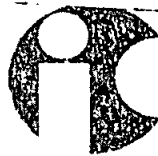




27



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

09-95795

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA
DE BISOPROLOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/138

71. SOLICITANTE 1. NITTO DENKO CORPORATION Y
2. TOA EIYO LTD.

DOMICILIO 1. Ibaraki-shi, Osaka, Japón y 2. Chuo-ku, Tokio, Japón.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

206
EN 08-10-2009



No. 09-095795- -00000-0000

Fecha: 2009-09-08 15:19:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

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

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: 1. NITTO DENKO CORPORATION y
2. TOA EIYO LTD.

Dirección: 1. 1-2, Shimohozumi 1-chome,
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, Japón y
2. 10-6, Hatchobori 3, chome, Chuo-ku,
Tokio-104-0032, Japón.

Nacionalidad o domicilio: 1. Ibaraki-shi,
Osaka, Japón y 2. Chuo-ku, Tokio, Japón.

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre:

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/054022

Fecha 6 de marzo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/108424 A1

Fecha 12 de septiembre de 2008

6

TÍTULO (54) DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA DE BISOPROLOL.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/138

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

JAPON

(32) Fecha

8 de marzo de 2007

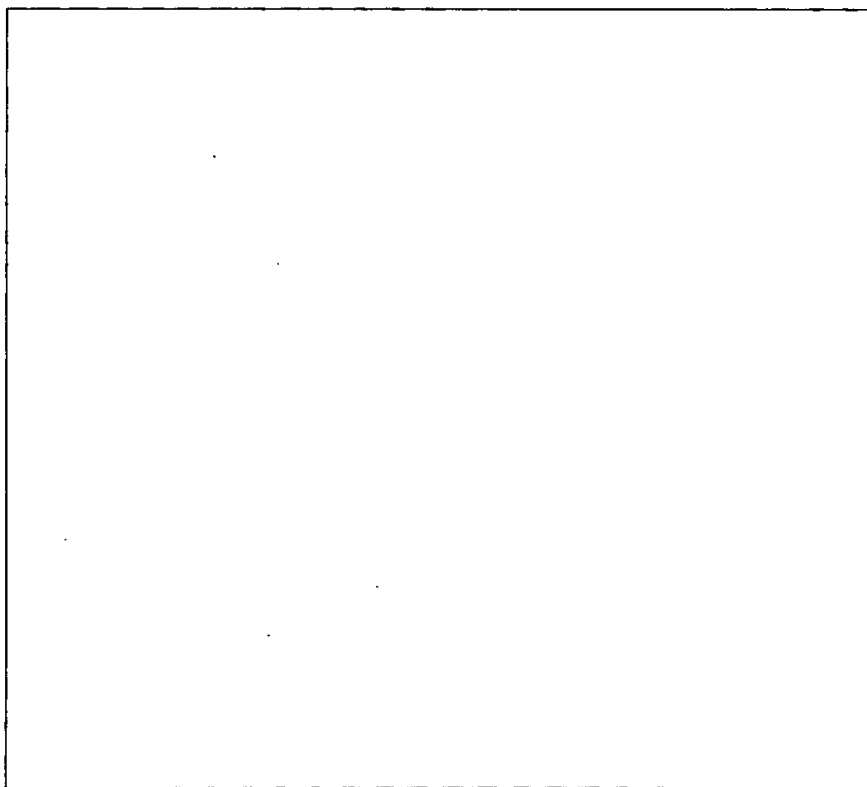
(31) Número de Solicitud

2007-059279

9 Comprobante d pago No. 09 - 55,081

Fecha 27 julio de 2009

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso Nitto Denko Corporation, Toa Eiyo Ltd
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros *Notificación de un cambio de domicilio de uno de los solicitantes TOA EIYO LTD.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 S licito la concesión de la patente**NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,081
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-095795- -00000-0000

Fecha: 2009-09-08 15:19:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062734387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-22285
2

COLOMBIA

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

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Keiji MOTOMURA

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

TOA EIYO LTD.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de JAPON

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0032 Japón

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

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

de 200

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Keiji MOTOMURA

legal representative(s) of

TOA EIYO LTD.

an organization existing under the laws of JAPAN

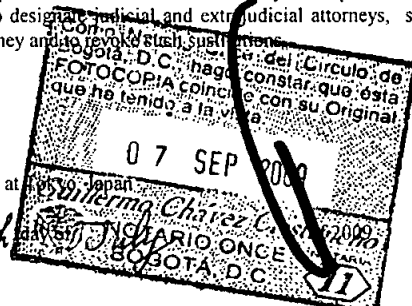
and in present execution of its business activity, domiciled at 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0032 Japan do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41 654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp 36448, identification card No. 40 017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION DEVICE OF BISOPROLOL

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

Granted and signed at Tokyo, Japan

on this 16th



Keiji Motomura
Firma / signature
Keiji MOTOMURA, President

35 SEP 2009

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Keiji MOTOMURA who is President of TOA EIYO LTD., and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan stated in my very presence that said Keiji MOTOMURA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

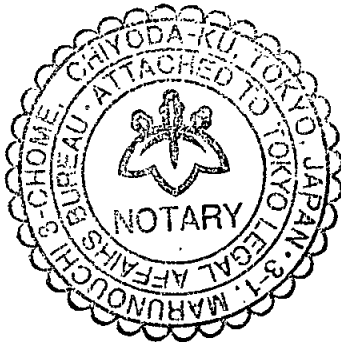
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU





平成 21 年 登 簿 第 0793 号

認 証

添付書面における作成名義人トーアエイヨー株式会社代表取締役
元村啓司の代理人佐々木三郎は、当職の面前で、本人が作成名義人
の署名を自認していると陳述した。以下余白

よって、これを認証する。

平成 21 年 7 月 21 日、本公証人役場において

東京都千代田区丸の内三丁目 3 番 1 号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

倉子良隆



YOSHITAKA KANEKO

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成 21 年 7 月 21 日

東京法務局長

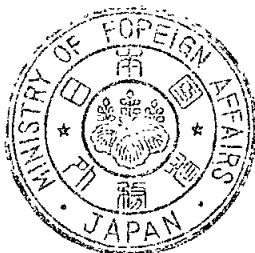
山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by YOSHITAKA KANEKO
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of YOSHITAKA KANEKO, Notary
Certified
5. at Tokyo
6. JUL.21.2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- NO 011637
9. Seal/stamp:
10. Signature

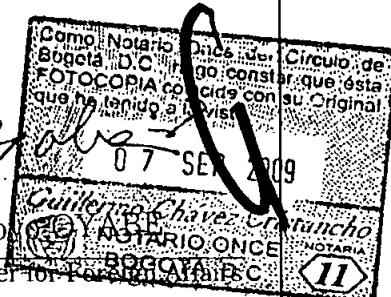


10. Signature

K. Yabe

Kazuto

For the Minister for Foreign Affairs



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 09 No. 011637 de 21 de julio de 2009 expedida en Japón correspondiente a un documento de poder otorgado por la sociedad TOA EIYO LTD., domiciliada en Tokio, Japón con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción).

Documento de poder firmado el 16 de julio de 2009 por Keiji Motomura, presidente con especificación de DISPOSITIVO DE ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA DE BISOPROLOL.

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Kieji MOTOMURA, quien es el presidente de TOA EIYO LTD. y quien está autorizado para firmar el documento adjunto a nombre de dicha sociedad, la cual está constituida y existente de acuerdo con las leyes de Japón, localizada en 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokio, Japón, indicó en mi presencia que dicho Kieji MOTOMURA reconoce él mismo haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

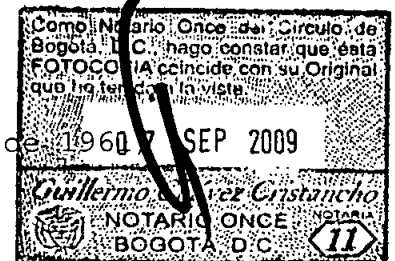
Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1960) 7 SEP 2009

1. País: JAPÓN



JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial

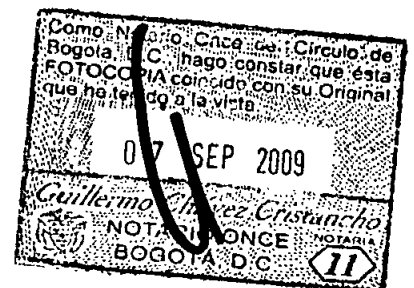
Este documento público

2. Ha sido firmado por YOSHITAKA KANEKO
3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de YOSHITAKA KANEKO, Notario

Certificado

5. en Tokio
 6. el 21 de julio de 2009
 7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
 8. 09 No. 011637
 9. Sello/estampilla: (sello de Ministerio de Asuntos Exteriores de Japón
 10. Firma: (firmado) Kazutoyo OYABE, por el Ministro de Asuntos Exteriores
-

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0349 Min. Justicia 1995



BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.

022570
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.

BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.

BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.
BOGOTÁ D.C.

P-2285 (1)

COLOMBIA

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

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Yukio NAGIRA

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

NITTO DENKO CORPORATION

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de JAPON

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680 Japón

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41 654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40 017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

de 200



Firma / signature
Yukio NAGIRA, President

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Yukio NAGIRA

legal representative(s) of

NITTO DENKO CORPORATION

an organization existing under the laws of JAPAN

and in present execution of its business activity, domiciled at 1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680 Japan do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION DEVICE OF BISOPROLOL

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

Granted and signed at Osaka, Japan

on this

16th day of

July

07 SEP 2003



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Yukio NAGIRA who is President of NITTO DENKO CORPORATION and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 1-2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka, Japan stated in my very presence that said Yukio NAGIRA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

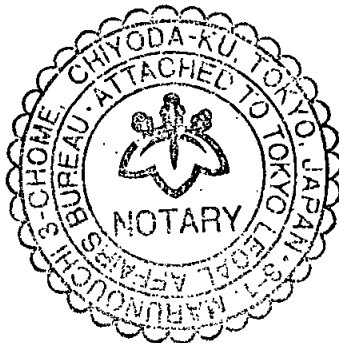
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU





平成 21 年 登 簿 第 0791 号
認 証

添付書面における作成名義人日東電工株式会社代表取締役柳楽幸雄の代理人佐々木三郎は、当職の面前で、本人が作成名義人の署名を自認していると陳述した。以下余白

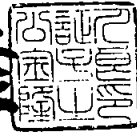
よって、これを認証する。

平成 21 年 7 月 21 日、本公証人役場において

東京都千代田区丸の内三丁目3番1号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

金子良隆



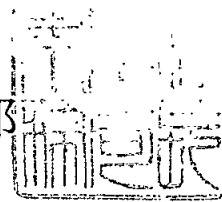
YOSHITAKA KANEKO
明 証

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 21 年 7 月 21 日

東京法務局長

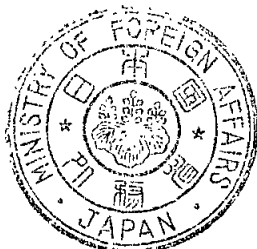
山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by YOSHITAKA KANEKO
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of YOSHITAKA KANEKO, Notary
Certified
5. at Tokyo
6. JUL.21.2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- N^o 011635
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 09 No. 011635 de 21 de julio de 2009 expedida en Japón correspondiente a un documento de poder otorgado por la sociedad **NITTO DENKO CORPORATION**, domiciliada en Osaka, Japón con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción).

Documento de poder firmado el 16 de julio de 2009 por Yukio Nagira, presidente con especificación de DISPOSITIVO DE ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA DE BISOPROLOL.

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Yukio NAGIRA quien es el presidente de NITTO DENKO CORPORATION y quien está autorizado para firmar el documento adjunto a nombre de dicha sociedad, la cual está constituida y existente de acuerdo con las leyes de Japón, localizada en 1-2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka, Japón, indicó en mi presencia que dicho Yukio NAGIRA reconoce él mismo haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

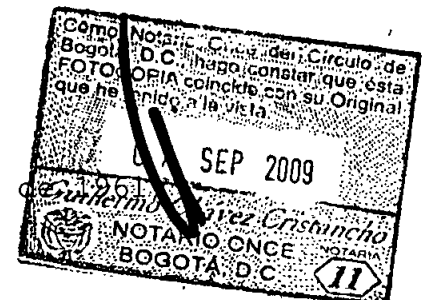
Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: JAPÓN



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1999 **JIMENA ESCOBAR URIBE**

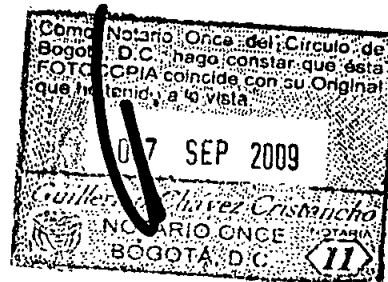
Este documento público

2. Ha sido firmado por YOSHITAKA KANEKO
3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de YOSHITAKA KANEKO, Notario

Certificado

5. en Tokio
 6. el 21 de julio de 2009
 7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
 8. 09 No. 011635
 9. Sello/estampilla: (sello de Ministerio de Asuntos Exteriores de Japón)
 10. Firma: (firmado) Kazutoyo OYABE, por el Ministro de Asuntos Exteriores
-

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial



ANEXOS

INVENTORES

1.)

IWAO, Yoshihiro

(C/O, Nitto Denko Corporation. 1.2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, Japón);

2.)

MATSUOKA, Kensuke

(C/O, Nitto Denko Corporation. 1.2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, Japón);

3.)

OKADA, Katsuhiko

(C/O, Nitto Denko Corporation. 1.2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, Japón);

4.)

MINAMI, Kunihiro

(C/O, Toa Eiyo Ltd. Pharmaceutical Technology Center 1. Yuno-tanaka, Iizaka-machi, Fukushima-shi, Fukushima 960-0280, Japón);

5.)

YUASA, Shuichiro

(C/O, Toa Eiyo Ltd. Pharmaceutical Technology Center 1. Yuno-tanaka, Iizaka-machi, Fukushima-shi, Fukushima 960-0280, Japón).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

Kunihiko Minami y Shuichiro Yuasa

en su carácter de inventor /diseñador

Dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol

con domicilio en:

TOA Eiyo Ltd, Pharmaceutical Technology Center, 1, Yuno-tanaka

Iizaka-machi, Fukushima-shi, Fukushima

960-0280 Jp

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial

a: Nitto Denko Corporation

TOA Eiyo Ltd

con domicilio en 1-2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680 Japan

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en

A los 6 Días de Julio De 2009

El Cedente /The Assignor

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia) o por Apostilla

ASSIGNMENT

The undersigned

Kunihiko MINAMI and Shuichiro YUASA

Inventor /designor of

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION DEVICE OF BISOPROLOL

domiciled at

c/o TOA EIYO LTD., Pharmaceutical Technology Center, 1, Yuno-tanaka, Iizaka-machi, Fukushima-shi, Fukushima 960-0280 Japan

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model

to 1) NITTO DENKO CORPORATION

2) TOA EIYO LTD.

with domicile in

1) 1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680 Japan

2) 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0032 Japan

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at

on this 16th day of July of 2009

El Cedente /The Assignor Kunihiko MINAMI

El Cedente /The Assignor Shuichiro YUASA

El Cesionario/The Assignee Yukio NAGIRA, President of NITTO DENKO CORPORATION

El Cesionario/The Assignee Keiji MOTOMURA, President of TOA EIYO LTD.

