s) en/of 2, avenue Charles de Gaulle, L-1653 Luxembourg, Luxembourg

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, [illegible] licensing, action for [illegible] trade secrets, regulatory [illegible] and in general represent us in any actions and suits instituted by or against us.

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint

© CAVELIER ABOGADOS

demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 30 May 2011

En/in Zürich

Por/by Jörg FISCHER, Director

Firma/Signature

Official Certification

Seen for authentication of the foregoing signature, affixed in our presence by

Mr. **Jörg FISCHER**, Swiss citizen of Grosswangen LU, in Wollerau SZ, personally known to us,

who is entred according to the "Extrait Registre de Commerce et des Sociétés Luxembourg" dated 17.05.2011 as "Administrateur" with the right to sign "Signature isolée dans tous les actes engageant la société", for the

EURO-CELTIQUE S.A., having its registred domicile in Luxembourg

This legalization refers only to the authentication of the signature and not to the contents or validity of the document.

COMO NOTARIA 44 DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. PUDO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

23 JUN. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Zürich, 30th May 2011
BK no. 1717
Fee CHF 30.00

NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Martin Schlatter, Deputy Notary Public

© CAVELIER ABOGADOS
WPCI3416/ID.186191

42

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Zurich
   Confederação Suiça, Cantão de Zurique
   El presente documento público / Este documento público
2. Ha sido firmado por Darrin Schlatter
   foi assinado por .....
3. Actuando en calidad de Deputy Notary Public
   na sua qualidade de .....
4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do sello/carimbo do (da)
   Notariat Wiedikon - Zürich

Certificado

5. En/em 8090 Zurich/Zurique
6. El/no día 31 Mai 2011
7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Zurich
   pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique
8. Con el número/sob o No. 1334/2011
9. Sello/timbre/selo/carimbo
10. Firma /Assinatura

D. Brennwald

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL 141/2011 AL ESPAÑOL DE LOS SELLOS Y AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN UN DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL, CUYO TEXTO TAMBIÉN SE RECONOCE OFICIALMENTE, POR EL CUAL **EURO-CELTIQUE S.A.** DOMICILIADA EN 2, AVENUE CHARLES DE GAULLE, L-1653, LUXEMBURGO, LUXEMBURGO OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS. DADO Y FIRMADO HOY 30 DE MAYO DE 2011 EN ZÜRICH, POR JÖRG FISCHER, DIRECTOR. FIRMA ILEGIBLE.

CERTIFICACIÓN OFICIAL

Visto para la autenticación de la firma precedente, fijada en nuestra presencia por el señor JÖRG FISCHER, ciudadano suizo de Grosswangen LU, en Wollerau SZ, a quien conocemos personalmente, registrado en el "Extracto de Registro Comercial y de Sociedades de Luxemburgo", de fecha 17 de mayo de 2011 como administrador con derecho a firmar con su firma única de administrador de la sociedad a nombre de EURO-CELTIQUE S.A, con domicilio registrado en Luxemburgo.

Esta legalización se refiere únicamente a la autenticación de la firma y no al contenido o la validez del documento.

Zürich, 30 de mayo de 2011, BK no. 1717, Honorarios en francos suizos 30.00. NOTARIA DE WEIDI[illegible]

MARTIN SCHLATTER, NOTARIO PÚBLICO SUPLENTE

APOSTILLA 13334/2011 DEL 31 DE MAYO DE 201[illegible]

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 JUN. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COLO-13416-841-004-8 *ECN\ECN\ID-194821\WPCL002G*

40 MINUTOS. 210 palabras

Bogotá, 20 de junio de 2011

Eduardo Calado N.
EDUARDO CALADO NOGUERA
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

50

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

JUN. JUN 20 12: 22

JEFE OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

0764 Cal

VALIDEZ EN EL
TODO CONSISTENTE
LAS FUNCIONES INDICADAS

73

COMO NOTARIA SESENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. TIENE A BIEN CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

23 JUN. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **30de Mayo de 2011** por **EURO-CELTIQUE S.A.**, documento que está debidamente legalizado por Apostilla. ----------

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO** domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. ----------

---------- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 44.000 ----------

IVA: $ 19.600 ----------

ECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.700.oo ----------

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.700.oo ----------

RESOLUCIÓN 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010 MODIFICADA MEDIANTE RESOLUCIÓN 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010 ----------

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700124 764101, 7-700124 764156.

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51644001

TEL. 3473611

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**

IMPRESO EN MAYO DE 2011 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.023 954-5

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

Elaboró:	Angelica.T3366.PE.Cavelier
Identificó:	PSE.
Revisó:	
Cerró :	

52

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3156 DE FECHA JUNIO 23 DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA , MODIFICACION , O SUSTITUCIÒN , POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÀ, D.C. JUNIO 24 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

53

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0053789

Bogotá D.C., Mayo 13 de 2015 - 16:33:48

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	53309	13/05/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	53310	13/05/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	53314	13/05/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	53315	13/05/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	53316	13/05/2015	536.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

==========

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-291649- -00006-0000
Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 15-134678- -00000-0000
Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

COLO-13416-841-017-0

54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-134678- -00000-0000

Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

ADMISIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-291649- -00006-0000

Fecha: 2015-06-11 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decision 486/00**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