

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

42 89
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00059172 00010001 Folios: 8
Fecha (AMD): 2004-10-19 17:01:33
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-PHARMACIA ITALIA S.P.A.-Expediente número 00-059.172.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un **cambio** de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia, domiciliada en Milán, Italia.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDA)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. Anexo al presente acompaño fotocopia:

- (a) Documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de la sociedad **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia, domiciliada en Milán, Italia;

98
90

(b) Certificación Notarial expedida el 3 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial No. 2004-09-09-458 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 260571 de 10 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **02-100.806**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDAS R.
T.P. 53.215

Apostille

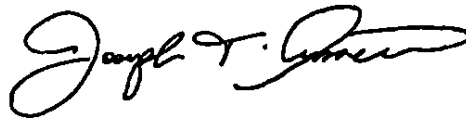
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

G-1
91

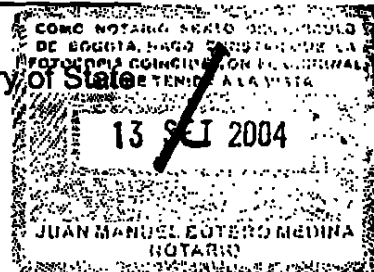
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 27th day of August 2004
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10302561A
9. Seal/Stamp
10. Signature



Joseph T. Amello
Special Deputy Secretary of State



sojo firmados, PHARMACIA ITALIA S.P.A.,
sociedad organizada y existente de conformidad
en las leyes de Italia,

The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A., a
corporation organized and existing under the laws of
Italy.

9F
42

con domicilio en

domiciled at

Milán, Italia

Milan, Italy,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

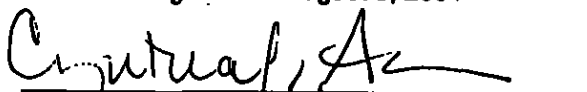
Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, or the agents by any one of them
appointed, are especially empowered to represent us
before the administrative, judicial or police authorities
of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial
property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps for
the said end; to file petitions, declarations, claims,
recourses and withdrawals, to draw up specifications;
to file amendments, to limit the scope of applications
and registrations, file oppositions; file cancellations
total or partially waive registrations, to pay all
installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and additionally we authorize said
agents to act on our behalf, as complainants as well
as defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal
and, in short, with all such further powers as may be
required, and we hereby declare from now on as valid
and good all that said representatives and/or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and of any power of
attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

Given and signed this August 3, 2004


Cynthia B. Arellano
Attorney-In-Fact

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

State of New York }
County of New York, } ss.:

NEW YORK No 394149

Form 1

COUNTY

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal.

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Salme Vasquez
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition or certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC, or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

AUG 27 2004

FEE PAID \$3.00

JUAN ROSALES GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de, New York

Condado de New York

United States of America {ss

Hoy 3 de Agosto de 2004, compareció Cynthia B. Summerfield, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que ella es Attorney-In-Fact de PHARMACIA ITALIA S.P.A., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Italia, domiciliada en la ciudad de Milán, Italia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Italia; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en New York N.Y. U.S.A., con fecha 3/ Agosto 2004, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of New York

County of New York

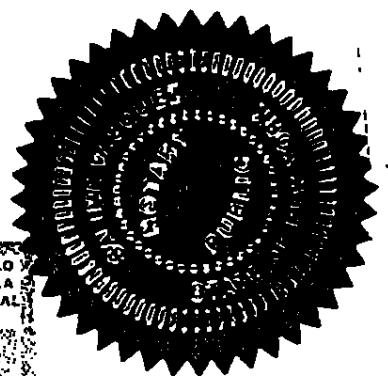
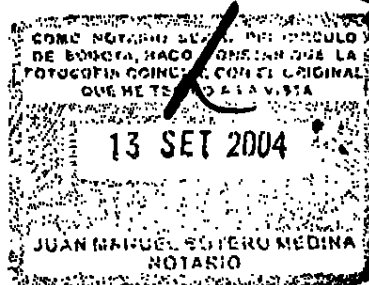
United States of America {ss