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the Colombian Consul) or by Apostille

RECEIVED
BOGOTÁ
(Col)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Kunihiro MINAMI, has stated in my presence that said Kunihiro MINAMI has acknowledged to have signed the attached document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

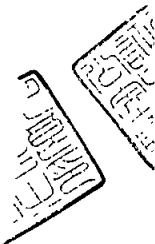
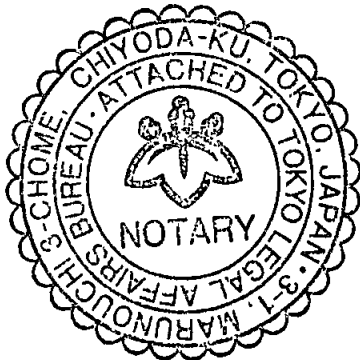
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo

ATTACHED TO

Tokyo Legal Affairs Bureau



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Shuichiro YUASA, has stated in my presence that said Shuichiro YUASA has acknowledged to have signed the attached document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaheko

Yoshitaka Kaheko

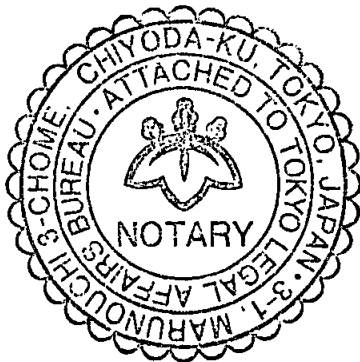
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo

ATTACHED TO

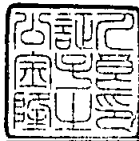
Tokyo Legal Affairs Bureau



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Yukio NAGIRA who is President of NITTO DENKO CORPORATION, and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka, Japan stated in my very presence that said Yukio NAGIRA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

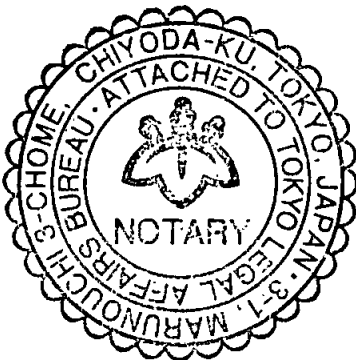
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO

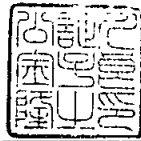
TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Keiji MOTOMURA who is President of TOA EIYO LTD., and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan stated in my very presence that said Keiji MOTOMURA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 21st day of July, 2009.



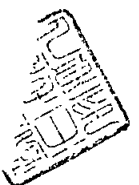
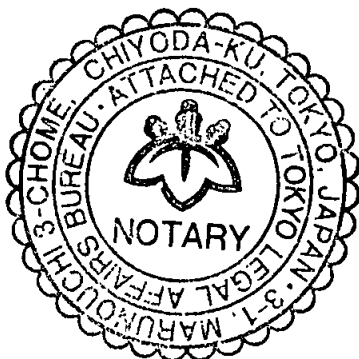
Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO
TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU





平成 21 年 登 簿 第

0792

号

認

証

添付書面における作成名義人南邦弘、湯淺修一朗、日東電工株式会社代表取締役柳楽幸雄及びトーアエイヨー株式会社代表取締役元村啓司の代理人佐々木三郎は、当職の面前で、各本人が作成名義人の署名を自認していると陳述した。以下余白
よって、これを認証する。

平成 21 年 7 月 21 日、本公証人役場において

東京都千代田区丸の内三丁目3番1号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

金子良隆



YOSHITAKA KANEKO

証

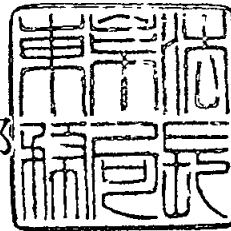
明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 21 年 7 月 21 日

東京法務局長

山 舗 弥 一 郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by YOSHITAKA KANEKO

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of YOSHITAKA KANEKO, Notary
Certified

5. at Tokyo

6. JUL.21.2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09- NO 011636

9. Seal/stamp:

10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 09 No. 011636 de 21 de julio de 2009 expedida en Japón correspondiente a un documento de cesión otorgado por los inventores de **DISPOSITIVO DE ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA DE BISOPROLOL** a las sociedades **NITTO DENKO CORPORATION**, domiciliada en Osaka, Japón y **TOA EIYO LTD.**, domiciliada en Tokio, Japón, con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción).

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

 Documento de poder firmado el 16 de julio de 2009 por Kunihiro Minami y Shuichiro Yuasa, inventores y Yukio Nagira, presidente de Nitto Denko Corporation y Keiji Motomura, presidente de Toa Eiyo Ltd.

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Kunihiro MINAMI, indicó en mi presencia que dicho Kunihiro MINAMI reconoce haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Shuichiro YUASA, indicó en mi presencia que dicho Shuichiro YUASA reconoce haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Yukio NAGIRA quien es el presidente de NITTO DENKO CORPORATION y quien está autorizado para firmar el documento adjunto a nombre de dicha sociedad, la cual está constituida y existente de acuerdo con las leyes de Japón, localizada en 1-2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka, Japón, indicó en mi presencia que dicho Yukio NAGIRA reconoce él mismo haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Kieji MOTOMURA, quien es el presidente de TOA EIYO LTD. y quien está autorizado para firmar el documento adjunto a nombre de dicha sociedad, la cual está constituida y existente de acuerdo con las leyes de Japón, localizada en 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokio, Japón, indicó en mi presencia que dicho Kieji MOTOMURA reconoce él mismo haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. Ha sido firmado por YOSHITAKA KANEKO

3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de
Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de YOSHITAKA KANEKO, Notario

Certificado

5. en Tokio

6. el 21 de julio de 2009

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. 09 No. 011636

9. Sello/estampilla: (sello de Ministerio de Asuntos
Exteriores de Japón

10. Firma: (firmado) Kazutoyo OYABE, por el Ministro de
Asuntos Exteriores

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 28 A 8:32

022569

SECRETARÍA DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)
Yoshihiro Iwao, Kensuke Matsuoka,
Katsuhiko Okada

en su carácter de inventor /diseñador

Dispositivo para la administración
percutánea de bisoprolol

Nitto Denko Corporation, 1-2
Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi,
Osaka 567-8680 Japan

por el presente documento declara que
cede todos y cada uno de los derechos que
le corresponden o puedan corresponderle
sobre la siguiente invención, modelo de
utilidad, diseño industrial

a: Nitto Denko Corporation
Toa Eiyo Ltd

con domicilio en

En prueba de la mutua aceptación de esta
cesión ambas partes CEDENTE y
CESIONARIO firman el presente
documento.

Dado y firmado en

A los 16 Días de Julio De 2009

El Cedente /The Assignor

El Cedente /The Assignor

El Cedente /The Assignor

El Cesionario/The Assignee

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario
público y legalizado por el Cónsul de Colombia)
o por Apostilla

ASSIGNMENT

The undersigned

Yoshihiro IWAO, Kensuke MATSUOKA and
Katsuhiko OKADA

Inventor /designor of

PERCUTANEOUS ADMINISTRATION DEVICE OF BISOPROLOL

domiciled at

c/o NITTO DENKO CORPORATION, 1-2,
Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka
567-8680 Japan

do hereby declares that it assigns all and
each of his rights and privileges on the
following invention, industrial design,
utility model

to 1) NITTO DENKO CORPORATION
2) TOA EIYO LTD.

with domicile in

1) 1-2, Shimohozumi 1-chome,
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680 Japan
2) 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku,
Tokyo 104-0032 Japan

As a proof of the mutual acceptance of
this assignment, both parties ASSIGNOR
and ASSIGNEE sign the present
document.

Granted and signed at

on this 16th day of July of 2009

El Cedente /The Assignor Yoshihiro IWAO

El Cedente /The Assignor Kensuke MATSUOKA

El Cedente /The Assignor Katsuhiko OKADA

El Cesionario/The Assignee Yukio NAGIRA,
President of NITTO DENKO CORPORATION

El Cesionario/The Assignee Keiji MOTOMURA,
President of TOA EIYO LTD.

(This document must be signed before Notary
Public and legalized before the Colombian Consul)
or by Apostille

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Yoshihiro IWAO, has stated in my presence that said Yoshihiro IWAO has acknowledged to have signed the attached document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

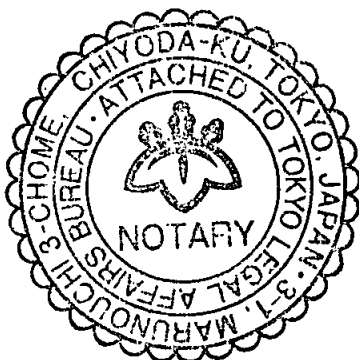
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo

ATTACHED TO

Tokyo Legal Affairs Bureau



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Kensuke MATSUOKA, has stated in my presence that said Kensuke MATSUOKA has acknowledged to have signed the attached document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

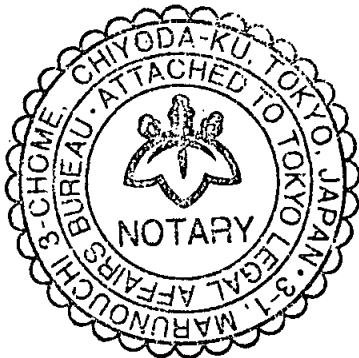
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo

ATTACHED TO

Tokyo Legal Affairs Bureau



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Katsuhiro OKADA, has stated in my presence that said Katsuhiro OKADA has acknowledged to have signed the attached document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

Yoshitaka Kaneko

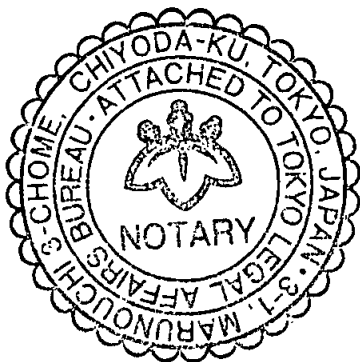
NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,

Chiyoda-ku, Tokyo

ATTACHED TO

Tokyo Legal Affairs Bureau



2010

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Yukio NAGIRA who is President of NITTO DENKO CORPORATION and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 1-2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka, Japan stated in my very presence that said Yukio NAGIRA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

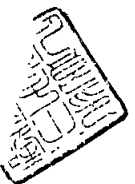
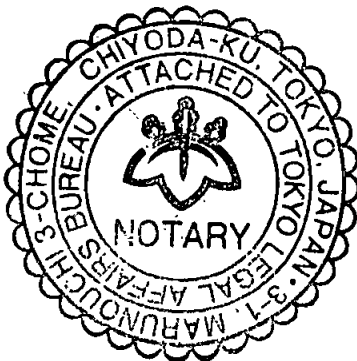
Yoshitaka Kaneko

NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO

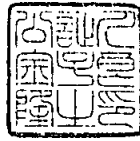
TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU



NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Saburo Sasaki, an agent of Keiji MOTOMURA who is President of TOA EIYO LTD., and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company which is organized and existing according to the laws of Japan, located at 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan stated in my very presence that said Keiji MOTOMURA acknowledges himself to have signed to the said document.

Dated this 21st day of July, 2009.



Yoshitaka Kaneko

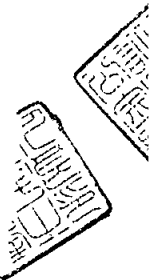
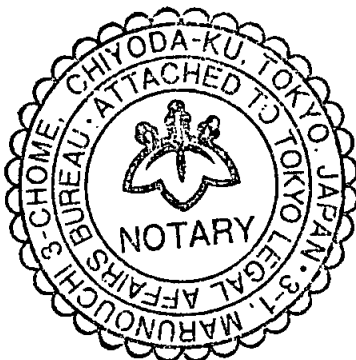
Yoshitaka Kaneko

NOTARY

3-1, Marunouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

ATTACHED TO

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU



認 証

添付書面における作成名義人岩男美宏、松岡賢介、岡田勝博、日東電工株式会社代表取締役柳楽幸雄及びトーアエイヨー株式会社代表取締役元村啓司の代理人佐々木三郎は、当職の面前で、各本人が作成名義人の署名を自認していると陳述した。以下余白

よって、これを認証する。

平成 21 年 7 月 21 日、本公証人役場において

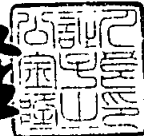
東京都千代田区丸の内三丁目 3 番 1 号

東京法務局所属

公 証 人

Notary

金子良隆



YOSHITAKA KANEKO

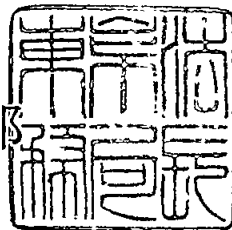
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 21 年 7 月 21 日

東京法務局長

山 舗 弥 一 郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by YOSHITAKA KANEKO

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of YOSHITAKA KANEKO, Notary
Certified

5. at Tokyo

6. JUL.21.2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09- NO 011634

9. Seal/stamp:

10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 09 No. 011634 de 21 de julio de 2009 expedida en Japón correspondiente a un documento de cesión otorgado por los inventores de **DISPOSITIVO DE ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA DE BISOPROLOL** a las sociedades **NITTO DENKO CORPORATION**, domiciliada en Osaka, Japón y **TOA EIYO LTD.**, domiciliada en Tokio, Japón, con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción).

Documento de poder firmado el 16 de julio de 2009 por Yoshihiro Iwao, Kensuke Matsuoka y Katsuhiro Okada, inventores y Yukio Nagira, presidente de Nitto Denko Corporation y Keiji Motomura, presidente de Toa Eiyo Ltd.

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Yoshihiro Iwao, indicó en mi presencia que dicho Yoshihiro Iwao reconoce haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Kensuke Matsuoka, indicó en mi presencia que dicho Kensuke Matsuoka reconoce haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de
Katsuhiro Okada, indicó en mi presencia que dicho Katsuhiro
Okada reconoce haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Yukio
NAGIRA quien es el presidente de NITTO DENKO CORPORATION y
quien está autorizado para firmar el documento adjunto a
nombre de dicha sociedad, la cual está constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Japón, localizada en 1-
2 Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka, Japón, indicó en
mi presencia que dicho Yukio NAGIRA reconoce él mismo haber
firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

CERTIFICADO NOTARIAL

Este es para certificar que Saburo Sasaki, un agente de Kieji MOTOMURA, quien es el presidente de TOA EIYO LTD. y quien está autorizado para firmar el documento adjunto a nombre de dicha sociedad, la cual está constituida y existente de acuerdo con las leyes de Japón, localizada en 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokio, Japón, indicó en mi presencia que dicho Kieji MOTOMURA reconoce él mismo haber firmado dicho documento.

