

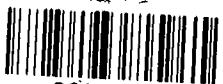


Organización y
Digitalización CSA Ltda.

DVN. 27
OK.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



CSA673547

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-137855

21. EXPEDIENTE

22. TITULO

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE
LIBERACIÓN LENTA HECHA DE
MICROPARTÍCULAS

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE

DEBIO RECHERCHE PHARMACETIQUE S.A.

DOMICILIO

MARTIGNY, SUIZA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Bogotá, D.C.,

TdA, SdA, Cm.
Fr. 06-01-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137855- 00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:48:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

FORMULARIO ÚNICO DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: DEBIO RECHERCHE PHARMACETIQUE S.A. Dirección Rue du Levant 146, 1920 Martigny, SUIZA Nacionalidad o domicilio: MARTIGNY, SUIZA Lugar de Constitución: MARTIGNY, SUIZA Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda Cra 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. Bogotá	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o Domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/IB08/052241 Fecha: 06-06-08 Publicacion Internacional No. WO2008/149320 A2 Fecha: 11-12-08			
6 Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN LENTA HECHA DE MICROPARTÍCULAS (Folio 99)			
7 Clasificación internacional (51) <u>A61K 9/16 A61K 38/09 A61K 47/34</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u> <u>IB</u>	(32) Fecha <u>06/06/2007</u> <u>27/10/2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>07109767.9</u> <u>PCT/IB07/054372</u>
9 Comprobante de pago No. Fecha:			

INVENTORES

1) **DUCREY, Bertrand**
Av. des Neuilles 16
1920 Martigny, SUIZA
56000, KUALA LUMPUR, SUIZA
Nacionalidad: Suizo

2) **GARROUSTE, Patrick**
Rue de l' Autoroute 54^a
1907 Saxon, SUIZA
Nacionalidad: Francesa

3) **CURDY, Catherine**
Gotenstrasse 23
4125 Riehen, SUIZA
Nacionalidad: Francesa

4) **BARDET, Marie-Anne**
1613 Maraçon, SUIZA
Nacionalidad: Francesa

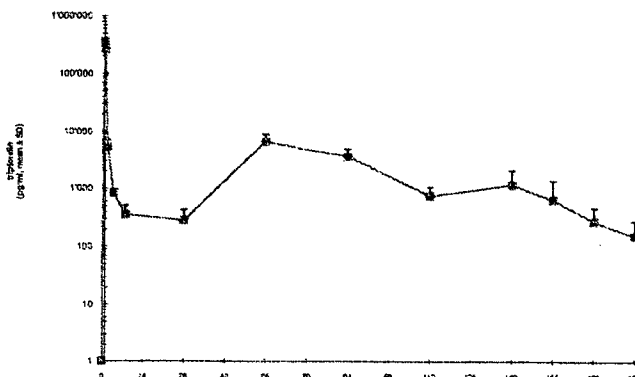
5) **PORCHET, Hervé**
Ch. Du Midi 6
1053 Cugy, SUIZA
Nacionalidad: Suizo

6) **LUNDSTRÖM, Eija**
4, rue des Remparts
1095 Lutry, SUIZA
Nacionalidad: Finlandesa

7) **HEIMGARTNER, Frédéric**
Rue des Sugiez 16
2074 Marin-Epagnier, SUIZA
Nacionalidad: Suizo

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2008/149320 A2

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

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

PETITORIO DEL PCT

0	Para uso exclusivo de la Oficina Receptora.	
0-1	Solicitud Internacional No	
0-2	Fecha de Presentación Internacional:	
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	
0-4	Forma PCT/RO/101 Petitorio del PCT preparada utilizando	PCT-Online Filing Version 3.5.000.193 MT/POP 20020701/0.20.5.9
0-5	PETITORIO El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina receptora (especificada por el solicitante)	Oficina Internacional de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (RO/IB)
0-7	Referencia al expediente del solicitante o del mandatario	12-89 B. WO
I	Título de la invención	COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN LENTA HECHA DE MICROPARTÍCULAS
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	solicitante solamente
II-2	Solicitante para	todos los Estados designados excepto EU
II-4	Nombre	DEBIO RECHERCHE PHARMACEUTIQUE S.A.
II-5	Dirección:	rue du levant 146 1920 Martigny Suiza
II-6	Estado de Nacionalidad	CH
II-7	Estado de Residencia	CH
II-8	No. de teléfono	+41.27.721.79.00
II-9	No. de Fax.	+41.27.721.79.01
II-10	Correo electrónico	info@debiorp.com
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para:	EU solamente
III-1-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	DUCREY, Bertrand
III-1-5	Dirección:	Av. des Neuvelles 16 1920 Martigny Suiza
III-1-6	Estado de Nacionalidad:	CH
III-1-7	Estado de Residencia:	CH

PETITORIO DEL PCT

III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para:	EU solamente
III-2-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	GARROUSTE , Patrick
III-2-5	Dirección	Rue de l'Autoruote 54A 1907 Saxon Suiza
III-2-6	Estado de Nacionalidad:	FR
III-2-7	Estado de Residencia:	CH
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para:	EU solamente
III-3-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	CURDY, Catherine
III-3-5	Dirección	Gotenstrasse 23 4125 Riehen Suiza
III-3-6	Estado de Nacionalidad:	FR
III-3-7	Estado de Residencia:	CH
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para:	EU solamente
III-4-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	BARDET, Marie-Anne
III-4-5	Dirección	1613 Maracon Suiza
III-4-6	Estado de Nacionalidad:	FR
III-4-7	Estado de Residencia:	CH
III-5	Solicitante y/o inventor	
III-5-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-5-2	Solicitante para:	EU solamente
III-5-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	PORCHET, Hervé
III-5-5	Dirección	ch. du Midi 6 1053 Cugy Suiza
III-5-6	Estado de Nacionalidad:	CH
III-5-7	Estado de Residencia:	CH
III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-6-2	Solicitante para:	EU solamente
III-6-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	LUNDSTROM, Eija
III-6-5	Dirección	4, Rue des Remparts 1095 Lutry Suiza

PETITORIO DEL PCT

III-6-6	Estado de Nacionalidad:	FI
III-6-7	Estado de Residencia:	CH
III-7	Solicitante y/o inventor	
III-7-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-7-2	Solicitante para:	EU solamente
III-7-4	Nombre (APELLIDO, nombre)	HEIMGARTNER, Frédéric
III-7-5	Dirección	Rue des Sugiez 16 2074 Marin-Epagnier Suiza
III-7-6	Estado de Nacionalidad:	CH
III-7-7	Estado de Residencia:	CH
IV-1	Mandatario o representante común; o dirección para correspondencia La persona abajo identificada, se designa/ha sido designada para actuar en nombre del/de los solicitantes ante las administraciones internacionales competentes como:	
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, nombre)	Mandatario ROLAND, André
IV-1-2	Dirección:	c/o ANDRE ROLAND S.A. P.O. Box 1255 1001 Laussane Suiza
IV-1-3	No. de Teléfono:	+41.21.321.44.10
IV-1-4	No. de Facsímil:	+41.21.321.44.12
IV-1-5	Correo Electrónico	contact@andreroland.com
V	Designaciones	
V-1	La presentación de esta solicitud constituye, conforme a la regla 4.9 (a), la designación de todos los estados contratantes obligados por el PCT, en la fecha de la presentación Internacional, para el otorgamiento de toda clase de protección disponible y, cuando sea procedente, el otorgamiento tanto de la patente regional como la nacional.	
VI-1	Reivindicación de prioridad de la solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	06 de junio de 2007 (06.06.2007)
VI-1-2	Número	07109767.9
VI-1-3	Oficina regional	EP

PETITORIO DEL PCT

VI-2	Reivindicación de prioridad de la solicitud nacional anterior		
VI-2-1	Fecha de presentación	27 de octubre de 2007 (27.10.2007)	
VI-2-2	Número	PCT/IB2007/054372	
VI-2-3	Oficina Receptora de la PCT	IB	
VI-3	Petición de documentos prioritarios La oficina receptora deberá elaborar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior identificado anteriormente como punto:	VI-2	
VI-4	Incorporación por referencia: Cuando un elemento de la solicitud internacional referente al artículo 11(1) (iii) (d) o (e) en alguna parte de la descripción, las reivindicaciones o los dibujos mencionados en el Artículo 20.5 (a) no se contemple en la presente solicitud internacional, pero sí en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos que se mencionan en el Artículo 11 (1) (iii) y que fueron recibidos por la Oficina receptora, dicho elemento o parte es asignado conforme al artículo 20.6, que se incorpora como referencia en la presente solicitud internacional a los efectos del artículo 20.6		
VII-1	Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional	Oficina Europea de certificaciones (OEB) (ISA/EP)	
VII-2	Solicitud de utilización de los resultados de una búsqueda anterior; referencia a esta búsqueda		
VII-2-1	Fecha	06 de junio de 2007 (06.06.2007)	
VII-2-2	Número	EP07109767.9	
VII-2-3	País (u oficina regional)	EP	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor:	-	
VIII-2	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente:	-	
VIII-3	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior:	-	
VIII-4	Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)	-	

PETITORIO DEL PCT

VIII-5	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad:	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	archivos electrónicos anexos
IX-1	Petitorio(incluyendo páginas de declaración)	6	✓
IX-2	Descripción	11	✓
IX-3	Reivindicaciones	3	✓
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	3	✓
IX-7	TOTAL	24	
	Artículos anexos	documentos anexos	archivos electrónicos anexos
IX-8	Hoja cálculo de tasas	-	✓
IX-17	Disquete PCT-EASY	-	-
IX-19	Figura de los dibujos las cuales deben acompañar el resumen	3	
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante, mandatario o representante común	(PKCS7 Firma Electrónica)	
X-1-1	Nombre (APELLIDO, nombre)	ROLAND, André	
X-1-2	Nombre del signatario	CH, Cabinet André Roland IPS, A.	
X-1-3	Cargo	Roland 1126 (representante)	

PETITORIO DEL PCT

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE		
10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional	
10-2	Dibujos	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional	
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones solicitadas según el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Administración de búsqueda internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	
PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE		
11-1	Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/149320 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 38/09 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/052241

(22) International Filing Date: 6 June 2008 (06.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07109767.9 6 June 2007 (06.06.2007) EP
PCT/IB2007/054372
27 October 2007 (27.10.2007) IB

(71) Applicant (for all designated States except US): **DEBIO RECHERCHE PHARMACEUTIQUE S.A.** [CH/CH]; rue du Levant 146, CH-1920 Martigny (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DUCREY, Bertrand** [CH/CH]; Av. des Neuvelles 16, CH-1920 Martigny (CH). **GARROUSTE, Patrick** [FR/CH]; Rue de l'Autoroute 54A, CH-1907 Saxon (CH). **CURDY, Catherine** [FR/CH]; Gotenstrasse 23, CH-4125 Riehen (CH). **BARDET, Marie-Anne** [FR/CH]; CH-1613 Maracon (CH). **PORCHET, Hervé** [CH/CH]; ch. du Midi 6, CH-1053 Cugy (CH). **LUNDSTROM, Elja** [FI/CH]; 4, Rue des Remparts, CH-1095 Lutry (CH). **HEIMGARTNER, Frédéric** [CH/CH]; Rue des Sugiez 16, CH-2074 Marin-epagnier (CH).