On this 3 day of August, 2004, personally Came Cynthia B. Summerfield, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that she is the Attorney-In-Fact of PHARMACIA ITALIA S.P.A., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Italy, domiciled at the City of Milan, Italy, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Italy; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at New York NY U.S.A. under date of 3 August 2004 and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Salime Vasquez

SALIME VASQUEZ
Notary Public, State of New York
No. 01VA6004264 Qualified in Nassau County
Certificate Filed in New York County
Commission Expires March 23, 2026



9A
95

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-09-458
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Norman Goodman
3. actuando en su calidad de Secretario del Condado
4. lleva el sello/estampilla del condado de Nueva York

Certificado

5. en Nueva York, Nueva York
6. el día 27 de agosto de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado Especial, Estado de Nueva York
8. No. NYC-10302561A
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)
- El Gran Sello del Estado de Nueva York
- Josseph T. Amello
- Sub-Secretario de Estado Especial

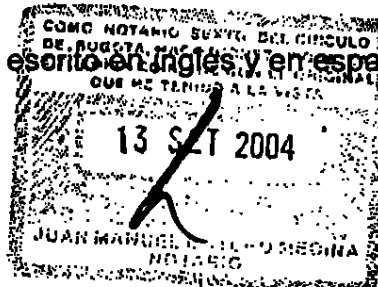
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.



MI-STRIDE
RELACH

7-10571
Anita Escobar
CUBA RPT
DOCOM
LAS FUR
3 SEP 2004
CEN EL
CENFERA
SICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 SET 10 A 0:49
Jefe de Legalizaciones
E. J. A. D. C.

98
95

Sello Notarial

Salime Vasquez

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 01VA6004264 Calificado en el Condado de Nassau

Certificado registrado en el Condado de Nueva York

La Comisión Expira el 23 de marzo de 2006

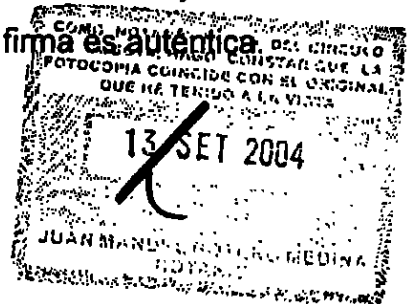
Estado de Nueva York }
 } ss.:
Condado de Nueva York }

No. 394149 Forma I

Yo, NORMAN GOODMAN, Secretario del Condado y Secretario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, un Tribunal de Registros, poseedor legal de un sello, POR EL PRESENTE CERTIFICO que de conformidad con la Ley Ejecutiva del Estado de Nueva York, que

Salime Vasquez

cuyo nombre firma la declaración, testimonio, certificado de reconocimiento o prueba adjunto, era en el momento de registrar el mismo un NOTARIO PUBLICO debidamente comisionado, jurado y calificado para actuar como tal en y para el Estado de Nueva York; que conforme a la ley, una comisión o un certificado de carácter oficial con su firma autógrafa ha sido registrado en mi despacho; que al momento de recibir tal prueba, reconocimiento o juramento estaba debidamente autorizado para hacerlo; que reconozco muy bien la letra manuscrita de tal NOTARIO PUBLICO o he comparado la firma sobre el documento adjunto con su firma autógrafa registrada en mi despacho, y creo que tal firma es auténtica.



99
97

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y estampado mi sello oficial, este día 27 de agosto de 2004.

(firma: ilegible)

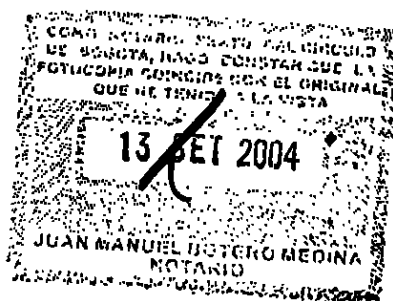
Hay un sello seco.