Fechado este día 21 de julio de 2009

Firmado: Yoshitaka Kaneko, Notario, 3.1, Marinouchi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Sello notarial

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. Ha sido firmado por YOSHITAKA KANEKO

3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de YOSHITAKA KANEKO, Notario

Certificado

5. en Tokio

6. el 21 de julio de 2009

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. 09 No. 011634

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

022568

2009 AGO 28 A 8:32

Alvarez Escobar
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

W
DEPTO. LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol que comprende una capa de refuerzo y una capa adhesiva sensible a la presión que contiene bisoprolol, la cual está laminada sobre la superficie de la capa de refuerzo, donde el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos; y donde la tasa de liberación de bisoprolol una vez transcurrido el lapso de 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel es de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos. El dispositivo para la administración percutánea de la presente invención reduce la irritación de la piel durante la aplicación, especialmente en el momento del desprendimiento, y con el cual se puede administrar de manera constante una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol a un organismo vivo

MEMORIA

DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA DE BISOPROLOL

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol, que tiene la capacidad de administrar bisoprolol desde la superficie de la piel hacia el organismo.

ARTE PREVIO

El bisoprolol, que es un antagonista altamente selectivo (beta-bloqueante) de un receptor β_1 en el nervio simpático, se utiliza para mejorar la hipertensión esencial, la angina de pecho y la arritmia, y su fumarato se utiliza en forma de tableta para la administración por vía oral. Pero, en el caso de la administración oral, se encontraron problemas en el sentido de que los efectos del bisoprolol no se mantienen de manera suficiente y de que a veces se encuentra que su concentración en sangre es mayor que la necesaria un tiempo después de procederse a la administración, lo cual favorece la aparición de efectos colaterales. A fin de mejorar estos problemas, se consideraba conveniente contar con un dispositivo para la administración percutánea.

En los beta-bloqueantes, si bien hasta el presente se han desarrollado varios agentes orales, no se conocen informes sobre efectos colaterales relacionados con la administración oral, como es el caso de la irritación de la mucosa gastrointestinal. Sin embargo, en vista del hecho de que la irritación de la piel que es característica del fármaco se presenta cuando éste se administra a través de la piel, resultaba muy difícil desde el punto de vista del uso práctico utilizarlo como fármaco para una preparación administrada mediante absorción percutánea. Como el bisoprolol es un beta-bloqueante, también existía la posibilidad de que cuando se lo conformase en una preparación para la absorción percutánea, el fármaco produjese irritación de la piel.

Si bien en los documentos de patente 1 y 2 se describe un parche que contiene bisoprolol, se hicieron investigaciones centradas en tratar de mantener establemente la concentración en la sangre, y es difícil decir que se haya investigado a fondo la irritación de la piel que se produce.

Del mismo modo, en cuanto al parche que contiene bisoprolol, se considera conveniente la aplicación repetida a los fines de obtener un suficiente efecto terapéutico o preventivo. En estos documentos de patente, se prevé la administración repetida para realizar

un desprendimiento consecutivo y la aplicación cada 24 horas. Sin embargo, dado que con dicho parche el valor máximo de la tasa de permeación a través de la piel humana excede de 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, existe una alta posibilidad de que el bisoprolol genere una fuerte irritación de la piel, según cada paciente. Como se describió, aún no se conoce un dispositivo para la administración percutánea donde se reduzca sustancialmente la irritación de la piel durante la aplicación, especialmente en el momento del desprendimiento, y con el cual se pueda administrar de manera constante una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol a un organismo vivo.

Documento de patente 1: WO 2005/011662

Documento de patente 2: WO 2006/080199

REVELACIÓN DE LA INVENCION

Se llevó a cabo la invención en vista de los problemas citados, y el objetivo de ésta es proporcionar un dispositivo para la administración percutánea donde se reduzca la irritación de la piel durante la aplicación, especialmente en el momento del desprendimiento, y con el cual se pueda administrar de manera continuada una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol a un organismo vivo.

A fin de resolver los problemas indicados, los inventores de la presente hicieron investigaciones exhaustivas y meticulosas, y como producto de ello encontraron que controlar la tasa de permeación del bisoprolol a través de la piel es eficaz como medida para evitar la irritación de la piel causada por este agente. Posteriormente, los inventores de la presente hicieron otras investigaciones minuciosas. Como resultado de ello, se ha encontrado que al controlar tanto el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta un lapso de 24 horas, como la tasa de liberación de bisoprolol en el momento de cumplirse 24 horas después de la aplicación sobre la piel dentro de los rangos específicos, respectivamente, no sólo puede reducirse la irritación de la piel, sino que se puede ejercer otro efecto que es conveniente para el tratamiento o la prevención, con lo cual se completó la invención.

Específicamente, la invención se refiere a los siguientes puntos (1) a (5).

- (1) Un dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol, que comprende:
- una capa de refuerzo; y
 - una capa adhesiva sensible a la presión que contiene bisoprolol, que está laminada sobre una superficie de la capa de refuerzo,

donde el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos; y

donde la tasa de liberación de bisoprolol en el momento de cumplirse las 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel es de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos.

(2) El dispositivo para la administración percutánea según (1), donde un valor absoluto de la curva de reducción de la tasa de liberación de bisoprolol es de 1,25 o menos.

(3) El dispositivo para la administración percutánea según (1) ó (2), donde el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol se obtiene de una vez durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 6 horas.

(4) El dispositivo para la administración percutánea según cualquiera de los puntos (1) a (3), donde la tasa de utilización de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 24 horas es del 65% en peso, o más.

(5) El dispositivo para la administración percutánea según cualquiera de los puntos (1) a (4), donde la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 12 horas es mayor que la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde las 12 horas hasta las 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel.

Dado que el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención opera de manera tal que el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante el período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos, no sólo se suprime la irritación de la piel causada por bisoprolol, sino que se elimina la posibilidad de que surjan efectos colaterales, tales como bradicardia o vértigo, debidos a la excesiva depresión, con lo cual se garantiza un grado suficiente de seguridad.

Del mismo modo, al momento de desprender el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol, por ejemplo en el momento de la reaplicación, la irritación física debida al desprendimiento se combina con la irritación de la piel causada por el fármaco, es decir el bisoprolol propiamente dicho, con lo cual se tiende a producir una fuerte irritación de la piel. Se supone que esto obedece a que al momento de desprender el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol, se produce una irritación de la piel, tanto irritación física debido a la fuerza de adherencia de la capa adhesiva sensible a la presión, como irritación química debida al bisoprolol propiamente dicho.

Por otro lado, dado que el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención opera de maneta tal que la tasa de liberación de bisoprolol después de transcurridas 24 horas desde la aplicación sobre la piel es de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos, apenas se genera una irritación de la piel al momento del desprendimiento ocasionada por el bisoprolol propiamente dicho. Del mismo modo, el bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión ya se liberó totalmente al momento del desprendimiento, y no queda tanto bisoprolol remanente en la capa adhesiva sensible a la presión. Por lo tanto, se mejoran las propiedades coagulantes de la capa adhesiva sensible a la presión, y se produce una escasa irritación física de la piel en el momento del desprendimiento.

Igualmente, el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención puede operar de manera tal de obtenerse el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 6 horas. Por lo tanto, en ese caso y dado que la tasa de liberación de bisoprolol es muy reducida al momento del desprendimiento, apenas se genera una irritación de la piel a causa del bisoprolol propiamente dicho. En tal sentido, según el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención, la irritación de la piel disminuye significativamente. Además, en el dispositivo para la administración percutánea de la invención, no sólo es posible aplicar el tratamiento con un efecto inmediato, sino que dado que el pico de concentración de bisoprolol en sangre se demora ligeramente en términos de tiempo en comparación con el pico de la tasa de liberación de bisoprolol, cuando el dispositivo para la administración percutánea de la invención se aplica antes de dormir, se exhibe un efecto de depresión que alcanza el máximo al momento de levantarse, donde se requiere mayormente el efecto de depresión.

Del mismo modo, según el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención, cuando un valor absoluto de la curva de reducción de la tasa de liberación de bisoprolol se controla para que sea de 1,25 o menos, la reducción de la tasa de liberación de bisoprolol es moderada, y se suprime la gran fluctuación de la tasa de liberación de bisoprolol. Por lo tanto, es posible liberar de manera estable una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol. Como resultado de ello, es posible mantener la concentración de bisoprolol en la sangre en un nivel sustancialmente constante durante un período prolongado, y se reduce la irritación de la piel acompañada de la fluctuación. Por lo tanto, se reduce en gran medida la irritación de la piel durante la aplicación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en corte transversal que ilustra una forma de realización del

dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la tasa de liberación (tasa de permeación a través de la piel humana) de bisoprolol del dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol que se obtiene en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

La Figura 3 es un gráfico que muestra una cantidad de liberación acumulada (cantidad de permeación acumulada a través de la piel humana) de bisoprolol desde el dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol que se obtiene en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

Descripción de las referencias numéricas y símbolos

- 1: Capa de refuerzo
- 2: Capa adhesiva sensible a la presión
- 3: Protector desprendible
- 10: Dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol

EL MEJOR MODO DE PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

A continuación se describe la invención en forma detallada haciendo referencia a sus formas de realización preferidas. En la descripción de los dibujos, al mismo elemento se le asigna el mismo símbolo, y se omite repetir su explicación. A los fines de una mejor ilustración, la relación dimensional de los dibujos no siempre coincide con la indicada en la explicación.

La Figura 1 es una vista en corte transversal que ilustra una forma de realización de un dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol de la invención (al que en adelante también se hace referencia simplemente como “dispositivo para la administración percutánea”). En esta forma de realización, un dispositivo para la administración percutánea 10 está dispuesto con una capa de refuerzo 1; una capa adhesiva sensible a la presión 2 laminada sobre la superficie de la capa de refuerzo 1 y un protector desprendible laminado sobre la superficie de la capa adhesiva sensible a la presión 2.

La capa adhesiva sensible a la presión 2 contiene bisoprolol, y opera de manera tal que el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos, y que la tasa de liberación de bisoprolol una vez transcurrido el lapso de 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel es de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos.

La tasa de liberación de bisoprolol ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$), de la manera en que se hace referencia a ella en la presente, es un valor obtenido al convertir la cantidad de bisoprolol liberado por unidad de área de la superficie que se aplicará sobre la piel desde la capa adhesiva sensible a la presión en una unidad de tiempo, y se refiere a la tasa de permeación a través de la piel humana obtenida al medir, *in vitro*, una tasa de permeación a través de la piel de bisoprolol en la piel de un ratón y simularla con un software de computación para determinar la tasa de permeación a través de la piel. Concretamente, se refiere a la medición según el método descrito en el Método de Ensayo de los Ejemplos de la presente memoria.

El bisoprolol ya se comercializa como un fármaco oral y, en el caso de las tabletas, el bisoprolol está contenido en la forma de una sal de ácido, tal como el bisoprolol fumarato. En la invención, el bisoprolol incluye no sólo bisoprolol en forma libre (base libre), sino sus sales farmacéuticamente aceptables. En tal sentido, en la invención, si bien el bisoprolol puede estar contenido en una forma de sal en la capa adhesiva sensible a la presión; la forma de sal del bisoprolol tiene menor permeabilidad a través de la piel que el bisoprolol en forma libre y, por lo tanto, es aconsejable que el bisoprolol en forma libre -que tiene una mayor permeabilidad a través de la piel- se encuentre contenido en la capa adhesiva sensible a la presión.

Según el dispositivo de administración percutánea de la invención, un valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos. Cuando es mayor que $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, el bisoprolol irrita la piel. Desde este punto de vista, es aconsejable que el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas sea, con preferencia, de $27,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos; con mayor preferencia, $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos; aún con mayor preferencia $22,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos y, con la mayor preferencia, $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos. En la invención, cuanto más reducido sea el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período aproximado que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas, mayor es el efecto que se logra de reducir la irritación de la piel. Sin embargo, cuando su valor máximo es demasiado bajo, es necesario que el área para el dispositivo para la administración percutánea sea extremadamente grande a los fines de garantizar la aplicación de una dosis eficaz para el tratamiento curativo o preventivo. Como resultado, existe la posibilidad de que el paciente se tense mucho durante la aplicación. Igualmente, también existe la posibilidad de que se vea afectada su practicidad, por ejemplo en cuanto a las propiedades de manipuleo. Desde estos puntos de vista, es posible establecer un límite más bajo del valor máximo de la tasa de

liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas con preferencia en 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, y con mayor preferencia en 7,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

Si bien el método para controlar que el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol sea de 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos no tiene limitaciones particulares, se puede lograr de la siguiente manera. En la capa adhesiva sensible a la presión, por ejemplo, el bisoprolol se encuentra contenido en una cantidad de entre 0,5 y 5% en peso; con preferencia entre 0,5 y 4% en peso; y con mayor preferencia entre 0,5 y 3% en peso, sobre la base del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión. Cuando es mayor que 0,5% en peso, existe la posibilidad de que el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol caiga por debajo de 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, mientras que cuando excede del 5% en peso existe la posibilidad de que el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol exceda de 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

De tal manera, al hacer que la proporción del fármaco respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión se encuadre dentro del rango establecido, puede obtenerse de manera eficaz el valor máximo conveniente de la tasa de liberación de bisoprolol durante un lapso que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas.

Igualmente, según el dispositivo para la administración percutánea de la invención, la tasa de liberación de bisoprolol en el momento en que han transcurrido 24 horas desde la aplicación sobre la piel es de 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos. Cuando excede de 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$, permanece la irritación de la piel a causa de bisoprolol al momento del desprendimiento. Desde este punto de vista, es aconsejable que el límite superior de la tasa de liberación de bisoprolol una vez transcurrido el lapso de 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel sea, con preferencia, de 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ y, con mayor preferencia, de 6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$. En la invención, cuanto menor es la tasa de liberación de bisoprolol una vez transcurridas 24 horas desde la aplicación sobre la piel, mayor será el efecto logrado en cuanto a reducción de la irritación de la piel en el momento del desprendimiento. Sin embargo, cuando la tasa de liberación es demasiado baja, es necesario que el área destinada al dispositivo para la administración percutánea sea extremadamente grande a los fines de asegurar la aplicación de una dosis eficaz para el tratamiento curativo o preventivo. Como resultado, existe la posibilidad de que el paciente se tense mucho durante la aplicación. Igualmente, también existe la posibilidad de que se vea afectada su practicidad, por ejemplo en cuanto a las propiedades de manipuleo. Desde estos puntos de vista, si bien un límite inferior de la tasa de liberación de bisoprolol al momento de cumplirse las 24 horas desde la aplicación sobre la piel puede ser de 0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$,

es posible establecer su límite inferior preferentemente en un nivel de $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ y, con mayor preferencia, de $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

Si bien un método para controlar la tasa de liberación del bisoprolol al momento en que se cumplen las 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel en un nivel de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ no tiene limitaciones en particular, puede lograrse de la siguiente manera, que se cita a modo de ejemplo. En la capa adhesiva sensible a la presión, por ejemplo, el bisoprolol se encuentra contenido en una cantidad de entre $0,1$ y $0,7 \text{ mg}/\text{cm}^2$, con preferencia de entre $0,1$ y $0,6 \text{ mg}/\text{cm}^2$, y con mayor preferencia de entre $0,1$ y $0,5 \text{ mg}/\text{cm}^2$. Cuando es menor que $0,1 \text{ mg}/\text{cm}^2$, existe la posibilidad de que el bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión se transfiera a la piel antes de transcurrido el lapso de 24 horas, con lo cual resulta difícil revelar efectos medicinales persistentes; mientras que cuando excede de $0,7 \text{ mg}/\text{cm}^2$, existe la posibilidad de que la tasa de liberación de bisoprolol al momento de cumplirse el lapso de 24 horas después de la aplicación sobre la piel exceda de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$.