(74) Agent: **ROLAND, André**; c/o Andre Roland S.A., P.O. Box 1255, CH-1001 Lausanne (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, JP, KE, KG, KM, KN, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: SLOW RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION MADE OF MICROPARTICLES

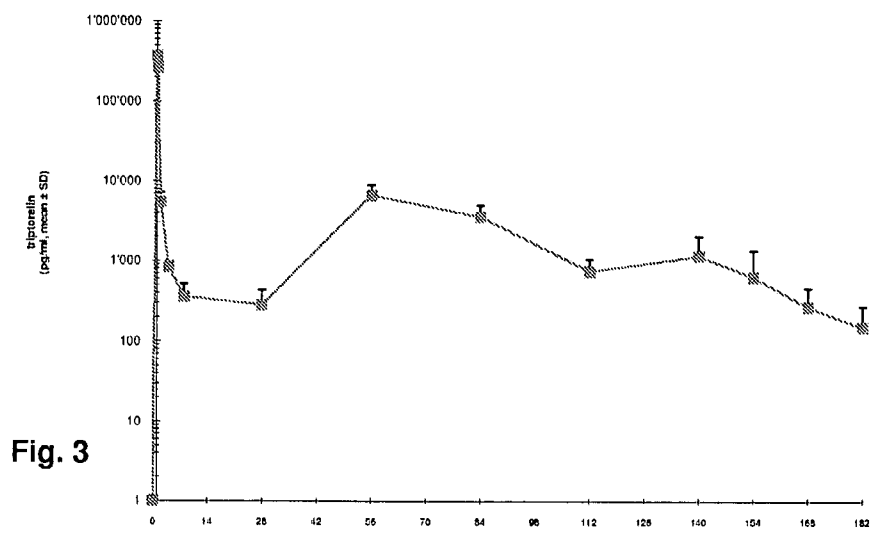


Fig. 3

(57) Abstract: Pharmaceutical composition made of microparticles for the slow release of an active substance at least during a period covering the 6th month after injection of said composition, said composition comprising a group of microparticles made of a copolymer of the PLGA type which incorporate an active substance in the form of a water insoluble peptide salt; said copolymer furthermore comprising at least 75 % of lactic acid and an inherent viscosity between 0.1 and 0.9 dl/g, as measured in chloroform at 25 °C and at a polymer concentration of 0.5 g/dL; said microparticles furthermore having a size distribution defined as follows : - D (v,0.1) is between 10 and 30 micrometers, - D (v,0.5) is between 30 and 70 micrometers, - D(v,0.9) is between 50 and 110 micrometers.

WO 2008/149320 A2

WO 2008/149320 A2



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, 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).

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report*

5 **SLOW RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION MADE OF
MICROPARTICLES**

Field of invention

The invention relates to pharmaceutical compositions made of microparticles
10 which are used for the slow release of an active substance.

It more precisely relates to such compositions which comprise a copolymer of
lactic and glycolic acid (PLGA) incorporating, as active substance, a water
insoluble peptide salt.

15 State of the art

Compositions as defined above are disclosed in Swiss patent CH 679 207 A5.

Definitions

In the present text, the term "microparticle" has to be understood as a solid object
20 of any shape, e.g. microsphere or microgranule, having a median diameter of
less than 250 micrometers.

The expression $D(v,0.5)$, also mentioned as "median diameter", means that 50 %
of the microparticles have a diameter which is less than the indicated value.

25 Hence, if $D(v,0.5) = 55$ micrometers, 50 % of the microparticles have a diameter
which is less than 55 micrometers.

In the same way, $D(v,0.1)$ means that 10 % of the microparticles have a diameter
which is less than the indicated value and $D(v,0.9)$ means that 90% of the
microparticles have a diameter which is less than the indicated value.

30 All above values are measured by laser diffraction.

The term "microgranule" refers to an object which is the result of a milling
operation on an elongated product such as an extrudate.

35 The term PLGA XX/YY refers to a poly(D,L lactide-co-glycolide), where XX
represents the lactide content, and YY represents the glycolide content, . The
ratio lactide/glycolide being expressed in mol percent.

5 The term "month" refers to 28 days.

General description of the invention

10 The objective of the invention is to offer several improvements with respect to the state of the art.

One of those improvements is to provide a continuous and efficient slow release of the active substance during at least a period covering the 6th month after injection of the composition.

15

To this effect the invention concerns a pharmaceutical composition made of microparticles for the slow release of an active substance at least during a period covering the 6th month after injection of said composition, said composition comprising a group of microparticles made of a copolymer of the PLGA type which incorporate an active substance in the form of a water insoluble peptide salt; said copolymer furthermore comprising at least 75 % of lactic acid and an inherent viscosity between 0.1 and 0.9 dl/g, as measured in chloroform at 25 °C and at a polymer concentration of 0.5 g/dL; said microparticles furthermore having a size distribution defined as follows :

25

- D (v,0.1) is between 10 and 30 micrometers,
- D (v,0.5) is between 30 and 70 micrometers,
- D(v,0.9) is between 50 and 110 micrometers.

30

In a first embodiment, the composition consists of one single group of microparticles. In that case the lactide content of the PLGA is of at least 85 % and the inherent viscosity is between 0.1 and 0.4 dl/g.

35

A release during at least 6 months can be obtained with the composition of this first embodiment.

The microparticles may be microspheres or microgranules.

5 In a second embodiment, the composition comprises a group of microparticles wherein the lactide content of the PLGA is of at least 85% and the inherent viscosity is preferably between 0.5 and 0.9 dl/g and more preferably between 0.63 and 0.67 dl/g.

10 The microparticles may be microspheres or microgranules

The group of microparticles defined in the second embodiment may advantageously be used for providing a slow and significant release during at
15 least a period starting from the 4th month after injection of the composition until and including the 6th month.

In a third embodiment, the pharmaceutical composition furthermore comprises
20 another group of microparticles made of a copolymer of the PLGA type having a lactide content between 70 % and 80% which incorporates said active substance.

Both groups of microparticles may be present in a dose ratio (expressed in peptide content) close to 50:50.

25

The inherent viscosity of each group is between 0.5 and 0.9 dl/g.

Preferably the inherent viscosity of the other group is between 0.60 and 0.70 dl/g and in particular 0.65 dl/g and the inherent viscosity of the first group is the same
30 as the one defined in the second embodiment.

The microparticles of the other group may be microgranules or microspheres.

Advantageously both groups of microparticles are microgranules.

35

5 One group of microparticules is advantageously obtained by mixing, in a solvent-free process, said PLGA with said water insoluble peptide salt.

When two groups of microparticles are present, one group may be used to provide a slow and significant release of the water insoluble peptide salt during at
10 least the first three months after injection of the composition while the other group is used for a release starting from the 4th month.

In a preferred embodiment the active substance is a LHRH agonist triptorelin (used as water insoluble salt such as the pamoate salt thereof) which may be
15 efficiently used in the treatment of prostate cancer.

The LHRH agonist triptorelin is released in an important immediate amount within hours following injection and then shows a constant and significant release over a long period of at least 168 days, i.e. 6 months

20

Detailed description of the invention

The invention is discussed below in a more detailed way with examples, the first being illustrated by the following figure :

25

Figure 1 shows triptorelin, LHRH agonist, serum levels obtained with the pharmaceutical biodegradable composition of example 1,

Figure 2 shows triptorelin, LHRH agonist, serum levels obtained with the pharmaceutical biodegradable composition of example 3 ,

30

Figure 3 shows triptorelin, LHRH agonist, serum levels obtained with the pharmaceutical biodegradable composition of example 4 ,

35 In the following examples the viscosity is expressed in dl/g and is measured at a polymer concentration of 0.5 g/dl.

5

Example 1

10 A formulation of microgranules of triptorelin pamoate is prepared with the following process.

15 Approximately 12 % (w/w) of triptorelin pamoate is mixed with approximately 88 % (w/w) PLGA 75/25 having a viscosity of 0,65 dl/g, at room temperature. The given mixture is duly homogenized, subjected to progressive compression and simultaneously to a progressive heating, before extrusion. The extrudate is cut into pellets and ground at a temperature of about -100°C. The microgranules obtained after grinding are sieved below 180 micrometers. Their size distribution is defined as follows :

20 $D(v,0.1) = 23$ micrometers
 $D(v,0.5) = 55$ micrometers
 $D(v,0.9) = 99$ micrometers

25 A formulation of microspheres of triptorelin pamoate and PLGA 85/15 having an inherent viscosity of 0.68 dl/g is prepared as follows :

30 Aqueous phase is prepared by mixing, under magnetic stirring, at a temperature of 40°C, 240 g of polyvinyl alcohol and 11760 g of purified water. In parallel, the organic phase is prepared by total dissolution of 12 g of polymer 85/15 poly(D,L lactide-co-glycolide) (PLGA) in 45 g of ethyl acetate under magnetic stirring.

35 3000 mg of triptorelin pamoate are suspended in 30 g of ethyl acetate and placed under magnetic stirring. This solution is incorporated to the organic phase previously prepared. The organic phase is then introduced in a homogenisation chamber simultaneously with the said aqueous phase. Both phases are mixed in order to obtain an emulsion and the extraction of the solvent from the organic phase and to isolate a suspension of microspheres.

5

Finally the formulation of microspheres is recovered by filtration and dried by lyophilization.

The microspheres have a size distribution defined as follows :

- 10 D (v,0.1) = 15.6 micrometers
 D (v,0.5) = 33.4 micrometers
 D (v,0.9) = 60.8 micrometers

15 The formulation of microspheres and the formulation of microgranules are mixed in a vial in order to have a 50:50 dose ratio of each formulation. The mixture is suspended in an appropriate aqueous medium, lyophilised and sterilized by gamma irradiation.

20 The purity measured on the obtained pharmaceutical biodegradable composition is 98.3% and the burst evaluated in vitro (in a phosphate buffer pH 7.4) over a 6 hours period is 22.1%.

25 In this example, the obtained pharmaceutical formulation is tested in vivo and the animal model is the rat. The formulation as described above is suspended in water for injection and is administered at a concentration dose of 18 mg/kg to 6 rats.

30 The LHRH agonist triptorelin of said pharmaceutical biodegradable composition is released in an important immediate amount within hours following injection and then shows a constant and significant release over a long period of at least 168 days, i.e. 6 months.

35

5 Example 2

A formulation of microgranules of triptorelin pamoate is prepared as described in example 1.

10 A formulation of microspheres of triptorelin pamoate is prepared as described in example 1 with PLGA 90/10 having an inherent viscosity of 0.7 dl/g. The microspheres have a size distribution defined as follows :

D (v,0.1) = 17.6 micrometers

D (v,0.5) = 39.9 micrometers

15 D (v,0.9) = 84.2 micrometers

The formulation of microspheres and the formulation of microgranules are mixed in a vial in order to have a 50:50 dose ratio of each formulation. The mixture is suspended in an appropriate aqueous medium, lyophilised and
20 sterilized by gamma irradiation.

The purity measured on the obtained pharmaceutical biodegradable composition is 98.3% and the burst evaluated in vitro (in a phosphate buffer pH 7.4) over a 6 hours period is 19.4%.
25

The LHRH agonist triptorelin of said pharmaceutical biodegradable composition is released in an important immediate amount within hours following injection and then shows a constant and significant release over a long period of at least 168 days, i.e. 6 months.
30

Example 3

A formulation of microgranules of triptorelin pamoate is prepared as described in example 1.

35 Another formulation of microgranules is prepared as described in example 1 with PLGA 85/15 having an inherent viscosity of 0.66 dl/g.