Secretario del Condado y Secretario de la Corte
Suprema, Condado de Nueva York.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



157
48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N° 00 8833

REFERENCIA	Radicación	00 59172
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	009

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 59172, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-12
- . Ejemplos: folios 12-21
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 22-23
- . Se reivindica prioridad, presentada en Gran Bretaña el 10.08.99, bajo el número 9918885.6

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1, a 11 de la presente solicitud, se refiere a una formulación farmacéutica oral en forma de cápsulas que comprende un análogo de camptotecina dispersado en una matriz semisólida.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/48

157
99

Claridad de la solicitud

El artículo 30 de la decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de la reivindicación 1 es muy amplio debido a que puede abarcar análogos de camptotecina que no se encuentran revelados en la descripción; de igual manera, la expresión "matriz semisólida" no describe de manera clara el vehículo farmacéutico que se pretende proteger que en el caso de la presente solicitud se limita a polietilenglicoles con peso molecular de 400-20000.

Las expresiones "aceite de calidad alimenticia", "un tensioactivo", "un poloxamero", "un agente solubilizante", "un glicérido natural o sintético" y "un fosfolípido" que se encuentran en la reivindicación 10 son muy amplias y abarcan aceites, tensioactivos, etc. que no se encuentran revelados en la descripción, se recomienda limitar tales excipientes a los revelados en la descripción y en los ejemplos.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 10.08.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 9906031	"Formulación farmacéutica para análogos de camptotecina en cápsula de gelatina"	11.02.99
2	US 5726181	"Formulación y composiciones de derivados de camptotecina pobremente solubles en agua"	10.03.98

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

107
100

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La publicación WO 9906031 se relaciona con composiciones farmacéuticas estables de topotecan en la forma de cápsula de gelatina con una matriz hidrofóbica que contiene surfactantes, aceites y agentes dispersantes

La patente US 5726181 revela formulaciones farmacéuticas que comprenden una solución o suspensión de un derivado de camptotecina, polietilenglicol, alcoholes y surfactantes.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar una composición farmacéutica en forma de cápsula que contiene derivados de camptotecina en forma de solución o dispersión, se observa que es una derivación del estado de la técnica, ya que los documentos citados revelan composiciones similares que tienen el mismo propósito

Un técnico con sus conocimientos y combinando los documentos citados, llegaría a las composiciones que se pretenden proteger.

Finalmente no se demuestra un efecto mejorado o sorprendente de las composiciones de la presente solicitud con relación con las composiciones reveladas en el estado de la técnica.

Lo anterior hace que los documentos citados puedan afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9906031	1-13	Nivel Inventivo
2	US 5726181	1-13	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a

103
101

pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001



Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 1413	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--

VENCE 23-12-05

104
102

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/64	A1	(11) International Publication Number: WO 99/06031 (43) International Publication Date: 11 February 1999 (11.02.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/15908 (22) International Filing Date: 30 July 1998 (30.07.98) (30) Priority Data: 08/904,761 1 August 1997 (01.08.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US). (71) Applicant (for US only): HERZYK, Danuta (heir of the deceased inventor) [US/US]; 450 Freedom View Lane, Valley Forge, PA 19481 (US). (72) Inventor: HERZYK, Tomasz (deceased). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CHRISTENSEN, Gregory, A. [US/US]; 1007 Dale Road, Secane, PA 19018 (US). PATEL, Kamlesh [US/US]; 106 Elton Drive, Phoenixville, PA 19460 (US). PALEPU, Nageswara, R. [US/GB]; New Frontiers, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).		(74) Agents: STERCHO, Yuriy, P. et al.; SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US). (81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR CAMPTOTHECIN ANALOGUES IN GELATIN CAPSULE (57) Abstract The invention relates to a stable topotecan pharmaceutical composition in the form of a gelatin capsule. The invention specifically provides a hydrophobic matrix for formulation with topotecan HCl that is dispersed so as to minimize any chemical reaction between the active drug, the excipients and ambient moisture.		