De tal manera, al hacer que el contenido de bisoprolol -que se encuentra contenido en la capa adhesiva sensible a la presión- por unidad de área se encuadre dentro del rango indicado, es posible controlar de manera eficaz la tasa de liberación de bisoprolol al momento de cumplirse las 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel dentro del mencionado rango.

Asimismo, en el dispositivo para la administración percutánea según la invención, un valor absoluto de la curva de reducción de la tasa de liberación de bisoprolol es preferentemente de 1,25 o menos. En cuanto a suprimir la fluctuación de la tasa de liberación de bisoprolol, es aconsejable que el valor absoluto de la curva de reducción sea, con preferencia, de 1,1 o menos; con mayor preferencia de 1 o menos; aún con mayor preferencia de 0,8 o menos; y con la mayor preferencia de 0,7 o menos. Cuando el valor absoluto de la curva de reducción excede de 1,25, tiende a ser difícil liberar en forma sostenida una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol, y se presentan fácilmente efectos colaterales, tales como la bradicardia y el vértigo, debido a la depresión provocada después de la fluctuación de la concentración en sangre, y con ello se produce rápidamente la irritación de la piel. En lo que se refiere a administrar de manera continuada una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol a un organismo vivo, es preferible que el límite inferior del valor absoluto de la curva de reducción sea lo más reducido posible y, con preferencia, que sea 0. En verdad, desde el punto de vista de controlar que la tasa de liberación de bisoprolol al momento de cumplirse el lapso de 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel sea de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos, su límite inferior es, con preferencia, de 0,1; con mayor preferencia de 0,2; y aún con mayor preferencia de 0,3.

La curva de reducción de la tasa de liberación de bisoprolol, tal como se hace referencia a ella en la invención, alude al grado de cambio que se produce con el correr del tiempo en la tasa de liberación de bisoprolol durante un lapso que va desde el momento en que se alcanza el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol hasta que se cumple un lapso de 24 horas, y significa un valor determinado según la siguiente ecuación (1).

$$\text{Curva de reducción de la tasa de liberación del bisoprolol } (\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hora}^2) = (y_2 - y_1)/(x_2 - x_1) \quad (1)$$

x_1 : tiempo en el cual la tasa de liberación de bisoprolol llega al valor máximo durante un lapso que va desde el momento posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas (h).

x_2 : 24 horas (hr)

y_1 : el valor máximo de la tasa de liberación del bisoprolol durante un período que va desde el momento posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$).

y_2 : tasa de liberación de bisoprolol en el momento en que han transcurrido 24 horas después de la aplicación sobre la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$).

El método para controlar que la curva de reducción de la tasa de liberación de bisoprolol se encuentre en un nivel de 1,25 o menos no presenta limitaciones en particular, y sus ejemplos incluyen un método donde no sólo una proporción de bisoprolol respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión se establece dentro del rango indicado, sino que el contenido de bisoprolol -que se encuentra dentro de la capa adhesiva sensible a la presión- por unidad de área también se fija dentro del rango indicado. De tal manera, cuando la proporción y el contenido de bisoprolol -que se encuentra dentro de la capa adhesiva sensible a la presión- por unidad de área se establecen dentro de los rangos preestablecidos, respectivamente, se elimina la gran fluctuación de la tasa de liberación de bisoprolol. Como resultado, una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol puede administrarse de manera continuada en un organismo vivo, y se reduce en mayor grado la irritación de la piel durante la aplicación.

El adhesivo sensible a la presión que se utiliza para constituir la capa adhesiva sensible a la presión no presenta limitaciones en particular, y entre sus ejemplos se incluyen adhesivos acrílicos sensibles a la presión compuestos de un polímero acrílico; adhesivos basados en caucho sensibles a la presión, tales como copolímeros en bloques de estireno/dieno/estireno (por ejemplo un copolímero en bloques de estireno/isopreno/estireno y un copolímero en bloques de

estireno/butadieno/estireno), poliisopreno, poliisobutileno, caucho de butilo y polibutadieno; adhesivos basados en silicona sensibles a la presión, tales como cauchos de silicona, bases de dimetilsiloxano y bases de difenilsiloxano; adhesivos basados en éter de vinilo sensibles a la presión, tales como éter de polivinil metilo, éter de polivinil etilo y éter de polivinil isobutilo; adhesivos basados en éster de vinilo sensibles a la presión, tal como copolímero de acetato de vinilo/etileno; y adhesivos basados en poliéster sensibles a la presión compuestos de un componente de ácido carboxílico (por ejemplo, tereftalato de dimetilo, isoftalato de dimetilo y ftalato de dimetilo) y un componente de alcohol polihídrico (por ejemplo, etilenglicol). Desde el punto de vista de la adherencia a la piel, se prefiere un adhesivo sensible a la presión hidrófobo, y es preferible una capa adhesiva sensible a la presión no-hidratada.

En cuanto a la permeabilidad de la humedad y la solubilidad del fármaco, se prefieren los adhesivos acrílicos sensibles a la presión. A los fines de impartir a la capa adhesiva sensible a la presión una adherencia a la piel que resulte suficiente, se prefiere que el contenido de adhesivo acrílico sensible a la presión sea de entre 30 y 75% en peso; con mayor preferencia de entre 35 y 70% en peso; y aún con mayor preferencia de entre 40 y 65% en peso respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión.

Los ejemplos de adhesivo acrílico sensible a la presión incluyen adhesivos sensibles a la presión basados en éster acrílico que contienen, como componente principal, un polímero que contiene un éster alquilo C_{2-18} de ácido (met)acrílico a modo de primer monómero. Entre los ejemplos de dicho polímero acrílico se incluyen homopolímeros de un éster alquil-(met)acrílico y sus copolímeros. En la presente, el alquilo del éster alquil-(met)acrílico preferentemente es un alquilo C_{4-12} lineal o ramificado. Los ejemplos específicos de dicho éster alquil-(met)acrílico incluyen butil-(met)acrilato, t-butil-(met)acrilato, pentil-(met)acrilato, hexil-(met)acrilato, heptil-(met)acrilato, octil-(met)acrilato, isoctil-(met)acrilato, nonil-(met)acrilato, isononil-(met)acrilato, decil-(met)acrilato, undecil-(met)acrilato, dodecil-(met)acrilato y 2-etilhexil-(met)acrilato.

Se prefiere que el éster alquil-(met)acrílico esté polimerizado en una proporción del 50% en peso o más y, con preferencia, del 60% en peso o más.

Del mismo modo, el adhesivo acrílico sensible a la presión puede contener un segundo monómero que sea copolimerizable con el éster alquil met(acrílico) indicado. Los ejemplos de dicho monómero incluyen monómeros que tienen un grupo funcional capaz de convertirse en un punto de reticulación utilizando un agente de reticulación. Sus ejemplos específicos incluyen monómeros que no tienen un grupo carboxilo ni un grupo sulfonilo, por ejemplo, hidroxietil-(met)acrilatos (por ejemplo 2-hidroxietil-(met)acrilato, hidroxipropil-(met)acrilato, glicidil-(met)acrilato y etilen glicol-diacrilato; y monómeros que tienen un grupo carboxilo, por

ejemplo, ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, ácido mesacónico, ácido citracónico y ácido glutacónico. Dicho segundo monómero puede utilizarse solo o combinado con dos o más de sus clases.

Del mismo modo, además del segundo monómero, puede incluirse un tercer monómero, si así resulta conveniente. Dicho tercer monómero puede utilizarse a los fines de ajustar la cohesión de la capa adhesiva sensible a la presión y ajustar la solubilidad o la propiedad de liberar el bisoprolol. Entre los ejemplos de tercer monómero se incluyen ésteres de vinilo, por ejemplo, acetato de vinilo y propionato de vinilo; éteres de vinilo, por ejemplo, éter metil vinílico y éter etil vinílico; amidas de vinilo, por ejemplo, N-vinil-2-pirrolidona y N-vinilcaprolactama; ésteres alquil-(met)acrílicos; monómeros que contienen grupos amida, por ejemplo, (met)acrilamida y dimetil-(met)acrilamida; monómeros que contienen grupos alcoxilo, por ejemplo, metoxietil-(met)acrilatos (por ejemplo, 2-metoxietil-acrilato) y etoxietil-(met)acrilatos; monómeros basados en vinilo, por ejemplo, estireno, vinilpiridina, vinil imidazol y vinil morfolina; acrilamidas, por ejemplo, metilolacrilamida y N,N-dimetilaminopropil acrilamida; metoxinonaetilenglicol acrilato; acrilolil morfolina y fenoxipolietilenglicol-(met)acrilato. Dicho tercer monómero puede utilizarse solo o combinado con dos o más de sus clases.

De estos adhesivos acrílicos sensibles a la presión, considerando que la fuerza de adherencia a la piel puede ajustarse fácilmente, se prefieren aquellos obtenidos por la mezcla del primer monómero (especialmente 2-etilhexil acrilato), el segundo monómero (especialmente ácido acrílico) y el tercer monómero (especialmente N-vinil-2-pirrolidona) en una proporción en peso de aproximadamente 40 a 99,9/0,1 a 10/0 a 30, y su copolimerización.

Igualmente, según el dispositivo para la administración percutánea de la invención, el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol preferentemente se obtiene de una vez durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 6 horas, con mayor preferencia hasta que transcurre un lapso de 5 horas, y aún con mayor preferencia hasta que transcurre un lapso de 4 horas. Sin bien la forma para lograr esto no presenta limitaciones en particular, sus ejemplos incluyen una medida en la cual se emplea, como el adhesivo sensible a la presión, un adhesivo acrílico sensible a la presión que contiene -a modo del segundo monómero- un monómero que es copolimerizable con el éster alquil (met)acrílico indicado y que no contiene un grupo carboxilo ni un grupo sulfonilo, o un adhesivo basado en caucho sensible a la presión. Si bien aún no se ha elucidado un mecanismo para obtener ese perfil de liberación del adhesivo sensible a la presión, los inventores de la presente suponen que es un aporte a ello una interacción entre dicho adhesivo sensible a la presión y el bisoprolol. En tal adhesivo acrílico sensible a la

presión, el monómero copolimerizable puede utilizarse solo o combinado con dos o más de su clase.

Los ejemplos específicos del segundo monómero que no contiene un grupo carboxilo ni un grupo sulfonilo incluyen hidroxietil-(met)acrilatos [por ejemplo, 2-hidroxietil-(met)acrilato), hidroxipropil-(met)acrilato y etilen glicol diacrilato]. De estos adhesivos acrílicos sensibles a la presión, considerando que la fuerza de adherencia a la piel puede ajustarse fácilmente, por ejemplo, se prefieren aquellos obtenidos por la mezcla del primer monómero (especialmente 2-etilhexil-acrilato), el segundo monómero (especialmente 2-metoxietil-acrilato) y el tercer monómero (especialmente 2-hidroxietil-metacrilato) en una proporción en peso de aproximadamente 40 a 90/0 a 50/1 a 20, y su copolimerización.

Si se considera conveniente, dicho adhesivo acrílico sensible a la presión puede someterse a un tratamiento de reticulación física por medio de irradiación con radiaciones, por ejemplo, irradiación con rayos ultravioleta e irradiación con haces de electrones; o un tratamiento de reticulación química utilizando varios tipos de agentes reticulantes, por ejemplo, compuestos basados en isocianato (por ejemplo, isocianatos trifuncionales), peróxidos orgánicos, sales organometálicas, alcoholatos metálicos, compuestos de quelatos metálicos y compuestos polifuncionales (por ejemplo, agentes reticulantes externos polifuncionales y monómeros reticulantes internos polifuncionales, tales como diacrilatos y dimetacrilatos).

El adhesivo basado en caucho sensible a la presión es ventajoso porque la propiedad de liberación del fármaco desde la capa adhesiva sensible a la presión que contiene un adhesivo sensible a la presión basado en caucho es especialmente elevada; es decir, que es fácil controlar la liberación del fármaco, y porque no existen posibilidades de que queden monómeros residuales y, por lo tanto, el fármaco tiene una elevada estabilidad. El contenido del adhesivo basado en caucho sensible a la presión es, con preferencia, de entre 15 y 60% en peso; y con mayor preferencia de entre 15 y 55% en peso, respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión.

El adhesivo basado en caucho sensible a la presión no presenta limitaciones en particular, y sus ejemplos incluyen adhesivos basados en caucho sensibles a la presión que contienen -a modo del componente principal- al menos un miembro seleccionado entre poliisobutileno, poliisopreno, caucho de butilo y un copolímero de estireno/dieno/estireno. De ellos, se utiliza el poliisobutileno favorablemente porque tiene elevada estabilidad del fármaco, y puede tener tanto fuerza de adherencia como cohesión compatibles entre sí. En ese caso, un tipo de poliisobutileno puede estar incluido solo o bien se pueden incluir dos o más clases de poliisobutilenos con diferentes pesos moleculares.

En el caso en que un tipo de poliisobutileno se incluya solo, el contenido de poliisobutileno es, con preferencia, de entre 15 y 60% en peso; y con mayor preferencia de entre 15 y 55% en peso, respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión. Cuando el contenido de poliisobutileno es menor que el 15% en peso, existe la posibilidad de que sea difícil impartir la cohesión interna necesaria a la capa adhesiva sensible a la presión, mientras que cuando excede del 60% en peso, existe la posibilidad de que se reduzcan la adherencia a la piel y la pegajosidad de la capa adhesiva sensible a la presión.

Además, en el caso de que se incluya una clase de poliisobutileno solo, aunque el peso molecular de poliisobutileno no se ve particularmente limitado, es preferible que sea de 40.000 a 5.500.000; y con mayor preferencia de 45.000 a 5.000.000, en términos de peso molecular promedio en viscosidad. Cuando el peso molecular promedio en viscosidad es menor que 40.000, existe la posibilidad de que sea difícil impartir la cohesión interna necesaria a la capa adhesiva sensible a la presión, mientras que cuando excede de 5.500.000, existe la posibilidad de que se reduzcan la adherencia a la piel y la pegajosidad de la capa adhesiva sensible a la presión.