5

Approximately 20% (w/w) of triptorelin pamoate is mixed with approximately 80% (w/w) PLGA 85/15 at room temperature. The given mixture is duly homogenized, subjected to progressive compression and simultaneously to a progressive heating, before extrusion. The extrudate is cut into pellets and ground at a

10 temperature of about -100°C . The microgranules obtained after grinding are sieved below 180 micrometers. Their size distribution is defined as follows :

$D(v,0.1) = 20.5$ micrometers

$D(v,0.5) = 51.7$ micrometers

$D(v,0.9) = 96.9$ micrometers

15

The 2 formulations of microgranules are mixed in a vial in order to have a 50:50 dose ratio of each formulation. The mixture is suspended in an appropriate aqueous medium, lyophilised and sterilized by gamma irradiation.

20

The purity measured on the obtained pharmaceutical biodegradable composition is 98.8% and the burst evaluated in vitro (in a phosphate buffer pH 7.4) over a 6 hours period is 45.0%.

25

In this example, the obtained pharmaceutical formulation is tested in vivo and the animal model is the rat. The formulation as described above is suspended in water for injection and is administered at a concentration dose of 18 mg/kg to 6 rats.

30

The LHRH agonist triptorelin of said pharmaceutical biodegradable composition is released in an important immediate amount within hours following injection and then shows a constant and significant release over a long period of at least 168 days, i.e. 6 months (see Fig. 2).

5

Example 4

10 A formulation of microspheres of triptorelin pamoate and PLGA 95/5 having an inherent viscosity of 0.18 dl/g is prepared as follows :

15 Aqueous phase is prepared by mixing, under magnetic stirring, at a temperature of 40 °C, 800 g of polyvinyl alcohol and 40 L of purified water. In parallel, the organic phase is prepared by total dissolution of 80 g of PLGA 95/5 in 334 g of isopropyl acetate under magnetic stirring.

20 20 g of triptorelin pamoate are suspended in 100 g of isopropyl acetate and placed under magnetic stirring. This solution is incorporated to the organic phase previously prepared. The organic phase is then introduced in a homogenisation chamber simultaneously with the said aqueous phase. Both phases are mixed in order to obtain an emulsion and the extraction of the solvent from the organic phase and to isolate a suspension of microspheres.

25 Finally the formulation of microspheres is recovered by filtration and dried by lyophilization.

The microspheres have a size distribution defined as follows :

30 $D(v,0.1) = 17.8$ micrometers
 $D(v,0.5) = 37.1$ micrometers
 $D(v,0.9) = 74.8$ micrometers

35 This formulation of microspheres is suspended in an appropriate aqueous medium, lyophilised and sterilized by gamma irradiation.

- 5 The purity measured on the obtained pharmaceutical biodegradable composition is 99.2% and the burst evaluated in vitro (in a phosphate buffer pH 7.4) over a 6 hours period is 10.9%.

- 10 In this example, the obtained pharmaceutical formulation is tested in vivo and the animal model is the rat. The formulation as described above is suspended in water for injection and is administered at a concentration dose of 18 mg/kg to 6 rats.

- 15 The LHRH agonist triptorelin of said pharmaceutical biodegradable composition is released in an important immediate amount within hours following injection and then shows a constant and significant release over a long period of at least 168 days, i.e. 6 months (see Fig. 3).

5 Example 5

In order to increase patients' compliance and convenience the inventors also developed a formulation as defined in previous example 3 which allows one injection every 6 Months (24 Weeks). The study discussed in this example investigated the efficacy and safety of this formulation after 2 consecutive intramuscular injections of triptorelin pamoate 22.5 mg in 120 patients with advanced prostate cancer. Four-weekly testosterone assessments were performed over 48 weeks.

Serum testosterone concentrations fell to castrate levels (≤ 1.735 nmol/L) in 97.5% of the patients on D29, and 93% of the patients maintained castration from Week 8 to 48. Five out of 8 patients who escaped castration had only an isolated testosterone breakthrough without rising PSA (Prostate Specific Antigen), indicating maintained efficacy. Only one of these isolated breakthroughs was a true "acute-on-chronic" phenomenon after the second injection.

The median relative decreases in PSA from baseline were 96.9% at Week 24, and 96.4% at Week 48, when 80.9% of patients had a normal PSA.

The type and incidence of AEs (Adverse Events) were comparable with those observed with the registered triptorelin formulations. As with other GnRH agonists, the most frequent drug related AEs were hot flushes (71.7% of patients). The study drug was very well tolerated locally.

The study discussed above shows that Triptorelin 6-Month formulation is efficacious and safe in inducing chemical castration in patients with advanced prostate cancer. This new convenient formulation requires only 1 injection every 24 weeks, and shows comparable efficacy and safety with the marketed 1- and 3-Month formulations.

5

Claims

- 10 1. Pharmaceutical composition made of microparticles for the slow release of an active substance at least during a period covering the 6th month after injection of said composition, said composition comprising a group of microparticles made of a copolymer of the PLGA type which incorporate an active substance in the form of a water insoluble peptide salt; said copolymer furthermore comprising at least 75 % of lactic acid and an inherent viscosity between 0.1 and 0.9 dl/g, as measured in chloroform at 15 25 °C and at a polymer concentration of 0.5 g/dL; said microparticles furthermore having a size distribution defined as follows :
- D (v,0.1) is between 10 and 30 micrometers,
 - D (v,0.5) is between 30 and 70 micrometers,
 - D(v,0.9) is between 50 and 110 micrometers.
- 20 2. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the amount of lactic acid is of at least 85 %.
- 25 3. Pharmaceutical composition according to claim 2 wherein the inherent viscosity is between 0.1 and 0.4 dl/g.
- 30 4. Pharmaceutical composition according to claim 2 wherein said inherent viscosity is between 0.55 and 0.75 dl/g and more preferably between 0.63 and 0.67 dl/g.
5. Pharmaceutical composition according to any one of the previous claims wherein said microparticles are microspheres.
- 35 6. Pharmaceutical composition according to any one of the previous claims 1 to 4 wherein said microparticles are microgranules.

- 5 7. Pharmaceutical composition according to any one of the previous claims
furthermore comprising another group of microparticles made of a
copolymer of the PLGA type which incorporate said active substance and
which comprise an amount of lactic acid between 70 % and 80%.
- 10 8. Pharmaceutical composition according to claim 7 wherein the inherent
viscosity of said other group is between 0.60 and 0.70 dl/g.
- 15 9. Pharmaceutical composition according to claim 8 wherein the
microparticles of said other group are microgranules.
- 20 10. Pharmaceutical composition according to any one of the previous claims 7
to 9 wherein both groups are in a dose ratio 50:50.
- 25 11. Pharmaceutical composition according to any one of the previous claims
wherein at least one said group of microparticles is obtained by mixing, in a
solvent-free process, said PLGA with said water insoluble peptide salt.
- 30 12. Use of a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 1 to 6
for the slow release of a water insoluble peptide salt during a period
starting at least from the 4th month after injection of said composition until
and including the 6th month.
- 35 13. Use according to claim 12 wherein said period starts from the 1st month
after injection of said composition.
14. Use according to claim 12 or 13 furthermore comprising the use of the
other group of microparticles as defined in any one of claims 7 to 11, said
microparticles of the other group being designed to release said water
insoluble peptide salt during at least the first three months after injection of
said composition.

- 5 15. Use of a composition according to anyone of previous claims 1 to 11 for
the preparation of a drug in the treatment of prostate cancer, characterized
by the fact that said composition is adminstrated once every 6 months.