157
103

What is Claimed:

1. A pharmaceutical composition suitable for use as a filling for gelatin capsules comprising an effective amount of a camptothecin analogue, or a physiologically acceptable salt thereof, and matrix consisting essentially of a diluting matrix and one or more thickening agents.
2. A pharmaceutical composition suitable for use as a filling for gelatin capsules comprising an effective amount of topotecan, or a physiologically acceptable salt thereof, and a matrix consisting essentially of a diluting matrix and one or more thickening agents.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1, in which said diluting matrix comprises at least one dispersing agent or surfactant.
4. A pharmaceutical composition according to claim 3, wherein said diluting matrix further comprises one or more fatty acids.
5. A pharmaceutical composition of claim 4, wherein said fatty acid is a glyceride or polyethylene glycol ester.
6. A pharmaceutical composition of claim 4, wherein said fatty acid is a glyceride.
7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein said fatty acid glyceride comprises one or more medium chain fatty acid glycerides.
8. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said thickening agent is selected from the following: mineral oil, solid paraffin, fatty alcohol and glycerol esters of fatty acids.

106
104

9. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein said fatty acid glycerides comprise one or more long chain fatty acids.

10. The pharmaceutical composition of claim 4, wherein said diluting
5 matrix contains a fatty acid as a surfactant.

11. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said gelatin capsule is a soft gelatin capsule.

10 12. The pharmaceutical composition of claim 1, further comprising a controlled release component.

13. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein said controlled release component comprises a rapid release component and a delayed release
15 component.



US905726181A

105

United States Patent [19]

Hausheer et al.

[11] Patent Number: 5,726,181

[45] Date of Patent: Mar. 10, 1998

[54] FORMULATIONS AND COMPOSITIONS OF POORLY WATER SOLUBLE CAMPTOTHECIN DERIVATIVES

[75] Inventors: Frederick H. Hausheer; Kochat Haridas; Dhanabalan Murali; Dasharatha Ganravaram Reddy, all of San Antonio, Tex.

[73] Assignee: BioNumerik Pharmaceuticals, Inc., San Antonio, Tex.

[21] Appl. No.: 461,385

[22] Filed: Jun. 5, 1995

[51] Int. Cl.⁶ A01N 43/42; A61K 31/44

[52] U.S. Cl. 514/283; 514/423

[58] Field of Search 514/283, 423

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,473,692 9/1984 Miyasaka et al. .
 4,545,880 10/1985 Miyasaka et al. .
 4,772,589 9/1988 Kaplan et al. .
 4,778,891 10/1988 Tagawa et al. .
 5,034,397 7/1991 Kaplan et al. .
 5,061,800 10/1991 Yaegashi et al. .
 5,573,781 11/1996 Brown et al. 424/484

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

90/14094 11/1990 WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

Barilero, et al., Simultaneous determination of the camptothecin analogue CPT-11 and its active metabolite SN-38 by high performance liquid chromatography: application to plasma pharmacokinetic studies in cancer patients, *Journal of Chromatography*, 575 (1992) 275-280.

Bates, T. et al., Solubilizing Properties of Bile Salt Solutions I. Effect of Temperature and Bile Salt Concentration on Solubilization of Glutethimide, Griseofulvin, and Hexestrol, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 55:191-199 (1966).

Bates, T. et al., Rate of Dissolution of Griseofulvin and Hexestrol in Bile Salt Solutions, *Chemical Abstracts*, 65:8680b, 1966.

Bates, T. et al., Solubilizing Properties of Bile Salt Solutions II. Effect of inorganic electrolyte, lipids and a mixed bile salt system on solubilization of glutethimide, griseofulvin, and hexestrol, *Chem. Abstracts* 64: 9517c 1966; *Journal of Pharm. Sci.* 55(9), 901-6 (1966)(Eng.).

Clavel, M. et al., Phase I Study of the Camptothecin Analogue CPT-11 administered as a daily infusion for 3 consecutive days; *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 33:262 1568 (1992).