A fin de que tanto la adecuada cohesión de la capa adhesiva sensible a la presión como la adecuada flexibilidad y adherencia a la piel sean compatibles entre sí, es preferible incluir dos o más clases de poliisobutileno con diferente peso molecular. Los términos “dos o más clases de poliisobutileno que tienen/con diferente peso molecular”, tal como se hace referencia a ello en la presente memoria, se refieren a poliisobutileno que tiene un pico de distribución del peso molecular medido por cromatografía por permeabilidad en gel (GPC) en dos o más regiones independientes. En general, la distribución del peso molecular de cada poliisobutileno tiene un único pico. En tal sentido, en “dos o más clases de poliisobutileno que tienen diferente peso molecular”, por ejemplo, se incluyen dos o más clases de poliisobutileno que tienen diferente peso molecular promedio en viscosidad. Es preferible que el poliisobutileno comprenda, por ejemplo, un primer poliisobutileno y un segundo poliisobutileno que tenga un peso molecular relativamente más bajo que el correspondiente al primer poliisobutileno. El primer poliisobutileno puede impartir adecuada cohesión a la capa adhesiva sensible a la presión, y el segundo poliisobutileno puede impartir adecuada flexibilidad y adherencia a la piel a la capa adhesiva sensible a la presión.

El peso molecular de cada uno de los poliisobutilenos primero y segundo no se ve particularmente limitado. A fin de obtener una adherencia satisfactoria y una suficiente propiedad de liberación de bisoprolol, el peso molecular promedio en viscosidad del primer poliisobutileno es, con preferencia, de entre 1.800.000 y 5.500.000; y con mayor preferencia de entre 2.000.000 y 5.000.000; y el peso molecular promedio en viscosidad del segundo

poliisobutileno es, con preferencia, de entre 40.000 y 85.000; y con mayor preferencia de entre 45.000 y 65.000. Cuando el peso molecular promedio en viscosidad del primer poliisobutileno es menor que 1.800.000, existe la posibilidad de que sea difícil impartir la cohesión interna necesaria a la capa adhesiva sensible a la presión, mientras que cuando excede de 5.500.000, existe la posibilidad de que se reduzcan la adherencia a la piel y la pegajosidad de la capa adhesiva sensible a la presión. Igualmente, cuando el peso molecular promedio en viscosidad del segundo poliisobutileno es menor que 40.000, existe la posibilidad de que se revele una sensación de pegajosidad en la capa adhesiva sensible a la presión y de que la superficie de la piel se contamine; mientras que cuando excede de 85.000, existe la posibilidad de que se reduzcan la adherencia a la piel y la pegajosidad de la capa adhesiva sensible a la presión. En cuanto a cada uno de los poliisobutilenos primero y segundo, dos o más de sus clases pueden combinarse dentro del rango de su distribución del peso molecular, y utilizarse.

En esta memoria, el peso molecular promedio en viscosidad significa un valor que se determina mediante el cálculo de un valor J_0 según el índice de Staudinger del tiempo de flujo a través del capilar en un viscosímetro Ubbelohde a una temperatura de 20°C, que tiene como base una ecuación de Schulz-Blaschke, y la aplicación de este valor J_0 según la siguiente ecuación (2).

$$J_0 = \eta_{sp}/c(1 + 0,31\eta_{sp}) \text{ (cm}^3/\text{g) (ecuación de Schulz-Blaschke)} \quad (2)$$

$$\eta_{sp} = t/t_0 - 1$$

t : tiempo de flujo de la solución (según la ecuación de corrección de Hagenbach-Couette)

t_0 : tiempo de flujo del solvente (según la ecuación de corrección de Hagenbach-Couette)

c : concentración de la solución (g/cm³)

$$J_0 = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$$

Mv : peso molecular promedio en viscosidad

En el caso de que la capa adhesiva sensible a la presión esté constituida de dos o más clases de poliisobutileno con diferente peso molecular, el contenido total de poliisobutileno es, con preferencia, de entre 15 y 60% en peso; y con mayor preferencia de entre 15 y 55% en peso respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión. Cuando el contenido total de poliisobutileno es menor que el 15% en peso, existe la posibilidad de que sea difícil impartir la cohesión interna necesaria a la capa adhesiva sensible a la presión, mientras que cuando excede

del 60% en peso, existe la posibilidad de que se reduzcan la adherencia a la piel y la pegajosidad de la capa adhesiva sensible a la presión.

Además, en el caso de que el poliisobutileno esté conformado de dos tipos de poliisobutileno con diferente peso molecular, la proporción de mezclado (a/b) del primer isobutileno (a) respecto del segundo poliisobutileno (b) es, con preferencia, de entre 1/0,1 a 1/3; con mayor preferencia de 1/0,1 a 1/2,5; y aún con mayor preferencia 1/0,3 a 1/2 en términos de la proporción en peso. En cuanto a estas dos clases de poliisobutileno, cuando la proporción de mezclado del segundo poliisobutileno (b) excede del límite superior indicado previamente, existe la posibilidad de que se reduzca bastante la cohesión interna de la capa adhesiva sensible a la presión, mientras que cuando es menor que el límite inferior, existe la posibilidad de que sea mayor la reducción de la fuerza de adherencia a la piel de la capa adhesiva sensible a la presión.

En el caso de que se use un adhesivo basado en caucho sensible a la presión para la capa adhesiva sensible a la presión, como un promotor de la pegajosidad se puede seleccionar y utilizar uno que sea conocido en el campo de los dispositivos para la administración percutánea. Los ejemplos de promotores de la pegajosidad incluyen resinas a base de petróleo (por ejemplo, resinas aromáticas de petróleo y resinas alifáticas de petróleo); resinas a base de terpeno, resinas a base de rosina, resinas de cumarona indeno, resinas a base de estireno, resinas a base de estireno (por ejemplo, una resina de estireno y una resina de α -metilestireno), resinas de petróleo hidrogenadas (por ejemplo, resinas de hidrocarburos saturados y alicíclicos). De estas, las resinas de hidrocarburos saturados y alicíclicos son favorables debido a la satisfactoria estabilidad en el almacenamiento del fármaco.

El promotor de la pegajosidad puede utilizarse solo o combinado con dos o más de sus clases. En el caso en que el promotor de la pegajosidad se utilice combinado con dos o más de su clase, por ejemplo, pueden combinarse resinas que tienen un tipo de resina diferente o un punto de reblandecimiento diferente.

Con preferencia, el contenido del promotor de la pegajosidad es de entre 15 y 55% en peso y, con mayor preferencia, entre 20 y 50% en peso, respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión. Cuando el contenido del promotor de la pegajosidad es menor que el 15% en peso, puede darse el caso de que la pegajosidad y la cohesión sean deficientes, mientras que cuando excede del 55% en peso, el adhesivo sensible a la presión cobra rigidez, con lo cual la adherencia a la piel tiende a reducirse.

Igualmente, en el dispositivo para la administración percutánea de la invención, el bisoprolol que habrá de incluirse en el dispositivo para la administración percutánea está disponible, con preferencia, en un nivel del 65% en peso o más; con mayor preferencia del 70%

en peso o más; aún con mayor preferencia del 75% en peso o más; y con la mayor preferencia del 80% en peso o más, durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas. En el caso ideal de disponibilidad del bisoprolol, la tasa de disponibilidad es del 100% en peso. La tasa de disponibilidad de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas, como la que se hace referencia en la presente, remite a un valor determinado según la siguiente ecuación (3).

$$\text{Disponibilidad de bisoprolol (\% en peso)} = p/q \times 100 \quad (3)$$

p: cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que se cumple un lapso de 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

q: peso del bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión justo antes de la aplicación sobre la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Tal como se mencionó, dado que la mayor parte del bisoprolol contenido en el dispositivo para la administración percutánea se libera hasta el momento del desprendimiento, la disponibilidad del fármaco es elevada, y el bisoprolol en estado líquido sustancialmente desaparece en la preparación al momento del desprendimiento. Por lo tanto, se consigue el efecto de mejorar la cohesión de la capa adhesiva sensible a la presión a fin de suprimir la irritación física en el momento del desprendimiento. Es decir, el dispositivo para la administración percutánea de la invención según una forma de realización en la cual el bisoprolol que habrá de contener el dispositivo para la administración percutánea está disponible en un nivel del 65% en peso o más durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas, reduce no sólo la irritación de la piel producida por el fármaco -es decir el bisoprolol- sino la irritación física que se habrá de provocar durante la operación de desprendimiento. Por lo tanto, la irritación de la piel al momento del desprendimiento puede suprimirse de manera más eficaz.

La medida para disponer del 65% en peso o más de bisoprolol en el dispositivo para la administración percutánea durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas no tiene limitaciones específicas, y sus ejemplos incluyen un método en el cual se emplea el citado adhesivo acrílico sensible a la presión que no contiene un grupo carboxilo ni un grupo sulfonilo, o el citado adhesivo sensible a la presión a base de caucho, y se incluye un componente

orgánico líquido como el que se describe a continuación en la capa adhesiva sensible a la presión.

Igualmente, en el dispositivo para la administración percutánea de la invención, es preferible que la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol por unidad de área durante un período que va desde el momento inmediatamente después de la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 12 horas es mayor que la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol por unidad de área durante un período que va desde el momento en que se cumplen 12 horas hasta el momento en que transcurren 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel. Dado que la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol por unidad de área es la suma total de la cantidad absoluta de bisoprolol que se ha permeado a través de la piel humana, ésta tiene una estrecha relación con la irritación de la piel. Por lo tanto, la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 12 horas es, con preferencia, de entre 1,2 y 5 veces, y con mayor preferencia de entre 1,5 a 4 veces la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde las 12 horas hasta transcurridas 24 horas desde la aplicación sobre la piel.

A fin de obtener dicha cantidad de liberación acumulada, es necesario controlar estrictamente el dispositivo para la administración percutánea de la invención, de manera tal que la liberación del fármaco desde la capa adhesiva sensible a la presión se reduce con el correr del tiempo. Un método para lograr tal propósito no presenta limitaciones particulares, y sus ejemplos incluyen un método para controlar la capacidad de difusión de bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión. Entre los ejemplos de dicho método se incluyen el agregado de un componente orgánico líquido en la capa adhesiva sensible a la presión.

Es decir, cuando una cantidad adecuada de componente orgánico líquido se agrega a la capa adhesiva sensible a la presión, mejora la capacidad de difusión de bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión, y con ello se puede reducir la concentración de bisoprolol en el adhesivo sensible a la presión dentro de un período de tiempo breve después de empezar la aplicación. Como resultado, se logran la cantidad de liberación acumulada y disponibilidad indicadas previamente.

El componente orgánico líquido no presenta limitaciones en la medida en que se trate de un componente orgánico líquido que se agrega además del bisoprolol -a modo del fármaco- y sea compatible con otros elementos constitutivos de la capa adhesiva sensible a la presión (por ejemplo, el adhesivo sensible a la presión y el promotor de la pegajosidad). Desde el punto de vista de una mayor contribución a la aceleración de absorción de bisoprolol y la mejora de la solubilidad de bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión, favorablemente se utilizan

ésteres alquílicos de ácidos grasos y alcoholes de cadena larga como el componente orgánico líquido. El componente orgánico líquido puede utilizarse solo o combinado con una o más clases de éste.

Los ejemplos del éster alquílico de ácidos grasos incluyen ésteres alquílicos de ácidos grasos compuestos de un ácido graso superior que tiene de 12 a 16 átomos de carbono y, con preferencia, de 12 a 14 átomos de carbono y un alcohol monohídrico inferior que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. El ácido graso superior, con preferencia, es ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14) o ácido palmítico (C16) y, con mayor preferencia, ácido mirístico. Entre los ejemplos del alcohol monohídrico se incluyen alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico y alcohol butílico, prefiriéndose el alcohol isopropílico. En tal sentido, el éster alquílico de ácidos grasos preferido es miristato de isopropilo y, al utilizar este compuesto, se puede lograr en gran medida acelerar la absorción y mejorar tanto la solubilidad del bisoprolol como la disponibilidad del fármaco.

Del mismo modo, los ejemplos de alcohol de cadena larga incluyen alcoholes saturados o insaturados que tienen de 12 a 28 átomos de carbono; y con preferencia 12 a 24 átomos de carbono. En cuanto a la estabilidad en almacenamiento, los alcoholes saturados se utilizan favorablemente como el alcohol de cadena larga. Del mismo modo, los ejemplos del alcohol de cadena larga incluyen alcoholes lineales o ramificados, y estos alcoholes se pueden usar mezclados. Entre los ejemplos del alcohol lineal se incluyen 1-dodecanol, 1-tetradecanol, 1-hexadecanol y alcohol estearílico. Entre ellos, se prefiere el 1-dodecanol dado que tiene una compatibilidad excelente con el poliisobutileno y la estabilidad de bisoprolol. En el caso donde apenas se puede obtener la compatibilidad con el poliisobutileno, se pueden utilizar alcoholes ramificados que tienen de 16 a 28 átomos de carbono y, con preferencia, de 18 a 24 átomos de carbono. Entre sus ejemplos específicos se incluyen 2-hexildecanol, alcohol isoestearílico, 2-octildodecanol y 2-deciltetradecanol. Entre ellos, se prefiere el 2-octildodecanol dado que tiene una compatibilidad excelente con el poliisobutileno y puede mejorar la solubilidad de bisoprolol.

Aún cuando se utilice el éster alquílico de ácidos grasos solo a modo del componente orgánico líquido, se pueden lograr totalmente los efectos indicados. Sin embargo, es preferible el uso de una combinación del éster alquílico de ácidos grasos y el alcohol de cadena larga, dado que no sólo mejoran la permeabilidad y solubilidad del bisoprolol, sino la adherencia a la piel de la capa adhesiva sensible a la presión. Se prefiere que la proporción de mezclado (c/d) del éster alquílico de ácidos grasos (c) respecto del alcohol de cadena larga (d) sea de 1/0 a 1/0,5; con mayor preferencia de 1/0 a 1/0,4; y aún con mayor preferencia de 1/0,05 a 1/0,4 en términos de proporción en peso. Cuando la proporción en la mezcla del alcohol de cadena larga (d) en estas

dos clases de componentes orgánicos líquidos excede del límite superior indicado previamente, dado que la proporción del éster alquílico de ácidos grasos (c) es relativamente reducida, existe la posibilidad de que resulte difícil mantener la aceleración de la absorción en niveles elevados.

Tal como se describió, en muchos casos, el componente orgánico líquido efectivamente actúa como un acelerador de la permeación. En ese caso, aumentando el contenido del componente orgánico líquido, mejora la permeabilidad de la piel. Es decir, al contener una gran cantidad del componente orgánico líquido en la capa adhesiva sensible a la presión, aumenta la permeabilidad a través de la piel, y se revela una composición en la cual se puede controlar fácilmente la permeabilidad de la piel. Por lo tanto, puede decirse que esta composición es una composición ideal del adhesivo sensible a la presión a modo del dispositivo para la administración percutánea. Del mismo modo, al contener el componente orgánico líquido en la capa adhesiva sensible a la presión, es posible impartirle a la capa adhesiva sensible a la presión una adecuada flexibilidad y adherencia a la piel.

Con preferencia, el contenido del componente orgánico líquido es de entre 20 y 40% en peso y, con mayor preferencia, entre 25 y 38% en peso, respecto del peso total de la capa adhesiva sensible a la presión. Cuando el contenido del componente orgánico líquido es menor que el 20% en peso, puede darse el caso de que se genere una efusión del fármaco desde la capa adhesiva sensible a la presión. Como resultado de ello, existe la posibilidad de que se reduzca la adherencia y de que resulte difícil obtener una suficiente permeabilidad a través de la piel. Sumado a ello, cuando el contenido del componente orgánico líquido excede del 40% en peso, puede darse el caso de que se reduzca en gran medida la cohesión de la capa adhesiva sensible a la presión, y existe la posibilidad de que se genere una falla de la cohesión.