10

Fig. 1

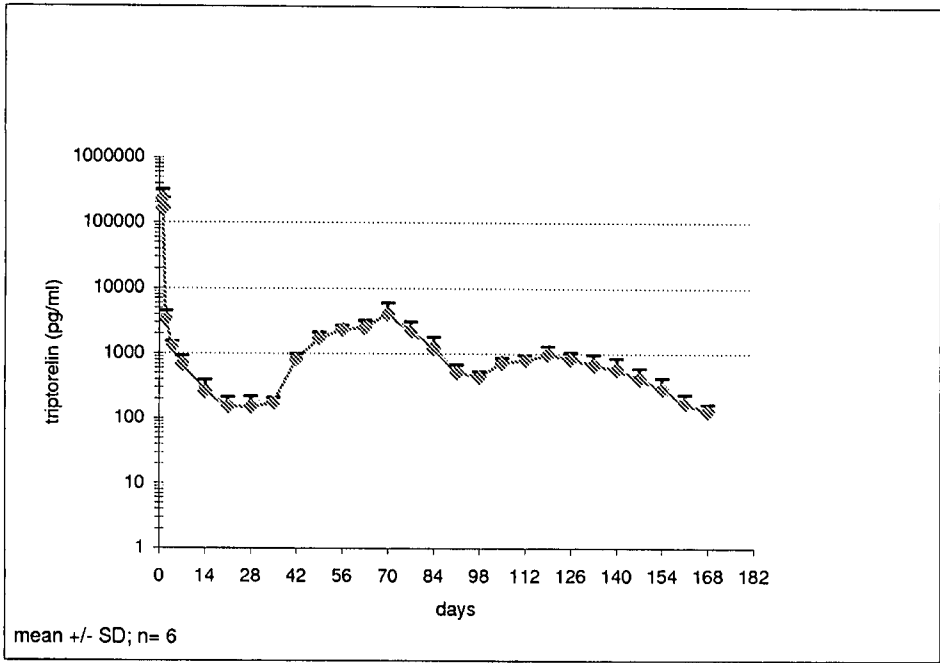


Fig. 2

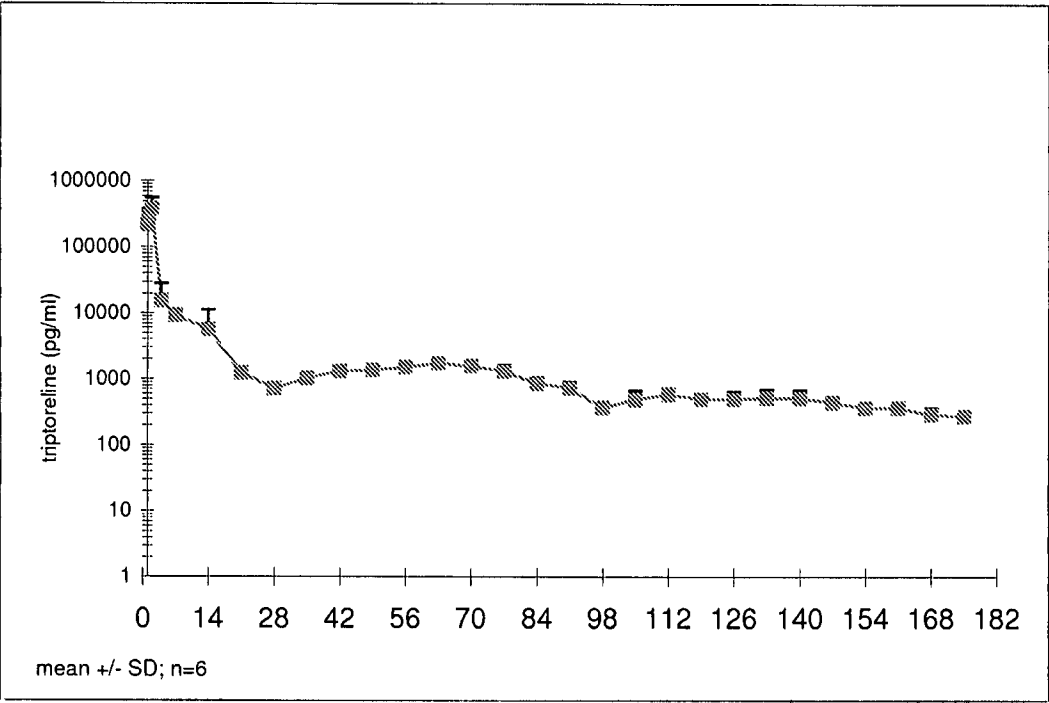
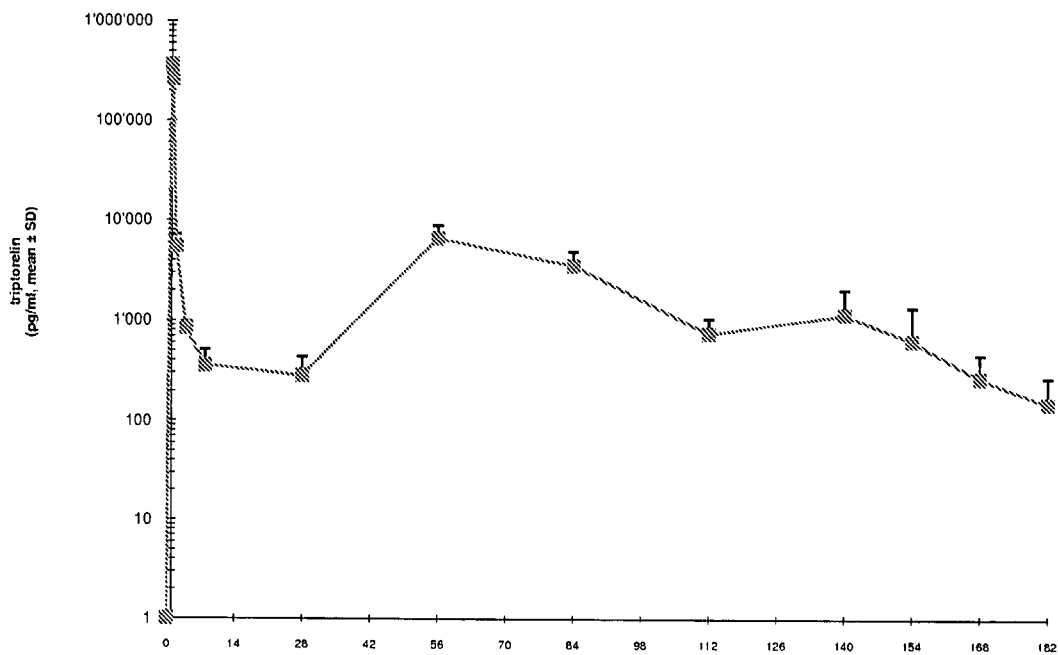


Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/052241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K47/34 A61K38/09

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 257 909 A (DEBIO RECH PHARMA SA [CH]) 27 January 1993 (1993-01-27) examples 1,2,4-6 page 5, line 6 - line 11 -----	1-14
X	US 5 225 205 A (ORSOLINI PIERO [CH]) 6 July 1993 (1993-07-06) examples 3,5 column 3, line 8 - line 13 -----	1-14
X	US 5 192 741 A (ORSOLINI PIERO [US] ET AL) 9 March 1993 (1993-03-09) examples 5,6 -----	1-14
X	US 5 134 122 A (ORSOLINI PIERO [CH]) 28 July 1992 (1992-07-28) examples 3,5 column 3, line 8 - line 13 ----- -/--	1-14

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2008

Date of mailing of the international search report

09/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sproll, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/052241

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/096259 A (DEBIOPHARM SA [CH]; PORCHET HERVE [CH]; HEIMGARTNER FREDERIC [CH]; CUR) 11 November 2004 (2004-11-11) examples 1-5 page 11, line 12 - line 25 abstract	1-15
Y	US 2002/013273 A1 (SHIRLEY BRET [US] ET AL) 31 January 2002 (2002-01-31) paragraph [0086]	1-14
Y	US 2004/170665 A1 (DONOVAN STEPHEN [US]) 2 September 2004 (2004-09-02) paragraph [0093]; example 7	1-14
Y	US 5 540 937 A (BILLOT GENEVIEVE B [FR] ET AL) 30 July 1996 (1996-07-30) examples 1,3,5	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/052241

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2257909	A	27-01-1993	AT 408609 B	25-01-2002
			AT 403348 B	26-01-1998
			AU 651711 B2	28-07-1994
			AU 2043692 A	28-01-1993
			AU 652844 B2	08-09-1994
			AU 2043792 A	28-01-1993
			BE 1005696 A3	21-12-1993
			BE 1005697 A5	21-12-1993
			CA 2074320 A1	23-01-1993
			CA 2074322 A1	23-01-1993
			CH 683149 A5	31-01-1994
			WO 9301802 A1	04-02-1993
			CN 1070344 A	31-03-1993
			CZ 9300660 A3	19-01-1994
			DE 4223282 A1	28-01-1993
			DE 4223284 A1	28-01-1993
			DK 93892 A	23-01-1993
			DK 93992 A	23-01-1993
			EE 3014 B1	15-08-1997
			ES 2037621 A1	16-06-1993
			ES 2050070 A1	01-05-1994
			FI 923320 A	23-01-1993
			FI 923321 A	23-01-1993
			FR 2679450 A1	29-01-1993
			FR 2680109 A1	12-02-1993
			GB 2257973 A	27-01-1993
			GR 1001446 B	30-12-1993
			GR 92100323 A	24-05-1993
			HR 920229 A2	30-04-1996
			HU 64234 A2	28-12-1993
			IE 922366 A1	27-01-1993
			IE 922367 A1	27-01-1993
			IL 102590 A	13-07-1997
			IL 102591 A	10-06-1997
			IT 1259891 B	28-03-1996
			IT 1259892 B	28-03-1996
			JP 3600252 B2	15-12-2004
			JP 6172208 A	21-06-1994
			JP 2842736 B2	06-01-1999
			JP 5221855 A	31-08-1993
			LU 88150 A1	15-02-1993
			LU 88151 A1	15-02-1993
			MX 9204268 A1	31-03-1994
			NL 9201309 A	16-02-1993
			NL 9201310 A	16-02-1993
			NO 922885 A	25-01-1993
			NO 922886 A	25-01-1993
			NZ 243643 A	26-10-1993
			PH 31564 A	03-11-1998
US 5225205	A	06-07-1993	NONE	
US 5192741	A	09-03-1993	AT 397035 B	25-01-1994
			AU 2232688 A	23-03-1989
			BE 1001685 A5	06-02-1990
			CA 1326438 C	25-01-1994
			CH 675968 A5	30-11-1990
			DE 3822459 A1	30-03-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/052241

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5192741	A		DK 518988 A ES 2009346 A6 FI 884297 A FR 2620621 A1 GB 2209937 A GR 88100619 A IE 60608 B1 IL 87790 A IT 1225148 B JP 1121222 A JP 1981991 C JP 7013023 B LU 87340 A1 NL 8802323 A NO 884154 A PT 88557 A SE 503406 C2 SE 8803321 A ZA 8806827 A	22-03-1989 16-09-1989 22-03-1989 24-03-1989 01-06-1989 22-06-1989 27-07-1994 25-05-1992 02-11-1990 12-05-1989 25-10-1995 15-02-1995 06-04-1989 17-04-1989 22-03-1989 01-10-1988 10-06-1996 22-03-1989 30-05-1989
US 5134122	A	28-07-1992	AT 397197 B AU 619996 B2 AU 5910390 A BE 1003093 A3 CA 2021767 A1 CH 679207 A5 DE 4023134 A1 DK 180790 A ES 2020890 A6 FI 97688 B FR 2650182 A1 GB 2234169 A GR 90100568 A IE 902592 A1 IL 95120 A IT 1243357 B JP 1933192 C JP 3066625 A JP 6062427 B LU 87772 A1 NL 9001646 A NO 903264 A PT 94842 A SE 504279 C2 SE 9002522 A ZA 9005654 A	25-02-1994 06-02-1992 31-01-1991 19-11-1991 29-01-1991 15-01-1992 31-01-1991 29-01-1991 01-10-1991 31-10-1996 01-02-1991 30-01-1991 10-12-1991 27-02-1991 07-10-1994 10-06-1994 26-05-1995 22-03-1991 17-08-1994 11-12-1990 18-02-1991 29-01-1991 20-03-1991 23-12-1996 29-01-1991 29-05-1991
WO 2004096259	A	11-11-2004	BR PI0409950 A CA 2523830 A1 CN 1780634 A EP 1617859 A1 JP 2006525306 T MX PA05011299 A	25-04-2006 11-11-2004 31-05-2006 25-01-2006 09-11-2006 24-01-2006
US 2002013273	A1	31-01-2002	NONE	
US 2004170665	A1	02-09-2004	US 2007020295 A1	25-01-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/052241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2005214327 A1	29-09-2005
US 5540937	A	30-07-1996	
		AT 188382 T	15-01-2000
		AU 675788 B2	20-02-1997
		AU 4202293 A	10-02-1994
		CA 2100925 A1	28-01-1994
		DE 69327491 D1	10-02-2000
		DE 69327491 T2	12-10-2000
		EP 0585151 A1	02-03-1994
		ES 2141756 T3	01-04-2000
		FR 2693905 A1	28-01-1994
		JP 3761591 B2	29-03-2006
		JP 6087758 A	29-03-1994
		NZ 248207 A	27-02-1996

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/052241
A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA EN CUESTIÓN		
INV. A61K9/16 A61K47/34 A61K38/09		
De acuerdo a la clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con las clasificaciones nacional e IPC		
B. CAMPOS DE BÚSQUEDA		
Documentación mínima examinada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)		
A 61K		
Documentación examinada diferente de la documentación mínima para el alcance de que tales documentos sean incluidos en el campo de búsqueda		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en su caso, términos de búsqueda usados)		
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Cita del documentos, con indicación, en su caso, de los pasajes relevantes	Reivindicación relevante No.
X	GB 2 257 909 A (DEBIO RECH PHARMA SA [CH]) 27 de enero de 1993 (1993-01-27) ejemplos 1,2,4-6 página 5, línea 6 –línea 11	1-14
X	US 5 225 205 A (ORSOLINI PIERO [CH]) 6 de julio de 1993 (1993-07-06) ejemplos 3,5 columna 3, línea 8- línea 13	1-14
X	US 5 192 741 A (ORSOLINI PIERO [US] ET AL) 9 de marzo de 1993 (1993-03-09) ejemplos 5,6	1-14
X	US 5 134 122 A (ORSOLINI PIERO [CH]) 28 de julio de 1992 (1992-07-28) ejemplos 3,5 columna3, línea8- línea 13	1-14
		-/-
☒ En la continuación del cuadro C se enlistan documentos adicionales ☒ ver anexo familia de Patentes		
* Categorías especiales de los documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica, pero que no es considerado de particular relevancia. "E" documento de fecha anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional. "L" documento que puede arrojar duda en la(s) reivindicación(es) de prioridad o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra referencia o por otra razón especial (como se especificó). "O" documento referido a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reclamada. "T" último documento presentado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no se opone a la solicitud pero es citado para entender el principio o teoría implícito de la invención "X" documento de particular relevancia, la invención reivindicada no puede ser considerada original o no puede ser considerada con actividad inventiva, cuando solo se toma el documento. "Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reivindicada involucre una actividad inventiva cuando el documento es combinado con uno o más documentos diferentes, siendo tal combinación evidente para una persona experta en la técnica. "Z" documento miembro de la misma familia de patentes.		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 1 de diciembre de 2008		Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional 09/12/2008
Nombre y domicilio postal de la Administración de Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016		Funcionario Autorizado Sproll, Susanne