Creaven, P.J. et al., Plasma Camptothecin (NSC-100880) Levels During a 5-Day Course of Treatment: Relation to Dose and Toxicity; *Cancer Chemotherapy Reports Part 1* 56:573-578 (1972).

Culine S. et al., Phase I Study of the Camptothecin Analog CPT-11, Using a Weekly Schedule (Meeting Abstract) *Proc. of Amer. Soc. Clin. Onc.*; 11:110 (1992).

Emerson, D.L., In Vivo Antitumor Activity of Two New Seven-substituted Water-soluble Camptothecin Analogues; *Cancer Research*; 55:603-609 (1995).

Fukuoka M. et al., A Phase II Study of CPT-11, a New Derivative of Camptothecin, for Previously Untreated Non-Small-Cell Lung Cancer; *Journal of Clinical Oncology*, 10(1):16-20, (1992).

Giovanella, B. et al., DNA Topoisomerase I-Targeted Chemotherapy of Human Colon Cancer in Xenografts; *Science* 246:1046-1048 (1989).

Gottlieb, J. et al., Preliminary Pharmacologic and Clinical Evaluation of Camptothecin Sodium (NSC-100880); *Cancer Chemotherapy Reports Part 1* 54:461-470, (1970).

Gottlieb, J. et al., Treatment of Malignant Melanoma With Camptothecin (NSC-100880); *Cancer Chemotherapy Reports Part 1* 56:103-105, (1972).

Hsiang, et al., Arrest of Replication Forks by Drug-stabilized Topoisomerase I-DNA Cleavable Complexes as a Mechanism of Cell Killing by Camptothecin; *Cancer Research* 49:5077-2082, (1989).

Houghton, P. et al., Therapeutic Efficacy of the Topoisomerase I Inhibitor 7-Ethyl-10-(4-[1-piperidino]-1-piperidino)-carbonyloxy-camptothecin against Human Tumor Xenografts: Lack of Cross-Resistance in Vivo in Tumors with Acquired Resistance to the Topoisomerase I Inhibitor

9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin; *Cancer Research* 53:2823-2829, (1993).

Jaxel, C. et al., Structure-Activity Study of the Actions of Camptothecin Derivatives on Mammalian Topoisomerase I: Evidence for a Specific Receptor Site and a Relation to Antitumor Activity; *Cancer Research* 49:1465-1469, (1989).

Kaneda, N. et al., Metabolism and Pharmacokinetics of the Camptothecin Analogue CPT-11 in the Mouse; *Cancer Research* 50:1715-1720, (1990).

(List continued on next page.)

Primary Examiner-Rebecca Cook

Attorney, Agent, or Firm-Thomas J. Dodd

[57] ABSTRACT

A- and/or B-ring substituted camptothecin derivatives, which are poorly water soluble (less than 5 micrograms per milliliter of water), are highly lipophilic camptothecin derivatives (HLCD) and are very active against a variety of human cancers. Because of their very poor water solubility, HLCD have not been used to treat human patients with cancer due to the inability to administer sufficient quantities of the HLCD dissolved in a pharmaceutical formulation. This invention overcomes these limitations by teaching novel pharmaceutically acceptable HLCD formulations for the direct administration of HLCD to human patients with cancer. The claimed invention also describes the methods to create solutions of HLCD and antitumor compositions of HLCD to allow the administration of HLCD in sufficient amounts to treat human patients with various types of cancer. This invention is also directed to injectable sterile solutions, antitumor compositions, solutions and suspensions comprising N-methyl-2-pyrrolidinone and a highly lipophilic camptothecin derivative.

21 Claims, No Drawings

Wall, M. E. et al., *Camptothecin and Taxol: Discovery to Clinic-Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture*. Cancer Research, 55: 753-760, 1995.

Wall, M. E. et al., Camptothecin, in Cassady J. M., Douros J. D. (eds): *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*. San Diego, Calif., Academic Press, 1980, 417-436.