En el dispositivo para la administración percutánea de la invención, pueden agregarse otros componentes fuera de los antedichos.

Por ejemplo, a los fines de aumentar la solubilidad del fármaco en la capa adhesiva sensible a la presión para obtener una menor irritación de la piel de manera satisfactoria, una ayuda de disolución compuesta de otro componente orgánico líquido distinto del antedicho se puede mezclar en la capa adhesiva sensible a la presión, según sea necesario. A modo de ayuda de disolución, se pueden utilizar los materiales que resultan excelentes en cuanto a compatibilidad con el adhesivo sensible a la presión, que pueden disolver completamente el fármaco contenido en su interior, que no presentan muchas probabilidades de efusión del bisoprolol desde la capa adhesiva sensible a la presión y que no afectan de manera negativa las característica adhesiva de sensibilidad a la presión y las propiedades de emisión del fármaco. Entre sus ejemplos específicos se encuentran ésteres de un ácido orgánico (por ejemplo, ácidos grasos, como es el caso del ácido oleico, ácido mirístico y ácido cáprico; y ácidos

dicarboxílicos, como es el caso del ácido adípico, ácido sebácico); y un alcohol (por ejemplo, etanol y 2-propanol); alcoholes polihídricos (por ejemplo, glicerina y propilenglicol) y sus di ó tri-ésteres; ésteres de un alcohol polihídrico y un ácido orgánico (por ejemplo, triacetina); y poliéteres (por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol y aceite de ricino polioxietilenado hidrogenado), al igual que el crotamitón.

Del mismo modo, a fin de mejorar la cohesión, se puede incluir un agente de carga conveniente en la capa adhesiva sensible a la presión, si así se considera conveniente. Dicho agente de carga no presenta limitaciones en particular, y entre sus ejemplos se incluyen: partículas finas inorgánicas, tales como sílice, óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, óxido de hierro, hidróxido de aluminio, talco, caolina, bentonita, sulfato de bario y carbonato de calcio; partículas finas orgánicas, tales como lactosa, negro de carbono, polivinilpirrolidona, poliésteres, poliolefinas, poliuretanos, poliamidas, celulosas y resinas acrílicas; y fibras, tales como, poliésteres, poliolefinas, poliuretanos, poliamidas, celulosas, resinas de acrílico y vidrio.

Del mismo modo, en el caso de mejorar la fuerza de adherencia a la piel, la pegajosidad y la flexibilidad, si se considera oportuno, al incluir un ablandador conveniente en la capa adhesiva sensible a la presión, es posible impartirle a la capa adhesiva sensible a la presión una adecuada fuerza de adherencia o pegajosidad. Dicho ablandador no presenta limitaciones específicas, y sus ejemplos incluyen: gomas líquidas, tal como polibuteno líquido y poliisopreno líquido; y componentes orgánicos líquidos, tales como hidrocarburos líquidos (por ejemplo parafina líquida, escualano y escualeno). Además, si resulta conveniente, la adherencia a la piel puede reforzarse aplicando una cinta protectora o similar, para cubrir una parte o todo el dispositivo para la administración percutánea de la invención, con lo cual se refuerza la adherencia a la piel.

En la invención, en caso de utilizar el primer poliisobutileno en la capa adhesiva sensible a la presión, puede incluirse una gran cantidad del componente orgánico líquido, obteniéndose un buen efecto acelerador de la absorción y un efecto mejorador de la solubilidad del fármaco gracias a la presencia del componente orgánico líquido. Según lo dicho, es posible proporcionar un dispositivo para la administración percutánea que evite que se reduzca la cohesión y que esté libre de la transferencia de adhesivo, entre otros objetivos. Igualmente, con respecto al promotor de la pegajosidad, si se utiliza un promotor de la pegajosidad que tenga un punto de reblandecimiento dentro del rango de temperatura citado, es posible lograr no sólo una mejora de la cohesión, sino una mejor adherencia a la piel al mismo tiempo. El espesor de la capa adhesiva sensible a la presión usualmente es de entre 30 y 300 μm , y con preferencia de entre 60 y 250 μm .

Si bien la capa de refuerzo no presenta limitaciones en particular, se prefieren aquellas que sean sustancialmente impermeables al fármaco y demás, es decir aquellas que en las que no se producirá una reducción del contenido debido a que el bisoprolol -a modo del componente activo y aditivos y lo similar en la capa adhesiva sensible a la presión- la atraviese y se salga por su superficie posterior. Como capa de refuerzo se pueden utilizar, por ejemplo, homopelículas fabricadas con poliéster, poliamida, cloruro de polivinilideno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, resina de ionómeros, lámina de metal y demás similares, o bien una película laminada de éstos. Sobre todo, a los fines de que la adherencia (propiedades de anclaje) entre la capa de refuerzo y la capa adhesiva sensible a la presión sea satisfactoria, se prefiere que la capa de refuerzo se conforme a modo de una película laminada de una película plástica no-porosa y una película porosa fabricada con los materiales indicados. En ese caso, es aconsejable que la capa adhesiva sensible a la presión se conforme sobre el lado poroso de la película.

A modo de dicha película porosa, se pueden emplear aquellas capaces de mejorar las propiedades de anclaje con las capas adhesivas sensibles a la presión. Entre sus ejemplos se pueden citar papel, tela tejida, tela no-tejida, paño tejido y láminas que hayan sido sometidas al tratamiento de perforación por medios mecánicos. Entre ellos, y considerando las propiedades de manipuleo, se prefieren especialmente las telas tejidas y las telas no-tejidas. A modo de la película porosa, se emplea aquella que tenga un espesor dentro del rango de 10 a 200 μm en virtud de la mejora de las propiedades de anclaje, la flexibilidad de todo el dispositivo para la administración percutánea, facilidad de aplicación y otras características. En caso de que el dispositivo para la administración percutánea sea delgado, tal como del tipo de yeso y de cinta adhesiva sensible a la presión, se emplean aquellas cuyo espesor oscila entre 10 y 100 μm .

Además, cuando se emplea tela tejida o tela no-tejida como película porosa, el peso de base se establece, con preferencia, en el orden de 5 a 30 g/m^2 ; y con mayor preferencia de 6 a 15 g/m^2 . El ejemplo de capa de refuerzo más conveniente, es una película laminada que se elabora a partir de una película de poliéster (con preferencia, se trata de una película de tereftalato de polietileno), que tiene un espesor de entre 1,5 y 6 μm y una tela no-tejida elaborada a base de poliéster (con preferencia, una película de tereftalato de polietileno), que se encuentra en el orden de entre 6 y 15 g/m^2 .

En el dispositivo para la administración percutánea de la invención, a los fines de proteger la superficie adhesiva sensible a la presión de la capa adhesiva sensible a la presión hasta el momento de uso, es conveniente que el protector desprendible esté laminado sobre la superficie adhesiva sensible a la presión. Si bien no existe ninguna limitación en particular para el protector desprendible en la medida en que pueda someterse a un tratamiento para

desprendimiento y garantice una fuerza de desprendimiento suficientemente suave; los ejemplos de protectores desprendibles incluyen películas tales como poliésteres, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno y tereftalato de polietileno; papeles, tales como papel de alta calidad o papel glassine (papel resistente a las grasas); o películas de poliolefina laminadas con papel de alta calidad o papel glassine, cuyo tratamiento para desprendimiento se realiza mediante la aplicación de resina de silicona o fluororesina sobre la superficie de contacto con la capa adhesiva sensible a la presión. El espesor del protector desprendible es, con preferencia, de entre 10 y 200 μm ; y con mayor preferencia de entre 25 y 100 μm .

Como protector desprendible se prefiere uno elaborado en poliéster (especialmente tereftalato de polietileno), debido a las propiedades de barrera, costos y otras razones. Del mismo modo, en ese caso, se prefiere uno que tenga un espesor de entre 25 y 100 μm en virtud de las propiedades de manipuleo.

La forma del dispositivo para la administración percutánea de la invención no presenta limitaciones específicas, y sus ejemplos incluyen una forma de cinta y una forma de lámina.

El dispositivo para la administración percutánea de la invención puede fabricarse, por ejemplo, si se realiza lo siguiente: disolver una composición adhesiva sensible a la presión que contiene un adhesivo sensible a la presión, bisoprolol, y, opcionalmente, un promotor de la pegajosidad y un componente orgánico líquido en un solvente adecuado, tal como tolueno; aplicar la solución obtenida como recubrimiento sobre un protector desprendible; secarla para formar una capa adhesiva sensible a la presión y luego laminar una capa de refuerzo sobre la capa adhesiva sensible a la presión. Además, el dispositivo para la administración percutánea de la invención puede fabricarse, por ejemplo, si se utiliza la solución adhesiva sensible a la presión indicada para recubrir directamente la capa de refuerzo y se la seca, con lo cual se forma una capa adhesiva sensible a la presión sobre la capa de refuerzo. En esta operación, cuando la capa adhesiva sensible a la presión se forma al aplicar una capa abundante de solución adhesiva sensible a la presión de una vez, se dificulta el secado en forma pareja en algunos casos, por eso, es correcto repetir la operación de aplicación dos o más veces para proporcionar una capa adhesiva sensible a la presión con el espesor suficiente.

Se prefiere que el dispositivo para la administración percutánea se conserve o transporte en un envase sellado que se abre justo antes del uso. Se puede envasar, por ejemplo, una única lámina de dispositivo para la administración percutánea o varias láminas de dispositivos para la administración percutánea apiladas con un material de envase y luego termosellar en forma ceñida la periferia para cerrarlo. El material de envase incluye, por ejemplo, un material que forma una capa o que forma una película, pero no existen limitaciones específicas. En este caso, es conveniente un material que permite el termosellado en razón de la facilidad de

envasado o hermeticidad. Dicho material de envase incluye, preferente y específicamente, aquellos que utilizan una lámina plástica termosellable, tal como polietileno, resina de ionómero, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero del tipo poliacrilonitrilo, copolímero del tipo alcohol polivinílico y demás similares. En particular, a fin de evitar la contaminación u oxidación del ingrediente activo bisoprolol contenido en el dispositivo para la administración percutánea por el contacto con el aire del ambiente, es preferible utilizar una película laminada impermeable a los gases, tal como una película de poliéster o lámina de metal. El material de empaque que se utiliza tiene un espesor de entre 10 y 200 μm . Se prefiere en mayor medida utilizar una fuerte barrera de copolímero de tipo poliacrilonitrilo como material protector en la capa más interna del material de envase citado previamente. Además, es adecuado concebir una forma de envasado que incluya el repujado del material de envase, el procesamiento del borde seco (lo que agranda ligeramente la parte del protector citado respecto del dispositivo para la administración percutánea) o el procesamiento de moldeo de un blister (que deja una pequeña área de contacto), dado que se teme que el manipuleo del envase, como cuando se saca el producto del envase, empeore cuando se produce un escape del ingrediente adhesivo sensible a la presión desde el lado del dispositivo para la administración percutánea.

El dispositivo para la administración percutánea de la invención puede sacarse del envase, por ejemplo, si se rasga el envase, justo antes del uso, se desprende el protector desprendible y la superficie adhesiva sensible a la presión que queda expuesta se aplica sobre la piel.

Las indicaciones de uso referidas al dispositivo para la administración percutánea de la invención varían según la edad, el peso, el estado general y otros parámetros del paciente.

En la invención, el área del dispositivo para la administración percutánea puede considerarse a los fines de lograr administrar una cantidad eficaz de bisoprolol mientras se aplica el valor máximo indicado de la tasa de permeación a través de la piel humana de bisoprolol. El área del dispositivo para la administración percutánea es, con preferencia, de entre 15 y 50 cm^2 ; con mayor preferencia de entre 18 y 48 cm^2 ; y aún con mayor preferencia de entre 20 y 45 cm^2 . Cuando el área del dispositivo para la administración percutánea es de menos de 15 cm^2 , existe la posibilidad de que sea difícil administrar una cantidad eficaz de bisoprolol mientras se evita la irritación de la piel, considerando que si tiene más de 50 cm^2 , existe la posibilidad de que se dificulte la tarea de aplicación y de que el paciente se tense durante la aplicación. En el caso en que se requieren sólidas propiedades medicinales, se pueden aplicar dos o más láminas del dispositivo para la administración percutánea al mismo tiempo.

Si bien no existen limitaciones específicas en cuanto a la frecuencia de administración, es preferible que el dispositivo para la administración percutánea se aplique a la piel aproximadamente una vez por día o cada dos días. Se prefiere en mayor grado que el dispositivo para la administración percutánea se aplique una vez por día dado que la presión sanguínea puede controlarse según el ciclo de vida humana.

Igualmente, la invención se refiere a un método de utilizar un dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol que comprende una capa de refuerzo que tiene sobre una de sus superficies una capa adhesiva sensible a la presión que contiene bisoprolol, donde el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos; y la tasa de liberación de bisoprolol una vez transcurrido el lapso de 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel es de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos. Las medidas técnicas con respecto al dispositivo descrito más arriba también pueden aplicarse a este método.

Ejemplos

A continuación se describe la invención específicamente con referencia a los siguientes Ejemplos, pero no debe interpretarse que se encuentra limitada a ellos. En los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas.

BSP: bisoprolol

PIB1: poliisobutileno que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 4.000.000

PIB2: poliisobutileno que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 55.000

TF1: promotor de la pegajosidad, resina a base de terpeno hidrogenado; punto de reblandecimiento: 150°C

TF2: promotor de la pegajosidad, resina a base de hidrocarburos saturados y alicíclicos; punto de reblandecimiento: 125°C

IPM: miristato de isopropilo

ODO: 2-octildodecanol

Ejemplos 1 a 2

Una solución viscosa en tolueno de una composición adhesiva sensible a la presión se elaboró según las proporciones que se muestran en la Tabla 1; y se aplicó la solución obtenida como recubrimiento, con un espesor de $80 \mu\text{m}$ después del secado, sobre un protector elaborado

con tereftalato de polietileno (PET) (espesor: 75 μm), al cual se aplicó un tratamiento para desprendimiento de silicona; esto se secó a 100°C durante 5 minutos en una secadora del tipo de circulación de aire caliente, con lo cual se formó una capa adhesiva sensible a la presión. Esta capa adhesiva sensible a la presión se adhirió a una película de PET de 12 μm de espesor o una película laminada compuesta de una película PET de 2 μm de espesor y una tela no-tejida de PET de 12 g/m² sobre el lado de la tela no tejida, con lo cual se obtuvo un laminado en forma de lámina. El protector de PET fabricado con este laminado se desprendió, y varias capas de la capa adhesiva sensible a la presión con la misma composición y el mismo espesor que se indicaron previamente se laminaron sobre la superficie adhesiva sensible a la presión expuesta, con lo cual se obtuvo un dispositivo para la administración percutánea provisto de una capa adhesiva sensible a la presión que tenía un espesor como el que se muestra en la Tabla 1. El nivel de inclusión de cada uno de los componentes señalados en la Tabla 1 es una proporción (% en peso) respecto del peso total de la composición adhesiva sensible a la presión.