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/052241
C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Cita de documentos, con indicación, en su caso, de los pasajes relevantes	Reivindicación relevante No.
X	WO 2004/096259 A (DEBIOPHARM SA [CH]; PORCHET HERVE [CH]; HEIMGARTNER FREDERIC [CH]; CUR) 11 de noviembre de 2004 (2004-11-11) ejemplos 1-5 página 11, línea 12-línea 25 resumen	1-15
Y	US 2002/013273 A1 (SHIRLEY BRET [US] ET AL) 31 de enero de 2002 (2002-01-31) párrafos [0086]	1-14
Y	US 2004/170665 A1 (DONOVAN STEPHEN [US]) 2 de septiembre de 2004 (2004-09-02) párrafo [0093]; ejemplo 7	1-14
Y	US 5 540 937 A (BILLOT GENEVIEVE BR [FR] ET AL) 30 de julio de 1996 (1996-07-30) ejemplos 1,3,5	1-14

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Solicitud Internacional No.		
Información sobre Familia de Patentes			PCT/IB2008/052241		
Documento de patentes citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación		
GB 2257909	A	27-01-1993	AT	408609 B	25-01-2002
			AT	403348 B	26-01-1998
			AU	651711 B2	28-07-1994
			AU	2043692 A	28-01-1993
			AU	652844 B2	08-09-1994
			AU	2043792 A	28-01-1993
			BE	1005696 A3	21-12-1993
			BE	1005697 A5	21-12-1993
			CA	2074320 A1	23-01-1993
			CA	2074322 A1	23-01-1993
			CH	683149 A5	31-01-1994
			WO	9301802 A1	04-02-1993
			CN	1070344 A	31-03-1993
			CZ	9300660 A3	19-01-1994
			DE	4223282 A1	28-01-1993
			DE	4223284 A1	28-01-1993
			DK	93892 A	23-01-1993
			DK	93992 A	23-01-1993
			EE	3014 B1	15-08-1997
			ES	2037621 A1	16-06-1993
			ES	2050070 A1	01-05-1994
			FI	923320 A	23-01-1993
			FI	923321 A	23-01-1993
			FR	2679450 A1	29-01-1993
			FR	2680109 A1	12-02-1993
			GB	2257973 A	27-01-1993
			GR	1001446 B	30-12-1993
			GR	92100323 A	24-05-1993
			HR	920229 A2	30-04-1996
			HU	64234 A2	28-12-1993
			IE	922366 A1	27-01-1993
			IE	922367 A1	27-01-1993
			IL	102590 A	13-07-1997
			IL	102591 A	10-06-1997
			IT	1259891 B	28-03-1996
			IT	1259892 B	28-03-1996
			JP	3600252 B2	15-12-2004
			JP	6172208 A	21-06-1994
			JP	2842736 B2	06-01-1999
			JP	5221855 A	31-08-1993
			LU	88150 A1	15-02-1993
			LU	88151 A1	15-02-1993
			MX	9204268 A1	31-03-1994
			NL	9201309 A	16-02-1993
			NL	9201310 A	16-02-1993
			NO	922885 A	25-01-1993
			NO	922886 A	25-01-1993
			NZ	243643 A	26-10-1993
			PH	31564 A	03-11-1998
US 5225205	A	06-07-1993	NINGUNO		
US 5192741	A	09-03-1993	AT	397035 B	25-01-1994
			AU	2232688 A	23-03-1989
			BE	1001685 A5	06-02-1990
			CA	1326438 C	25-01-1994
			CH	675968 A5	30-11-1990
			DE	3822459 A1	30-03-1989

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre Familia de Patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2008/052241

Documento de patentes citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación	
US 5192741	A	DK 518988 A	22-03-1989	
		ES 2009346 A6	16-09-1989	
		FI 884297 A	22-03-1989	
		FR 2620621 A1	24-03-1989	
		GB 2209937 A	01-06-1989	
		GR 88100619 A	22-06-1989	
		IE 60608 B1	27-07-1994	
		IL 87790 A	25-05-1992	
		IT 1225148 B	02-11-1990	
		JP 1121222 A	12-05-1989	
		JP 1981991 C	25-10-1995	
		JP 7013023 B	15-02-1995	
		LU 87340 A1	06-04-1989	
		NL 8802323 A	17-04-1989	
		NO 884154 A	22-03-1989	
		PT 88557 A	01-10-1988	
		SE 503406 C2	10-06-1996	
		SE 8803321 A	22-03-1989	
		ZA 8806827 A	30-05-1989	
		US 5134122	A	28-07-1992
AU 619996 B2	06-02-1992			
AU 5910390 A	31-01-1991			
BE 1003093 A3	19-11-1991			
CA 2021767 A1	29-01-1991			
CH 679207 A5	15-01-1992			
DE 4023134 A1	31-01-1991			
DK 180790 A	29-01-1991			
ES 2020890 A6	01-10-1991			
FI 97688 B	31-10-1996			
FR 2650182 A1	01-02-1991			
GB 2234169 A	30-01-1991			
GR 90100568 A	10-12-1991			
IE 902592 A1	27-02-1991			
IL 95120 A	07-10-1994			
IT 1243357 B	10-06-1994			
JP 1933192 C	26-05-1995			
JP 3066625 A	22-03-1991			
JP 6062427 B	17-08-1994			
LU 87772 A1	11-12-1990			
NL 9001646 A	18-02-1991			
NO 903264 A	29-01-1991			
PT 94842 A	20-03-1991			
SE 504279 C2	23-12-1996			
SE 9002522 A	29-01-1991			
ZA 9005654 A	29-05-1991			
WO 2004096259	A	11-11-2004	BR PI0409950 A	25-04-2006
		CA 2523830 A1	11-11-2004	
		CN 1780634 A	31-05-2006	
		EP 1617859 A1	25-01-2006	
		JP 2006525306 T	09-11-2006	
		MX PA05011299 A	24-01-2006	
US 2002013273	A1	31-01-2002	NINGUNO	
US 2004170665	A1	02-09-2004	US 2007020295 A1	25-01-2007

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/052241	
Información sobre Familia de Patentes				
Documento de patentes citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)		Fecha de publicación
		US	2005214327 A1	29-09-2005
US 5540937 A	30-07-1996	AT	188382 T	15-01-2000
		AU	675788 B2	20-02-1997
		AU	4202293 A	10-02-1994
		CA	2100925 A1	28-01-1994
		DE	69327491 D1	10-02-2000
		DE	69327491 T2	12-10-2000
		EP	0585151 A1	02-03-1994
		ES	2141756 T3	01-04-2000
		FR	2693905 A1	28-01-1994
		JP	3761591 B2	29-03-2006
		JP	6087758 A	29-03-1994
		NZ	248207 A	27-02-1996

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P1890PC00	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2008/052241	International filing date (day/month/year) 06.06.2008	Priority date (day/month/year) 06.06.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/16			
Applicant DEBIO RECHERCHE PHARMACEUTIQUE S.A.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>3</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☒ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-04-06		Date of completion of this report 30.07.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Sproll, Susanne Telephone No. +49 89 2399-8956	



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2008/052241

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 filed with telefax on 06.04.2009

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 1-15
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 7
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2008/052241

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/052241

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

- D1: GB-A-2 257 909 (DEBIO RECH PHARMA SA [CH]) 27 January 1993 (1993-01-27)
- D2: US-A-5 225 205 (ORSOLINI PIERO [CH]) 6 July 1993 (1993-07-06)
- D3: US-A-5 192 741 (ORSOLINI PIERO [US] ET AL) 9 March 1993 (1993-03-09)
- D4: US-A-5 134 122 (ORSOLINI PIERO [CH]) 28 July 1992 (1992-07-28)
- D5: WO 2004/096259 A (DEBIOPHARM SA [CH]; PORCHET HERVE [CH]; HEIMGARTNER FREDERIC [CH]; CUR) 11 November 2004 (2004-11-11)
- D6: US 2002/013273 A1 (SHIRLEY BRET [US] ET AL) 31 January 2002 (2002-01-31)
- D7: US 2004/170665 A1 (DONOVAN STEPHEN [US]) 2 September 2004 (2004-09-02)
- D8: US-A-5 540 937 (BILLOT GENEVIEVE B [FR] ET AL) 30 July 1996 (1996-07-30)

Unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the International Search Report.

2. The following remark is made for claims 15-18:

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

3. The amendments filed with the letter dated 06.04.2009 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the following:

New claim 7 relates to a composition comprising a mixture of a first group of microparticles and a second group of microparticles, wherein the second group of microparticles is only defined as incorporating an active substance in the form of a water-insoluble peptide salt. Firstly, there is no basis for a mixture of two groups of

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/052241

microparticles, secondly, the second group of microparticles is defined very generally, i.e. not even the type of polymer is defined, whereas the description only provides a basis for a second group of microparticles made of a copolymer of the PLGA type having a lactide content between 70 and 80% (see page 3, lines 19-21).

4. Claims 1, 15-18 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely a desired release profile, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.
5. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of independent claims 1, 15 and 18 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

The documents D1-D5 disclose:

Pharmaceutical compositions made of microparticles for the slow release of an active substance which is a water insoluble peptide salt, said microparticles made of a copolymer of the PLGA type.

The microparticles of D1-D5 are prepared according to the same methods as in the present examples, the microgranules of D2-D5 are even also sieved through a 180 micrometer sieve, as done in the present examples, therefore it is implicitly disclosed that they have also the same size distribution as claimed.

The PLGA copolymer used in D1-D5 comprises 75% (D1-D4: molar ratio) of lactic acid. It is implicitly disclosed that the inherent viscosity of the PLGA's usually employed for the formation of microparticles and used in D1-D5 falls within the broad range defined in claim 1. D1 discloses explicitly an inherent viscosity of 0.82.

Therefore, D1-D5 anticipate the subject-matter of independent claims 1 and 15 (see point 4. Clarity).

Further, D5 discloses the use of the aforementioned composition for the treatment of prostate cancer, thus anticipating claim 18.

5. Dependent claims 2-14, 16-17 do not appear to contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step, see documents D1-D8 and the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/052241

corresponding passages cited in the search report. In particular the following is considered to be relevant:

D1 discloses the above microparticles being microspheres, D2-D4 microgranules. The microgranules of D2, D4 and D5 are prepared by mixing PLGA and the water insoluble peptide salt in a solvent-free process. D1, D2 and D4 suggest to use a copolymer containing up to 90% (molar) of lactic acid.

It is well known in the art that a desired release rate of actives from microparticles made from PLGA copolymers can be determined by adjusting the ratio of lactic acid/glycolic acid. The combination of microparticles consisting of copolymers having different ratios of lactic acid/glycolic acid is also a known measure in order to achieve specific release profiles. Pulsatile release or continuous release profiles up to about 8 months after administration of the microparticles can be achieved (cf. D6-D8). The person skilled in the art would know which copolymer to choose for preparing microparticles having a desired release profile, and he would combine microparticles made of different copolymers if necessary.

6. Claims 1-18 of the present application appear to meet the requirements of Article 33(4) PCT regarding industrial applicability.