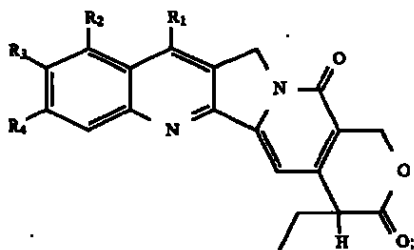
Wall, M. E. et al., *Plant Antitumor Agents: Synthesis and Structure Activity of Novel Camptothecin Analogues*. J. Med. Chem., 36:2689-2700 (1993).

Westergaard et al., *The Mechanism Whereby Bile Acid Micelles Increase the Rate of Fatty Acid and Cholesterol Uptake Into the Intestinal Mucosal Cell*. Journal of Clinical Investigation, 58: 97-108 (1976).

The foregoing description has been directed to particular embodiments of the invention in accordance with requirements of the Patent Statutes for the purposes of illustration and explanation. It will be apparent, however, to those skilled in this art, that many modifications, changes and variations in the claimed antitumor compositions, solutions, methods of administration of the antitumor compositions set forth will be possible without departing from the scope and spirit of the claimed invention. It is intended that the following claims be interpreted to embrace all such modifications and changes.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical formulation comprising a solution or suspension of N-methyl-2-pyrrolidinone, and a highly lipophilic camptothecin or a camptothecin derivative having a water solubility of 5 micrograms per milliliter or less, said camptothecin or camptothecin derivative having the formula:



wherein R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are each individually hydrogen, lower alkyl, alkoxy, acyloxy, hydroxy, acyl, halo, amido, or cyano, said pharmaceutical formulation being suitable for oral or parenteral administration to a patient.

2. The pharmaceutical formulation of claim 1, and further comprising a pharmaceutically acceptable acid.

3. The pharmaceutical formulation of claim 2 wherein said acid is a carboxylic acid.

4. The pharmaceutical formulation of claim 3 wherein said acid is selected from the group consisting of acetic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, gluconic acid, and lactic acid.

5. The pharmaceutical formulation of claim 2 wherein said acid is a mineral acid.

6. The pharmaceutical formulation of claim 5 wherein said acid is selected from the group consisting of hydrochloric acid and phosphoric acid.

7. The pharmaceutical formulation of claim 2 wherein said acid is selected from the group consisting of acetic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, phosphoric acid, gluconic acid, lactic acid, and hydrochloric acid.

8. The pharmaceutical formulation of claim 2, and further comprising a ethyl alcohol, or benzyl alcohol, or a combination of a ethyl alcohol and benzyl alcohol.

9. The pharmaceutical formulation of claim 2, and further comprising a polyethylene glycol.

10. The pharmaceutical formulation of claim 9 wherein said polyethylene glycol is selected from the group consisting of PEG-300 and PEG-400.

11. The pharmaceutical formulation of claim 2, and further comprising a non-ionic surfactant.

12. The pharmaceutical formulation of claim 11 wherein said non-ionic surfactant is polysorbate-80 (Tween-80).

13. The pharmaceutical formulation of claim 2, and further comprising a polyethylene glycol and a non-ionic surfactant.

14. The pharmaceutical formulation of claim 2, and further comprising a ethyl alcohol, a polyethylene glycol and a non-ionic surfactant.

15. The pharmaceutical formulation of claim 1, and further comprising 1 to 10 parts by weight of taurocholic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The pharmaceutical formulation of claim 4, and further comprising 1 to 10 parts by weight of taurocholic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The pharmaceutical formulation of claim 5, and further comprising 1 to 10 parts by weight of taurocholic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The pharmaceutical formulation of claim 6, and further comprising 1 to 10 parts by weight of taurocholic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The pharmaceutical formulation of claim 7, and further comprising 1 to 10 parts by weight of taurocholic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein said solution or suspension comprises from about 1.0 mg to about 40.0 mg activity per ml of solution or suspension of the formula I compound.

21. The pharmaceutical formulation of claims 1, 2, 8, 9, 11, 13, or 14 wherein said solution or suspension is encapsulated within a hard gelatin capsule or a soft gelatin capsule.

* * * * *

106