Ejemplo 3 y Ejemplos Comparativos 1 a 3

En una atmósfera de gas inerte, 70 partes en peso de 2-etilhexil acrilato, 20 partes en peso de 2-metoxietil acrilato, 10 partes en peso de 2-hidroxietil acrilato y 0,2 partes en peso de azobisisobutironitrilo se sometieron a polimerización en solución en acetato de etilo a una temperatura de 60°C, para proporcionar una solución de adhesivo acrílico sensible a la presión. Este adhesivo acrílico sensible a la presión, miristato de isopropilo y bisoprolol se mezclaron de manera homogénea y se agitaron dentro de un recipiente en las proporciones indicadas en la Tabla 1; a ello se agregó 0,6% en peso (respecto de los sólidos del adhesivo sensible a la presión) de acetoacetato de etilo y diisopropilato de aluminio, y se ajustó la viscosidad con acetato de etilo. La solución obtenida se aplicó como recubrimiento, en un espesor después del secado tal como se indica en la Tabla 1, sobre un protector elaborado con tereftalato de polietileno (PET) (espesor: 75 μm) al cual se había aplicado un tratamiento desprendible de silicona, esto se secó a 100°C durante 5 minutos en una secadora del tipo de circulación de aire caliente, con lo cual se formó una capa adhesiva sensible a la presión. Esta capa adhesiva sensible a la presión se adhirió a una película de PET de 12 μm de espesor o una película laminada compuesta de una película PET de 2 μm de espesor y una tela no tejida PET de 12 g/m² sobre el lado de la tela no tejida, a lo cual le siguió el tratamiento térmico a 70°C durante 48 horas para obtener un dispositivo para la administración percutánea en forma de lámina.

Tabla 1

	BSP	Adhesivo acrílico sensible a la presión	Poliisobutileno		Promotor de la pegajosidad	Éster de ácidos grasos	Alcohol de cadena larga	Espesor de la capa adhesiva sensible a la presión (μm)	Contenido de BSP (mg/cm²)
			Primero	Segundo					
Ejemplo 1	2		PIB1 18	PIB2 22	TF1 30	IPM 23	ODO 5	160	0,32
Ejemplo 2	1.4		PIB1 18	PIB2 20.6	TF2 30	IPM 30	- -	160	0,22
Ejemplo 3	5	55	- -	- -	- -	IPM 40	- -	80	0,4
Ejemplo Comparativo 1	10	50	- -	- -	- -	IPM 40	- -	80	0,8
Ejemplo Comparativo 2	10	50	- -	- -	- -	IPM 40	- -	40	0,4
Ejemplo Comparativo 3	10	80	- -	- -	- -	IPM 10	- -	150	1,5

La permeabilidad de la piel retirada del lomo de un ratón sin pelo se testeó utilizando el dispositivo para la administración percutánea obtenido en cada uno de los Ejemplos y de los Ejemplos Comparativos (capa de refuerzo: una película laminada de película PET de 2 μm de espesor y una tela no-tejida de PET de 12 g/m^2); y se calculó la permeabilidad del bisoprolol a través de la piel humana. Los resultados del cálculo se muestran en la Tabla 2. Al mismo tiempo, la Figura 2 muestra la tasa de liberación (tasa de permeación a través de la piel humana) de bisoprolol desde el dispositivo para la administración percutánea que se obtiene en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos; en la Figura 3 se muestra una cantidad de liberación acumulada (cantidad de permeación a través de la piel humana acumulada) de bisoprolol.

Método de prueba

Cada uno de los dispositivos para la administración percutánea citados previamente se cortó en forma circular con un diámetro de 16 mm, se aplicó sobre una capa callosa retirada del lomo de un ratón sin pelo (piel intacta), y el lado del corium se acomodó en una célula de difusión tipo Franz, y se sometió a ensayo con el empleo de solución salina fisiológica amortiguada con fosfato (a pH 7,4), a modo de solución receptora, a 32°C. La solución receptora se muestreó a determinados intervalos, y su contenido de bisoprolol en la solución de muestra se determinó cuantitativamente por HPLC. Se realizó el mismo test con respecto a piel que se desprendió de una capa callosa retirada del lomo de un ratón sin pelo utilizando una cinta adhesiva de celofán (piel desnuda). Igualmente, se llevó a cabo una prueba de elusión de agua a 32°C con respecto a cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, y se calculó un coeficiente de difusión de bisoprolol en la capa adhesiva sensible a la presión, a partir del nivel de elusión de bisoprolol del dispositivo para la administración percutánea según la ecuación de Higuchi. Se calculó la permeabilidad a través de la piel humana con un modelo predictivo de la absorción percutánea (edición profesional de SKIN-CAD TM, versión 5.0.1, comercializado por i-Hive Communication Inc.), según los resultados experimentales indicados previamente y los parámetros que se establecen a continuación.

Parámetros

- Espesor de la capa callosa de la piel del lomo de un ratón sin pelo: 10 μm
- Espesor total de la piel del lomo de un ratón sin pelo: Valor medido
- Espesor de la capa callosa de la piel humana: 20 μm
- Espesor total de la piel humana: 500 μm

Tabla 2

	Tiempo con la tasa máxima de permeación a través de la piel (horas)	Tasa de permeación a través de la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$)		Relación del nivel de permeación acumulada	Disponibilidad del fármaco (%)	Curva de reducción de la tasa de liberación
		Valor máximo	24 horas	(0 a 12 horas) / (12 a 24 horas)		
Ejemplo 1	2,0	13,7	5,2	1,6	67	0,39
Ejemplo 2	1,9	13,8	3,2	2,1	82	0,48
Ejemplo 3	2,2	18,4	6,5	1,6	69	0,55
Ejemplo Comparativo 1	2,6	36,7	13,0	2,7	69	1,11
Ejemplo Comparativo 2	2,2	32,0	4,4	2,7	89	1,27
Ejemplo Comparativo 3	10,9	20,6	17,9	0,7	27	0,21

Se advirtió que la tasa de liberación de bisoprolol se reduce levemente después de haber alcanzado el valor máximo en los Ejemplos, mientras que la tasa de liberación de bisoprolol se redujo abruptamente en los Ejemplos Comparativos 1 y 2. Por otro lado, en el Ejemplo Comparativo 3, si bien la tasa de liberación de bisoprolol se reduce levemente después de haber alcanzado el valor máximo, el valor al momento de cumplirse el lapso de 24 horas es alto (ver la Figura 2). A la luz de lo antedicho, en los Ejemplos, se elimina la gran fluctuación de la tasa de liberación de bisoprolol, con lo cual se estabiliza la concentración de bisoprolol y, por lo tanto, es conveniente administrar de manera continua una cantidad con eficacia terapéutica o preventiva de bisoprolol a un organismo vivo.

Además, en los Ejemplos, el nivel de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente después de la aplicación sobre la piel hasta que transcurre un lapso de 12 horas es mayor que la cantidad de administración acumulada de bisoprolol durante un período que va desde el momento en que se cumplen 12 horas hasta el momento en que transcurren 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel. Igualmente, cabe destacar que en todos los Ejemplos, la disponibilidad de bisoprolol fue del 65% o más.

Se llevó a cabo un test de irritación de la piel de conejos ($n = 3$) utilizando los dispositivos para la administración percutánea obtenidos en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos (capa de refuerzo: una película de PET con un espesor de 12 μm). Se preparó una cinta placebo correspondiente a cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos en un tamaño de muestra que tenía un diámetro de 16 mm, de la misma manera que en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, y se aplicó en posición adyacente al dispositivo de administración percutánea de cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos. Cada una de ellas se aplicó sobre una piel sana durante 24 horas según el puntaje que se indica seguidamente, y se comparó el cambio de enrojecimiento con el correr del tiempo durante la aplicación con la cinta placebo. En la Tabla 3 se muestran los valores promedio de los resultados de las pruebas.

Puntaje

- 0: el enrojecimiento fue igual al obtenido con la cinta placebo.
- 1: se observó un ligero enrojecimiento en comparación con la cinta placebo.
- 2: se observó un moderado enrojecimiento en comparación con la cinta placebo.
- 3: se observó un marcado enrojecimiento en comparación con la cinta placebo.
- 4: se observó un enrojecimiento de mediana envergadura en comparación con la

cinta placebo.

5: se observó un fuerte enrojecimiento en comparación con la cinta placebo.

Tabla 3

Tiempo de aplicación	0 horas	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	9 horas	12 horas	24 horas
Ejemplo 1	0,0	0,3	1,3	2,0	1,7	0,3	0,0	0,0	0,0
Ejemplo 2	0,0	1,0	1,7	2,0	1,3	0,7	0,0	0,0	0,0
Ejemplo 3	0,0	0,7	1,7	2,0	1,7	0,7	0,0	0,0	0,0
Ejemplo Comparativo 1	0,0	1,0	1,3	2,7	2,3	2,0	1,3	1,0	0,3
Ejemplo Comparativo 2	0,0	1,0	1,7	2,3	1,7	1,0	1,0	0,7	0,3
Ejemplo Comparativo 3	0,0	0,3	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

En todos los dispositivos para la administración percutánea de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, se observó enrojecimiento desde el comienzo de la aplicación. Sin embargo, en los Ejemplos, el enrojecimiento desapareció a partir de las 9 horas posteriores a la aplicación sobre la piel y fue sustancialmente del mismo grado que al inicio de la aplicación. En los Ejemplos Comparativos se observó enrojecimiento incluso una vez transcurrido un lapso de 24 horas posteriores a la aplicación.

A la luz de lo antedicho, en los dispositivos para la administración percutánea de los Ejemplos se observó una tendencia a que la irritación de la piel se redujera rápidamente hasta cumplir un lapso de 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel.

Si bien se describió detalladamente la invención y con referencia a sus formas de realización específicas, los expertos en el arte podrán apreciar que se pueden introducir varios cambios y modificaciones sin alejarse de su alcance y espíritu.

La presente solicitud tiene como base la solicitud de patente japonesa número 2007-059279, depositada el 8 de marzo de 2007, cuyos contenidos se incorporan a la presente por referencia.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

Según la presente invención, es posible proporcionar un dispositivo para la

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la administración percutánea de bisoprolol, que comprende:
una capa de refuerzo; y
una capa adhesiva sensible a la presión que contiene bisoprolol, que está laminada sobre una superficie de la capa de refuerzo,
donde un valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 24 horas es de $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos; y
donde la tasa de liberación de bisoprolol en el momento de cumplirse las 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel es de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$ o menos.
2. El dispositivo para la administración percutánea según la reivindicación 1, donde un valor absoluto de la curva de reducción de la tasa de liberación de bisoprolol es de 1,25 o menos.
3. El dispositivo para la administración percutánea según la reivindicación 1 ó 2, donde el valor máximo de la tasa de liberación de bisoprolol se obtiene de una vez durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 6 horas.
4. El dispositivo para la administración percutánea según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la disponibilidad de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 24 horas es del 65% en peso, o más.
5. El dispositivo para la administración percutánea según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde el momento inmediatamente posterior a la aplicación sobre la piel hasta transcurrido un lapso de 12 horas es mayor que la cantidad de liberación acumulada de bisoprolol durante un período que va desde las 12 horas hasta las 24 horas posteriores a la aplicación sobre la piel.