0012-089.B.WO dpt

5

Claims

- 10 1. Pharmaceutical composition made of microparticles for the slow release of an active substance at least during a period covering the 6th month after injection of said composition, said composition comprising a group of microparticles made of a copolymer of the PLGA type which incorporates said active substance in the form of a water insoluble peptide salt; said copolymer comprising at least 75 % (molar) of lactic acid and having an inherent viscosity between 0.1 and 0.9 dl/g, as measured in chloroform at
- 15 25 °C and at a polymer concentration of 0.5 g/dL; said microparticles furthermore having a size distribution defined as follows:
- D (v,0.1) is between 10 and 30 micrometers,
 - D (v,0.5) is between 30 and 70 micrometers,
 - D (v,0.9) is between 50 and 110 micrometers.
- 20 2. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein said copolymer comprises at least 85 % (molar) of lactic acid.
- 25 3. Pharmaceutical composition according to claim 2 wherein the inherent viscosity is between 0.1 and 0.4 dl/g.
4. Pharmaceutical composition according to claim 2, wherein said inherent viscosity is between 0.5 and 0.9, preferably between 0.55 and 0.75 dl/g and more preferably between 0.63 and 0.67 dl/g.
- 30 5. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, wherein said microparticles are microspheres.
- 35 6. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4 wherein said microparticles are microgranules.

AMENDED SHEET

Received at the EPO on Apr 06, 2009 15:22:55. Page 8 of 16 1

(1)

06/04/2009

45

0012-089.B.WO dpt

- 5 7. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 6, wherein
said group of microparticles is a first group, and wherein said composition
comprises a mixture of said first group of microparticles and a second
group of microparticles, said first and second groups of microparticles
10 incorporating said active substance in the form of a water insoluble peptide
salt.
- 15 8. Pharmaceutical composition according to claim 7, wherein said second
group of microparticles is made of a copolymer of the PLGA type which
incorporates said active substance and which comprises an amount of
lactic acid between 70 % and 80% (molar).
- 20 9. Pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the inherent
viscosity of said second group is between 0.5 and 0.9, preferably between
0.60 and 0.70 dl/g.
- 25 10. Pharmaceutical composition according to claim 7, 8 or 9, wherein the
microparticles of said second group are microgranules.
- 30 11. Pharmaceutical composition according to claim 7, 8 or 9, wherein the
microparticles of said second group are microspheres.
- 35 12. Pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 11
wherein both groups of microparticles are in a dose ratio, expressed in
peptide content, of 50:50.
13. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 12
wherein at least one said group of microparticles is obtained by mixing, in a
solvent-free process, said PLGA with said water insoluble peptide salt.
14. Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 13,
wherein said water insoluble peptide salt is triptorelin pamoate.

AMENDED SHEET

Received at the EPO on Apr 06, 2009 15:22:55. Page 9 of 16 2

2

06/04/2009

46

0012-089.B.WO dpr

- 5 15. Pharmaceutical composition as defined in any one of claims 1 to 6 for use
in the slow release of a water insoluble peptide salt during a period starting
at least from the 4th month after injection of said composition until and
including the 6th month.
- 10 16. Pharmaceutical composition according to claim 15, wherein said period
starts from the 1st month after injection of said composition.
- 15 17. Pharmaceutical composition according to claim 15 or 16, further
comprising the second group of microparticles as defined in any one of
claims 7 to 11, and wherein said microparticles of said second group are
designed to release said water insoluble peptide salt during at least the
first three months after injection of said composition.
- 20 18. Use of a composition according to anyone of claims 1 to 17 for the
preparation of a drug in the treatment of prostate cancer, characterized by
the fact that said composition is administered once every 6 months.
- 25

AMENDED SHEET

Received at the EPO on Apr 06, 2009 15:22:55. Page 10 of 16₃

3

06/04/2009

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del solicitante o mandatario P1890PC00	ACCIONES A SEGUIR Ver Formulario PCT/IPEA/416																	
Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/052241	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 06.06.2008	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 06.06.2007																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, la clasificación nacional y la IPC INV. A61K9/16																		
Solicitante DEBIO RECHERCHE PHARMACEUTIQUE S.A.																		
1. Este es el informe del examen preliminar internacional formulado por esta Administración encargada del examen preliminar internacional con base en el Artículo 35 y se ha transmitido al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula 3. Este informe también está acompañado por los ANEXOS que comprenden: a.- ☒ enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>3</u> hojas, conforme a lo siguiente: ☒ las hojas de la descripción, de las reivindicaciones y/o de los dibujos que se han modificado y que son la base de este informe y/o las hojas que contienen las rectificaciones autorizadas por Administración (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las instrucciones administrativas). ☒ las hojas que sustituyen a las hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen una enmienda que va más allá de la exposición en la solicitud internacional, tal como se presentó, como se indica en el punto 4 de la Casilla Núm. I y en la Casilla Suplementaria. b.- ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar el tipo y número de medios portadores electrónicos) <u> </u> , que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con el mismo, únicamente en formato legible en computadora, de conformidad con lo indicado en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas) 4. El presente informe contiene indicaciones relacionadas con las siguientes cuestiones: <table><tr><td>☒ Casilla Núm. I</td><td>Bases del dictamen.</td></tr><tr><td>☐ Casilla Núm. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐ Casilla Núm. III</td><td>El dictamen no se formula con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial</td></tr><tr><td>☐ Casilla Núm. IV</td><td>Falta de unidad en la Invención</td></tr><tr><td>☒ Casilla Núm. V</td><td>Declaración con exposición de motivos conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración</td></tr><tr><td>☐ Casilla Núm. VI</td><td>Algunos documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Casilla Núm. VII</td><td>Algunas irregularidades en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐ Casilla Núm. VIII</td><td>Algunas observaciones en la solicitud internacional</td></tr></table>			☒ Casilla Núm. I	Bases del dictamen.	☐ Casilla Núm. II	Prioridad	☐ Casilla Núm. III	El dictamen no se formula con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial	☐ Casilla Núm. IV	Falta de unidad en la Invención	☒ Casilla Núm. V	Declaración con exposición de motivos conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración	☐ Casilla Núm. VI	Algunos documentos citados	☐ Casilla Núm. VII	Algunas irregularidades en la solicitud internacional	☐ Casilla Núm. VIII	Algunas observaciones en la solicitud internacional
☒ Casilla Núm. I	Bases del dictamen.																	
☐ Casilla Núm. II	Prioridad																	
☐ Casilla Núm. III	El dictamen no se formula con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial																	
☐ Casilla Núm. IV	Falta de unidad en la Invención																	
☒ Casilla Núm. V	Declaración con exposición de motivos conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración																	
☐ Casilla Núm. VI	Algunos documentos citados																	
☐ Casilla Núm. VII	Algunas irregularidades en la solicitud internacional																	
☐ Casilla Núm. VIII	Algunas observaciones en la solicitud internacional																	
Fecha de presentación de la solicitud 2009-04-06	Fecha de terminación del presente informe 30.07.2009																	
Nombre y domicilio postal de la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399- 0 Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Sproll, Susanne Teléfono No.: +49 89 2399-8956																	

Casilla Núm. I. Bases del Informe

1. Con respecto al idioma, este informe se basa en
☒ la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó, a menos que se indique lo contrario con base en este punto.
- ☐ Este informe se basa en las traducciones del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (con base en las Reglas 12.3 (a) y 23.1(b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (con base en la Regla 12.4 (a))
 - ☐ examen preeliminar internacional (con base en las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a))
2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(se hace referencia en este informe a las hojas de reemplazo que hayan sido proporcionadas a la Oficina Receptora en respuesta a la invitación con base en el Artículo 14 como "originalmente presentadas" y no se anexan a este reporte)*

Descripción, páginas

1-11 tal como se presentaron originalmente.

Reivindicaciones, números

1-18 presentada por telefax el 06.04.2009

Dibujos, hojas

1/3-3/3 tal como se presentaron originalmente.

- ☐ un listado de secuencias y/o cualquier tabla relacionada; ver Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias
3. ☒ Las modificaciones dieron como resultado la cancelación de:
- ☐ la descripción, páginas
 - ☒ las reivindicaciones, números 1-15
 - ☐ los dibujos, hojas
 - ☐ el listado de secuencias (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de secuencias (*especifique*)
4. ☒ Este informe se ha formulado como si (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe y citadas más adelante no se hubieran hecho, puesto que se considera que van más allá de la exposición tal como fue presentada, conforme se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).
- ☐ la descripción, páginas
 - ☒ las reivindicaciones, números 7
 - ☐ los dibujos, hojas
 - ☐ el listado de secuencias (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de secuencias (*especifique*)
5. ☐ esta opinión se ha emitido considerando la rectificación de un error obvio, lo cual ha sido autorizado por esta Autoridad o notificado a la misma de acuerdo con la Regla 91 (Regla 70.2 (e))
6. ☐ Para la redacción de este informe se han revisado y tomado en cuenta informes de búsqueda internacional suplementarios de otras administraciones (Regla 45bis.8 (b) y (c)).

Casilla Núm. V. Declaración con exposición de motivos conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan esta declaración.

1. DECLARACIÓN			
Novedad (N)	SÍ	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	<u>1-18</u>
Actividad Inventiva (IS)	SÍ	Reivindicaciones	
	NO	Reivindicaciones	<u>1-18</u>
Aplicación industrial (IA)	SÍ	Reivindicaciones	<u>1-18</u>
	NO	Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7):

ver hoja separada

Con referencia al punto V

Declaración con exposición de motivos con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan esta declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: GB-A-2 257 909 (DEBIO RECH PHARMA SA [CH])
27 de enero de 1993 (1993-01-27)

D2: US-A-5 225 205 (ORSOLINI PIERO [CH]) 6 de
julio de 1993 (1993-07-06)

D3: US-A-5 192 741 (ORSOLINI PIERO [CH]) 9 de
marzo de 1993 (1993-03-09)

D4: US-A-5 134 122 (ORSOLINI PIERO [US]) 28 de
julio de 1992 (1992-07-28)

D5: WO 2004/096259 A (DEBIOPHARM SA [CH]);
PORCHET HERVE [CH]; HEIMGARTNER FREDERIC [CH]; CUR) 11 de
noviembre del 2004 (2004-11-11)

D6: US 2002/013273 A1 (SHIRLEY BRET [US] ET AL)
31 de enero del 2002 (2002-01-31)

D7: US 2004/170665 A1 (DONOVAN STEPHEN [US]) 2
se septiembre del 2004 (2004-09-02)

D8: US-A-5 540 937 (BILLOT GENEVIEVE B [FR] ET
AL) 20 de julio de 1996 (1996-07-30)

A menos que se indique de otra manera, se hace referencia a los pasajes relevantes enfatizados en el Informe de Búsqueda Internacional.

2. Se hace la siguiente indicación para las reivindicaciones 15-18:

La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir las reivindicaciones para un producto, en particular sustancial o composiciones, para utilizarse en un primer o adicional tratamiento médico.

3. Las enmiendas presentadas con la carta fechada el 06.04.2009 introducen materia que se extiende más allá del contenido de la solicitud, como se presentó, de manera contraria al Artículo 34(2)(b) del PCT. Las enmiendas involucradas son las siguientes:

La nueva reivindicación 7 se relaciona con una composición que comprende una mezcla de un primer grupo de micropartículas y un segundo grupo de micropartículas, en donde el segundo grupo de micropartículas está definido únicamente como que incorpora una sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua. Primero, no

hay base para una mezcla de dos grupos de micropartículas, segundo, el segundo grupo de micropartículas se define de manera muy general, es decir, no se define incluso el tipo de polímero, mientras que la descripción sólo proporciona una base para un segundo grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA que tiene un contenido de lactida de entre 70 y 80% (véase la página 3, líneas 19-21).