FIGURA 1

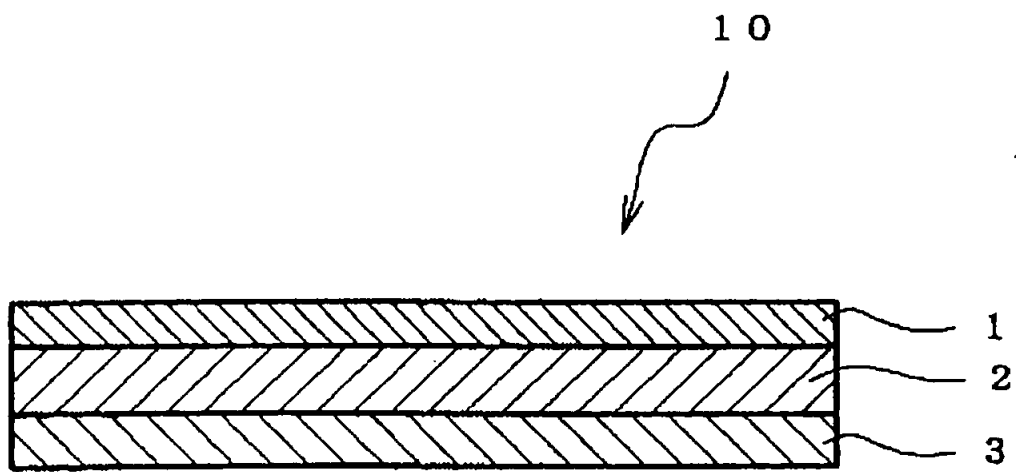


FIGURA 2

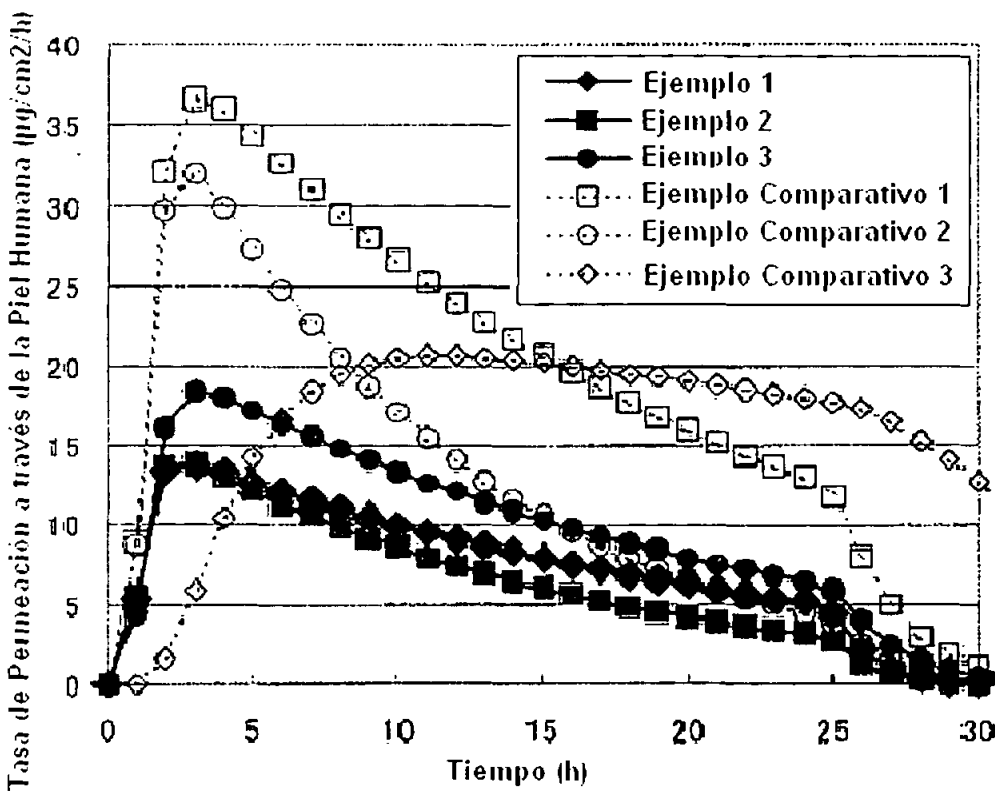
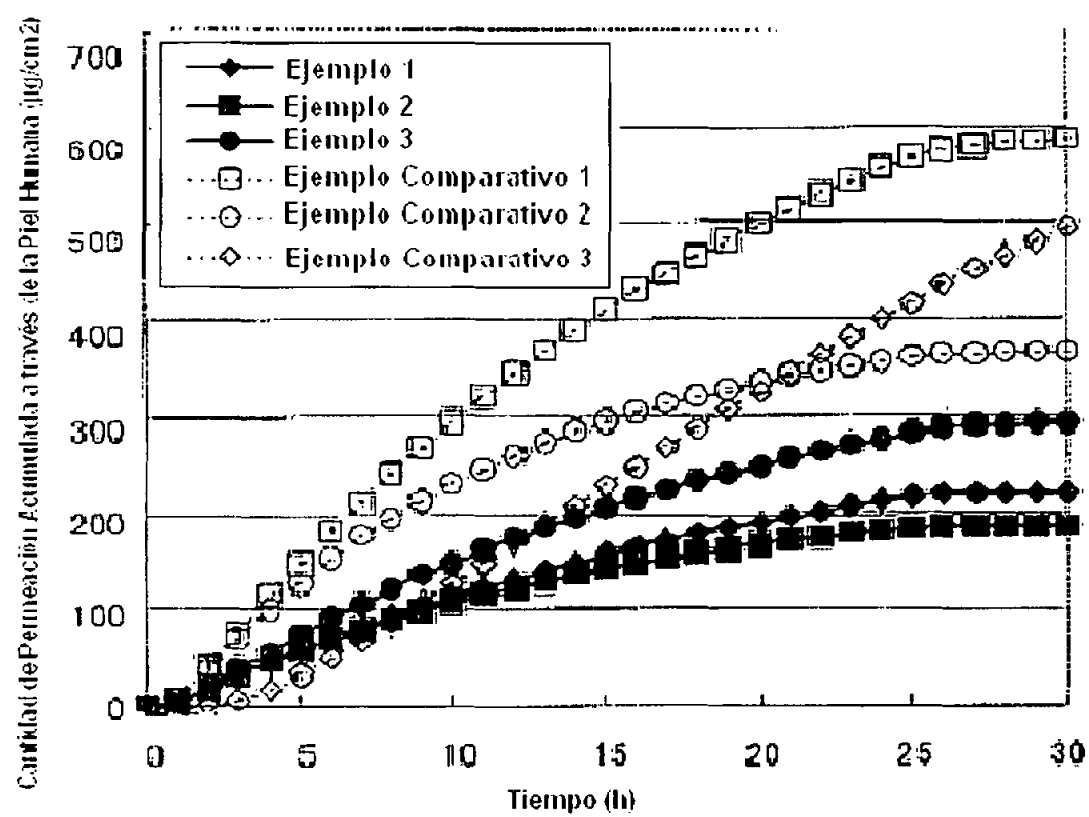


FIGURA 3



特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS 0350
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	P06446800
I	発明の名称	ビソプロロール経皮投与デバイス
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	日東電工株式会社
II-4en	Name:	NITTO DENKO CORPORATION
II-5ja	あて名	5678680 日本国
II-5en	Address:	大阪府茨木市下穂積 1 丁目 1 番 2 号 1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 5678680 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
II-11	出願人登録番号	000003964

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-1	その他の出願人又は発明者	出願人である (applicant only) 米国を除く全ての指定国 (all designated States except US) トーアエイヨー株式会社 TOA EIYO LTD. 1040031 日本国 東京都中央区京橋3丁目1番2号 1-2, Kyobashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040031 Japan 日本国 JP 日本国 JP 000109831
III-1-1	この欄に記載した者は	
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	名称	
III-1-4en	Name:	
III-1-5ja	あて名	
III-1-5en	Address:	
III-1-6	国籍(国名)	
III-1-7	住所(国名)	
III-1-11	出願人登録番号	
III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja	氏名(姓名)	
III-2-4en	Name (LAST, First):	
III-2-5ja	あて名	
III-2-5en	Address:	
III-2-6	国籍(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 松岡 賢介 MATSUOKA Kensuke
III-2-7	住所(国名)	
III-3	その他の出願人又は発明者	
III-3-1	この欄に記載した者は	
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	
III-3-4en	Name (LAST, First):	
III-3-5ja	あて名	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 岡田 勝博 OKADA Katsuhiro
III-3-5en	Address:	
III-3-6	国籍(国名)	
III-3-7	住所(国名)	
III-4	その他の出願人又は発明者	
III-4-1	この欄に記載した者は	
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4ja	氏名(姓名)	
III-4-4en	Name (LAST, First):	
III-4-5ja	あて名	
III-4-5en	Address:	
III-4-6	国籍(国名)	
III-4-7	住所(国名)	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-5 III-5-1 III-5-2 III-5-4ja III-5-4en III-5-5ja III-5-5en III-5-6 III-5-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 南 邦弘 MINAMI Kunihiro
III-6 III-6-1 III-6-2 III-6-4ja III-6-4en III-6-5ja III-6-5en III-6-6 III-6-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 湯浅 修一郎 YUASA Shuichiro
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja IV-1-2en IV-1-3 IV-1-4 IV-1-6	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動する。 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address: 電話番号 ファクシミリ番号 代理人登録番号	代理人 (agent) 小栗 昌平 OGURI Shohei 1050003 日本国 東京都港区西新橋一丁目7番13号 栄光特許事務所 Eikoh Patent Firm, 7-13, Nishi-Shimbashi 1-chome , Minato-ku, Tokyo 1050003 Japan 03-6203-9500 03-6203-9607 100105647
IV-2 IV-2-1ja IV-2-1en	その他の代理人 氏名 Name(s)	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with the same address as first named agent) 本多 弘徳(100105474); 市川 利光(100108589) HONDA Hironori(100105474); ICHIKAWA Toshimitsu(100108589)

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

V	国の指定		
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。		
V-2	V-2欄は、国際出願が出願時に特定の国における先の国内出願を優先権主張の基礎とする場合に、この先の国内出願の効果が国内法令に基づいて消滅することを避けることを目的として、当該国の指定を除外する(取消し不可)ためにのみ使用される。これらの国々における国内法令の関連規定による法的効果については「PCT出願人の手引き」第1巻Aの附属書B1を参照。	JP	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	出願日	2007年 03月 08日 (08.03.2007)	
VI-1-2	出願番号	2007-059279	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	—	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	—	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	—	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	—	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	—	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	5	✓
IX-2	明細書	25	✓
IX-3	請求の範囲	1	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	2	✓
IX-7	合計	34	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	—	✓
IX-17	PCT-SAFE 電子出願	—	—
IX-19	要約書とともに提示する図の番号	1	
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100105647/	
X-1-1	氏名(姓名)	小栗 昌平	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類 の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類 を補完する書類又は図面であつ てその後期間内に提出されたも のの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づ く必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際 調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年9月12日 (12.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/108424 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/138 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

〒5678680 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 Osaka (JP). トーアエイヨー株式会社 (TOA EIYO LTD.) [JP/JP]; 〒1040031 東京都中央区京橋3丁目1番2号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/054022

(22) 国際出願日:

2008年3月6日 (06.03.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-059279 2007年3月8日 (08.03.2007) JP

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩男 美宏 (IWAO, Yoshihiro). 松岡 賢介 (MATSUOKA, Kensuke). 岡田 勝博 (OKADA, Katsuhiko). 南 邦弘 (MINAMI, Kunihiro). 湯浅 修一朗 (YUASA, Shuichiro).

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外 (OGURI, Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目7番13号 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日東電工株式会社 (NITTO DENKO CORPORATION) [JP/JP];

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN,

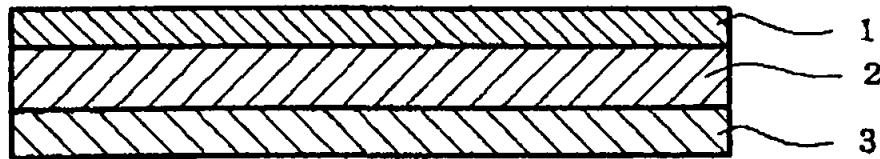
[続葉有]

(54) Title: DEVICE FOR THE TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF BISOPROLOL

(54) 発明の名称: ビソプロロール経皮投与デバイス

[図1]

10



(57) Abstract: A device for the administration of bisoprolol having a support; and a pressure-sensitive adhesive layer containing bisoprolol which is layered on one face of the support; wherein the maximum speed of releasing bisoprolol within 24 hours immediately after the application to the skin is $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ or less and the speed of releasing bisoprolol at the point 24 hours after the application to the skin is $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ or less. This transdermal administration device shows a relieved skin irritation at the application and, in particular, at the peeling and enables the continuous administration of a therapeutically or preventively effective amount of bisoprolol to the living body.

(57) 要約: 本発明は、支持体と; 支持体の片面に積層された、ビソプロロールを含有する粘着剤層と; を備えるビソプロロール経皮投与デバイスであって、皮膚貼付直後から24時間経過までの、ビソプロロール放出速度の最大値が $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以下であり、かつ皮膚貼付後24時間経過時における、ビソプロロール放出速度が $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 以下である、ビソプロロール経皮投与デバイスに関する。本発明の経皮投与デバイスは、貼付時、特に剥離時の皮膚刺激が低減されており、治療又は予防に有効な量のビソプロロールを生体内へ持続的に投与可能である。

WO 2008/108424 A1



KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/054022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/138(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)n, A61K47/14(2006.01)n, A61K47/32(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/138, A61K9/70, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P25/02, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/32

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/080199 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.),	1-5
Y	03 August, 2006 (03.08.06), Par. Nos. [0008], [0012], [0013], [0015], [0045]; Fig. 6 (Family: none)	1-5
Y	JP. 2003-313122 A (Nitto Denko Corp.), 06 November, 2003 (06.11.03), Claims; Par. No. [0005] (Family: none)	1-5
P, X	WO 2007/069661 A1 (Nitto Denko Corp.), 21 June, 2007 (21.06.07), Examples (Family: none)	1-5

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

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 April, 2008 (08.04.08)

Date of mailing of the international search report
15 April, 2008 (15.04.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/054022

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/029781 A1 (Nitto Denko Corp.), 15 March, 2007 (15.03.07), Examples & JP 2007-99759 A	1-5
A	WO 2005/011662 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 10 February, 2005 (10.02.05), & US 2006/0240086 A1 & EP 1652508 A1	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/054022

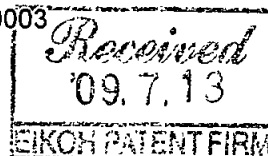
<Claim 2>

Although "a decreasing gradient" appears concerning the speed of releasing bisoprolol in claim 2, its meaning cannot be clearly understood, i.e., factors expressed in what units in practice are employed as the horizontal axis and the longitudinal axis in determining the gradient.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OGURI, Shohei
Eikoh Patent Firm, 7-13
Nishi-Shimbashi 1-chome
Minato-ku, Tokyo 1050003
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 25 June 2009 (25.06.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P06446800	
International application No. PCT/JP2008/054022	International filing date (day/month/year) 06 March 2008 (06.03.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address TOA EIYO LTD. 1-2, Kyobashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040031 Japan		State of Nationality JP	State of Residence JP
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address TOA EIYO LTD. 10-6, Hatchobori 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040032 Japan		State of Nationality JP	State of Residence JP
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Barras Alexandra e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	--

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

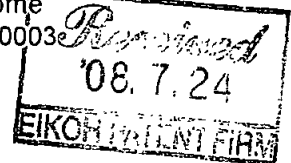
1/D3Q5DF4M0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OGURI, Shohei
Eikoh Patent Firm, 7-13
Nishi-Shimbashi 1-chome
Minato-ku, Tokyo 1050003
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 08 July 2008 (08.07.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION		
Applicant's or agent's file reference P06446800			
International application No. PCT/JP2008/054022	International filing date (day/month/year) 06 March 2008 (06.03.2008)		
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 08 March 2007 (08.03.2007)		
Applicant NITTO DENKO CORPORATION et al			

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
08 March 2007 (08.03.2007)	2007-059279	JP	26 June 2008 (26.06.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

e-mail PT07.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 82 70

特許協力条約

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

期限：7月8日

Received
8.4.16
INTECH FIRM

出願人又は代理人 の書類記号 P06446800	今後の手続きについては、様式PCT/ISA/220 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 2008/054022	国際出願日 (日.月.年) 06.03.2008	優先日 (日.月.年) 08.03.2007
出願人(氏名又は名称) 日東電工株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語に関し、この国際調査は以下のものに基づき行った。

☒ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、
この国際出願の翻訳文(PCT規則12.3(a)及び23.1(b))

b. ☐ この国際調査報告は、PCT規則91の規定により国際調査機関が認めた又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した(PCT規則43.6の2(a))。

c. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる(第I欄参照)。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第II欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第III欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第IV欄に示されているように、法施行規則第47条第1項(PCT規則38.2)の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 図面に関して

a. 要約書とともに公表される図は、

第 1 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ 出願人は図を示さなかったので、国際調査機関が選択した。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表しているので、国際調査機関が選択した。

b. ☐ 要約とともに公表される図はない。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/138(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)n, A61K47/14(2006.01)n, A61K47/32(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/138, A61K9/70, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P25/02, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2006/080199 A1 (久光製薬株式会社) 2006.08.03, [0008], [0012], [0013], [0015], [0045], [図 6]	1-5
Y	(ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2003-313122 A (日東電工株式会社) 2003.11.06, 【特許請求の範囲】、【0005】 (ファミリーなし)	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.04.2008

国際調査報告の発送日

15.04.2008

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安居 拓哉

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3437

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 2007/069661 A1 (日東電工株式会社) 2007.06.21, 実施例 (ファミリーなし)	1-5
P, X	WO 2007/029781 A1 (日東電工株式会社) 2007.03.15, 実施例 & JP 2007-99759 A	1-5
A	WO 2005/011662 A1 (久光製薬株式会社) 2005.02.10, & US 2006/0240086 A1 & EP 1652508 A1	1-5

<請求の範囲 2 について>

請求の範囲 2 にはビソプロロール放出速度に関して「減少傾き」という記載があるが、具体的にどのような単位を有する要素を横軸・縦軸とした際の傾きを指すものであるのかが明確に把握できない。

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

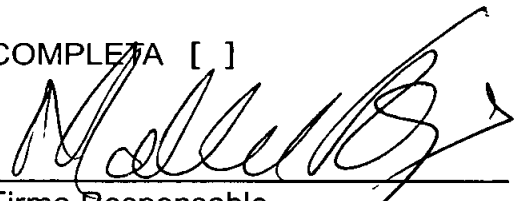
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 87

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NITTO DENKO CORPORATION
TOA EIYO LTD

REFERENCIA	Radicación No.	9 95795
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/054022
	Fecha inicio fase nacional	08/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9054
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 OCT. 2009

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

adpall