4. Las reivindicaciones 1, 15-18 no cumplen con los requisitos del Artículo 6 del PCT en que la materia para la cual se busca protección no está claramente definida. Las reivindicaciones intentan definir la materia en términos del resultado a ser alcanzado, a saber, un perfil de liberación deseado, que simplemente constituye una declaración del problema subyacente, sin proporcionar las características técnicas necesarias para lograr este resultado.

5. La presente solicitud no cumple con el criterio del Artículo 33(1) del PCT, debido a que la materia de las reivindicaciones independientes 1, 15 y 18 no es nueva en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.

Los documentos D1-D5 describen:

Composiciones farmacéuticas hechas de

micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa que es una sal peptídica insoluble en agua, las micropartículas están hechas de un copolímero del tipo PLGA.

Las micropartículas de D1-D5 se preparan de acuerdo con los mismos métodos que en los ejemplos presentes, los microgránulos de D2-D5 incluso son tamizados también a través de un tamiz de 180 micrómetros, como se hace en los presentes ejemplos, por lo tanto, se describe de manera implícita que tienen también la misma distribución de tamaño que la reclamada.

El polímero PLGA utilizado en D1-D5 comprende 75% (S1-D4: relación molar) de ácido láctico. Se describe de manera implícita que la viscosidad inherente del PLGA usualmente empleado en la formación de las micropartículas, y utilizado en D1-D5, cae dentro del intervalo amplio definido en la reivindicación 1. D1 describe de manera explícita una viscosidad inherente de 0.82.

Por lo tanto, D1-D5 anticipan la materia de las reivindicaciones independientes 1 y 15 (véase el punto 4, Claridad).

Además, D5 describe el uso de la composición mencionada anteriormente para el tratamiento del cáncer de próstata, anticipando así la reivindicación 18.

5. Las reivindicaciones dependientes 2-14, 16-17 no parecen contener ninguna característica que, en combinación con las características de cualesquiera reivindicaciones a las que se refieren, cumpla con los requisitos del PCT con respecto a la novedad y/o actividad inventiva, véase los documentos D1-D8 y los pasajes correspondientes citados en el informe de búsqueda. En particular, lo siguiente se considera como relevante:

D1 describe las micropartículas anteriores como microesferas, D2-D4 microgránulos. Los microgránulos de D2, D4 y D5 se preparan mezclando el PLGA y la sal peptídica insoluble en agua en un proceso libre de solventes. D1, D2 y D4 sugieren el uso de un copolímero que contiene hasta 90% (molar) de ácido láctico.

Es bien sabido en la técnica que una velocidad de liberación deseada de los ingredientes activos de las micropartículas hechas de los copolímeros de PLGA puede determinarse ajustando la relación de ácido láctico/ácido glicólico. La combinación de micropartículas que consisten de los copolímeros que tienen diferentes

relaciones de ácido láctico/ácido glicólico también es una medida conocida, con el fin de lograr perfiles de liberación específicos. Pueden lograrse perfiles de liberación pulsátil o de liberación continua de hasta aproximadamente 8 meses después de la administración de las micropartículas (véase D6-D8). La persona con experiencia en la técnica sabría cual copolímero elegir para preparar las micropartículas que tienen un perfil de liberación deseado, y combinaría las micropartículas hechas de diferentes copolímeros si fuera necesario.

6. Las reivindicaciones 1-18 de la presente solicitud, parecen cumplir con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT, con respeto a la aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa, al menos durante un periodo que cubre del 6° mes después de la inyección de la composición, la composición comprende un grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA, que incorpora la sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua; el copolímero comprende además al menos 75% (molar) de ácido láctico y tiene una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g, medida en cloroformo a 25°C, y a una concentración del polímero de 0.5 g/dL; las micropartículas tienen además una distribución de tamaño definida como sigue:

- D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el polímero comprende al menos 85% (molar) de ácido láctico.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde la viscosidad inherente está entre 0.1 y 0.4 dl/g.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde la viscosidad inherente está

entre 0.5 y 0.9, de manera preferida entre 0.55 y 0.75 dl/g y de manera más preferida entre 0.63 y 0.67 dl/g.

5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las micropartículas son microesferas.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las micropartículas son microgránulos.

7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el grupo de micropartículas es un primer grupo, y en donde la composición comprende una mezcla del primer grupo de micropartículas y un segundo grupo de micropartículas, el primer y segundo grupos de micropartículas incorporan la sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde el segundo grupo de micropartículas está hecho de un copolímero del tipo PLGA que incorpora la sustancia activa, y que comprende una cantidad de ácido láctico entre 70% y 80% (molar).

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde la viscosidad inherente del segundo grupo está entre 0.5 y 0.9, de manera preferida entre 0.60 y 0.70 dl/g.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, 8 ó 9, en donde las micropartículas del segundo grupo son microgránulos.

5 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, 8 ó 9, en donde las micropartículas del segundo grupo son microesferas.

10 12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde ambos grupos de micropartículas están en una relación de dosificación expresada en contenido de péptido, de 50:50.

15 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde al menos uno de los grupos de micropartículas se obtiene mezclando, en un proceso libre de solventes, el PLGA con la sal peptídica insoluble en agua.

14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la sal peptídica insoluble en agua es pamoato de triptorelina.

20 15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizarse en la liberación lenta de una sal peptídica insoluble en agua durante un periodo que inicia al menos desde el 4° mes después de la inyección de la composición, hasta e incluyendo el 6° mes.

25 16. La composición farmacéutica según la

reivindicación 15, en donde el periodo empieza desde el 1^{er} mes después de la inyección de la composición.

5 17. La composición farmacéutica según la reivindicación 15 ó 16, que comprende además el segundo grupo de micropartículas definidas en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, y en donde las micropartículas del segundo grupo están diseñadas para liberar la sal peptídica insoluble en agua durante al menos los primeros tres meses después de la inyección de la composición.

10 18. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un fármaco en el tratamiento del cáncer de próstata, caracterizado por el hecho de que la composición se administra una vez cada 6 meses.

15

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN LENTA HECHA DE
MICROPARTÍCULAS**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se relaciona con composiciones farmacéuticas hechas de micropartículas, que se utilizan para la liberación lenta de una sustancia activa.

 Se relaciona de manera más precisa con composiciones que comprenden un copolímero de ácido láctico y glicólico (PLGA), que incorpora, como sustancia activa,
10 una sal peptídica insoluble en agua.

Estado de la técnica

 Las composiciones como se definieron
15 anteriormente se describen en la patente Suiza CH 679 207 A5.

Definiciones

 En el presente texto, el término
20 "micropartícula", tiene que entenderse como un objeto sólido de cualquier forma, por ejemplo, microesfera o microgránulo, que tiene un diámetro medio de menos que 250 micrómetros.

 La expresión $D(v,0.5)$, también mencionado como
25 el "diámetro medio", significa que el 50% de las

micropartículas tienen un diámetro que es menor que el valor indicado.

Por lo tanto, si $D(v,0.5) = 55$ micrómetros, 50% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que 55 micrómetros.

De la misma manera, $D(v,0.1)$, significa que el 10% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que el valor indicado, y $D(v,0.9)$, significa que el 90% de las micropartículas tienen un diámetro que es menor que el valor indicado.

Todos los valores anteriores se miden mediante difracción láser.

El término "microgránulo", se refiere a un objeto que es el resultado de una operación de molienda en un producto alargado, tal como un extruido.

El término PLGA XX/YY, se refiere a un poli(D,L lactida-co-glicólido), en donde XX representa el contenido de lactida, y YY representa el contenido de glicólido. La relación de lactida/glicólido se expresa en por ciento en mol.

El término "mes", se refiere a 28 días.

Descripción general de la invención

El objetivo de la invención es ofrecer varias mejoras con respecto al estado de la técnica.

Una de estas mejoras es proporcionar una liberación lenta continua y eficiente de una sustancia activa durante al menos un periodo que cubre el 6° mes después de la inyección de la composición.

5 Para este efecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa, al menos durante un periodo que cubre el 6° mes después de la inyección de la composición, la composición comprende un
10 grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA, que incorpora una sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua; el copolímero comprende además al menos 75% de ácido láctico y una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g, medida en cloroformo a
15 25°C, y a una concentración del polímero de 0.5 g/dL; las micropartículas tienen además una distribución de tamaño definida como sigue:

 D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
 D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
20 D(v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.

En una primera modalidad, la composición consiste de un solo grupo de micropartículas. En ese caso, el contenido de lactida del PLGA es de al menos 85% y la viscosidad inherente es de entre 0.1 y 0.4 dl/g.

25 Puede obtenerse una liberación durante al menos 6

meses con la composición de esta primera modalidad.

Las micropartículas pueden ser microesferas o microgránulos.

En una segunda modalidad, la composición
5 comprende un grupo de micropartículas, en donde el
contenido de lactida del PLGA, es de al menos 85%, y la
viscosidad inherente es, de manera preferida, entre 0.5 y
0.9 dl/g, y de manera más preferida, entre 0.63 y 0.67
dl/g.

10 Las micropartículas pueden ser microesferas o
microgránulos.

El grupo de micropartículas definidas en la
segunda modalidad, puede utilizarse de manera ventajosa
para proporcionar una liberación lenta y significativa
15 durante al menos un periodo que empieza desde el 4° mes
después de la inyección de la composición hasta, e
incluyendo el 6° mes.

En una tercera modalidad, la composición
farmacéutica comprende además otro grupo de micropartículas
20 hechas de un copolímero del tipo PLGA, que tienen un
contenido de lactida entre 70% y 80%, que incorporan la
sustancia activa.

Ambos grupos de micropartículas pueden estar
presentes en una relación de dosificación (expresada en
25 contenido de péptido) cercana a 50:50.

La viscosidad inherente de cada grupo está entre 0.5 y 0.9 dl/g.

De manera preferida, la viscosidad inherente del otro grupo está entre 0.60 y 0.70 dl/g, y en particular 0.65 dl/g, y la viscosidad inherente del primer grupo es la misma que la definida en la segunda modalidad.

Las micropartículas del otro grupo pueden ser microgránulos o microesferas.

De manera ventajosa, ambos grupos de micropartículas son microgránulos.

Un grupo de micropartículas se obtiene de manera ventajosa mezclando, en un proceso libre de solventes, el PLGA con la sal peptídica insoluble en agua.

Cuando dos grupos de micropartículas están presentes, un grupo puede utilizarse para proporcionar una liberación lenta y significativa de la sal peptídica insoluble en agua durante al menos los primeros tres meses después de la inyección de la composición, mientras que el otro grupo se utiliza para una liberación que empieza a partir del 4° mes.

En una modalidad preferida, la sustancia activa es un agonista de LHRH triptorelina (utilizada como una sal insoluble en agua, tal como la sal de pamoato de la misma), que puede ser utilizada de manera eficiente en el tratamiento del cáncer de próstata.

El agonista de LHRH triptorelina, se libera en una cantidad inmediata importante en el transcurso de horas después de la inyección, y a continuación muestra una liberación constante y significativa durante un periodo largo de al menos 168 días, es decir, 6 meses.

Descripción detallada de la invención

La invención se discute a continuación de una manera más detallada con los ejemplos, el primero se ilustra por las siguientes figuras:

La Figura 1 muestra los niveles en suero de la triptorelina, un agonista de LHRH, obtenidos con la composición farmacéutica biodegradable del ejemplo 1,

La Figura 2 muestra los niveles en suero de la triptorelina, un agonista de LHRH, obtenidos con la composición farmacéutica biodegradable del ejemplo 3,

La Figura 3 muestra los niveles en suero de la triptorelina, un agonista de LHRH, obtenidos con la composición farmacéutica biodegradable del ejemplo 4,

En los siguientes ejemplos, la viscosidad se expresa en dl/g, y se mide a una concentración del polímero de 0.5 g/dl.

Ejemplo 1

Se preparó una formulación de microgránulos de pamoato de triptorelina con el siguiente proceso.

Aproximadamente 12% (peso/peso) de pamoato de triptorelina se mezcló con aproximadamente 88% (peso/peso) de PLGA 75/25, que tiene una viscosidad de 0.65 dl/g, a temperatura ambiente. La mezcla dada se homogeneizó debidamente, se sometió a compresión progresiva y de manera simultánea a calentamiento progresivo, antes de la extrusión. El extruido se cortó en gránulos y se trituyó a una temperatura de aproximadamente -100°C. Los microgránulos obtenidos después de la tritución se tamizaron por debajo de 180 micrómetros. Su distribución de tamaño se define como sigue:

$D(v, 0.1) = 23$ micrómetros

$D(v, 0.5) = 55$ micrómetros

$D(v, 0.9) = 99$ micrómetros

Una formulación de microesferas de pamoato de triptorelina y PLGA 85/15, que tiene una viscosidad inherente de 0.68 dl/g, se preparó como sigue:

La fase acuosa se preparó mezclando, bajo agitación magnética, a una temperatura de 40°C, 240 g de alcohol polivinílico y 11760 g de agua purificada. En paralelo, la fase orgánica se preparó mediante la disolución total de 12 g del polímero 85/15 poli(D,L

lactida-co-glicólido) (PLGA), en 45 g de acetato de etilo bajo agitación magnética.

3000 mg del pamoato de triptorelina se suspendieron en 30 g de acetato de etilo y se colocaron bajo agitación magnética. Esta solución se incorporó a la fase orgánica preparada previamente. La fase orgánica se introdujo a continuación en una cámara de homogeneización de manera simultánea con la fase acuosa. Ambas fases se mezclaron con el fin de obtener una emulsión y la extracción del solvente de la fase orgánica, y para aislar una suspensión de microesferas.

Finalmente, la formulación de microesferas se recuperó mediante filtración y se secó mediante liofilización.

Las microesferas tienen una distribución de tamaño definida como sigue:

$$D(v,0.1) = 15.6 \text{ micrómetros}$$

$$D(v,0.5) = 33.4 \text{ micrómetros}$$

$$D(v,0.9) = 60.8 \text{ micrómetros}$$

La formulación de microesferas y la formulación de microgránulos se mezclaron en un vial con el fin de tener una relación de dosificación de 50:50 de cada formulación. La mezcla se suspendió en un medio acuoso apropiado, se liofilizó y se esterilizó mediante radiación gamma.

La pureza medida en la composición farmacéutica biodegradable obtenida es de 98.3%, y la descarga evaluada *in vitro* (en un amortiguador de fosfato a pH 7.4), durante un periodo de 6 horas es de 22.1%.

5 En este ejemplo, la formulación farmacéutica obtenida se probó *in vivo* y el modelo animal es la rata. La formulación descrita anteriormente, se suspendió en agua para inyección y se administró a una dosis de concentración de 18 mg/kg a 6 ratas.

10 El agonista de LHRH triptorelina de la composición farmacéutica biodegradable se liberó en una cantidad inmediata importante en el transcurso de horas después de la inyección, y a continuación mostró una liberación constante y significativa durante un periodo
15 largo de al menos 168 días, es decir, 6 meses.

Ejemplo 2

Se preparó una formulación de microgránulos de pamoato de triptorelina como se describió en el ejemplo 1.

20 Se preparó una formulación de microesferas de pamoato de triptorelina como se describió en el ejemplo 1, con PLGA 90/10 que tiene una viscosidad inherente de 0.7 dl/g.

25 Las microesferas tienen una distribución de tamaño definida como sigue:

10

$D(v, 0.1) = 17.6$ micrómetros

$D(v, 0.5) = 39.9$ micrómetros

$D(v, 0.9) = 84.2$ micrómetros

La formulación de microesferas y la formulación
5 de microgránulos se mezclaron en un vial con el fin de
tener una relación de dosificación de 50:50 de cada
formulación. La mezcla se suspendió en un medio acuoso
apropiado, se liofilizó y se esterilizó mediante radiación
gamma.

10 La pureza medida en la composición farmacéutica
biodegradable obtenida es de 98.3%, y la descarga evaluada
in vitro (en un amortiguador de fosfato a pH 7.4), durante
un periodo de 6 horas es de 19.4%.

El agonista de LHRH triptorelina de la
15 composición farmacéutica biodegradable se liberó en una
cantidad inmediata importante en el transcurso de horas
después de la inyección, y a continuación mostró una
liberación constante y significativa durante un periodo
largo de al menos 168 días, es decir, 6 meses.

20

Ejemplo 3 \

Se preparó una formulación de microgránulos de
pamoato de triptorelina como se describió en el ejemplo 1.

Se preparó otra formulación de microgránulos como
25 se describió en el ejemplo 1, con PLGA 85/15 que tiene una

viscosidad inherente de 0.66 dl/g.

Aproximadamente 20% (peso/peso) de pamoato de triptorelina se mezcló con aproximadamente 80% (peso/peso) de PLGA 85/15 a temperatura ambiente. La mezcla dada se
5 homogeneizó debidamente, se sometió a compresión progresiva y de manera simultánea a calentamiento progresivo, antes de la extrusión. El extruido se cortó en gránulos y se trituró a una temperatura de aproximadamente -100°C. Los microgránulos obtenidos después de la trituración se
10 tamizaron por debajo de 180 micrómetros. Su distribución de tamaño se define como sigue:

$D(v,0.1) = 20.5$ micrómetros

$D(v,0.5) = 51.7$ micrómetros

$D(v,0.9) = 96.9$ micrómetros

15 Las 2 formulaciones de microgránulos se mezclaron en un vial con el fin de tener una relación de dosificación de 50:50 de cada formulación. La mezcla se suspendió en un medio acuoso apropiado, se liofilizó y se esterilizó mediante radiación gamma.

20 La pureza medida en la composición farmacéutica biodegradable obtenida es de 98.8%, y la descarga evaluada *in vitro* (en un amortiguador de fosfato a pH 7.4), durante un periodo de 6 horas es de 45.0%.

En este ejemplo, la formulación farmacéutica
25 obtenida se probó *in vivo* y el modelo animal es la rata.

La formulación descrita anteriormente, se suspendió en agua para inyección y se administró a una dosis de concentración de 18 mg/kg a 6 ratas.

5 El agonista de LHRH triptorelina de la
composición farmacéutica biodegradable se liberó en una
cantidad inmediata importante en el transcurso de horas
después de la inyección, y a continuación mostró una
liberación constante y significativa durante un periodo
largo de al menos 168 días, es decir, 6 meses (véase la
10 Figura 2).

Ejemplo 4

Se preparó una formulación de microesferas de pamoato de triptorelina y PLGA 95/5 que tiene una
15 viscosidad inherente de 0.18 dl/g como sigue:

La fase acuosa se preparó mezclando, bajo agitación magnética, a una temperatura de 40°C, 800 g de alcohol polivinílico y 40 L de agua purificada. En paralelo, la fase orgánica se preparó mediante la
20 disolución total de 80 g de PLGA 95/5 en 334 g de acetato de isopropilo bajo agitación magnética.

20 g de pamoato de triptorelina se suspendieron en 100 g de acetato de isopropilo y se colocaron bajo agitación magnética. Esta solución se incorporó a la fase
25 orgánica preparada previamente. La fase orgánica se

introdujo a continuación en una cámara de homogeneización de manera simultánea con la fase acuosa. Ambas fases se mezclaron con el fin de obtener una emulsión y la extracción del solvente de la fase orgánica y para aislar
5 una suspensión de microesferas.

Finalmente, la formulación de microesferas se recuperó mediante filtración y se secó mediante liofilización.

Las microesferas tienen una distribución de
10 tamaño definida como sigue:

$D(v, 0.1) = 17.8$ micrómetros

$D(v, 0.5) = 37.1$ micrómetros

$D(v, 0.9) = 74.8$ micrómetros

Esta formulación de microesferas se suspendió en
15 un medio acuoso apropiado, se liofilizó y se esterilizó mediante radiación gamma.

La pureza medida en la composición farmacéutica biodegradable obtenida es de 99.2%, y la descarga evaluada *in vitro* (en un amortiguador de fosfato a pH 7.4), durante
20 un periodo de 6 horas es de 10.9%.

En este ejemplo, la formulación farmacéutica obtenida se probó *in vivo* y el modelo animal es la rata. La formulación descrita anteriormente, se suspendió en agua para inyección y se administró a una dosis de concentración
25 de 18 mg/kg a 6 ratas.

El agonista de LHRH triptorelina de la composición farmacéutica biodegradable se liberó en una cantidad inmediata importante en el transcurso de horas después de la inyección, y a continuación mostró una liberación constante y significativa durante un periodo largo de al menos 168 días, es decir, 6 meses (véase la Figura 3).

Ejemplo 5

Con el fin de incrementar el cumplimiento y la conveniencia por parte de los pacientes, los inventores también desarrollaron una formulación definida en el ejemplo 3 previo, que permite una inyección cada 6 meses (24 semanas). El estudio discutido en este ejemplo investigó la eficacia y seguridad de esta formulación después de 2 inyecciones intramusculares consecutivas de 22.5 mg de pamoato de triptorelina en 120 pacientes con cáncer de próstata avanzado. Se realizaron cuatro evaluaciones semanales de testosterona durante 48 semanas.

Las concentraciones de testosterona en suero cayeron a niveles de castración (≤ 1.735 nmoles/L) en 97.5% de los pacientes en D29, y 93% de los pacientes mantuvieron la castración de la semana 8 a la 48. Cinco de 8 pacientes que escaparon de la castración, tenían únicamente un aumento de testosterona aislado sin PSA (Antígeno

Específico de la Próstata) elevado, indicando una eficacia mantenida. Únicamente uno de estos aumentos aislados fue un fenómeno "agudo sobre crónico" verdadero después de la segunda inyección.

5 Las disminuciones relativas medias en el PSA de la línea basal fueron de 96.9% en la semana 24, y 96.4% en la semana 48, cuando 80.9% de los pacientes tenían un PSA normal.

10 El tipo e incidencia de los AE (Eventos Adversos), fueron comparables con aquéllos observados con las formulaciones de triptorelina registradas. Como con otros agonistas de GnRH, los AE relacionados con el fármaco más frecuentes fueron bochornos (71.7% de los pacientes). El fármaco del estudio fue muy bien tolerado localmente.

15 El estudio discutido anteriormente, muestra que la formulación de 6 meses de Triptorelina es eficaz y segura para inducir la castración química en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Esta nueva formulación conveniente requiere únicamente de 1 inyección cada 24
20 semanas, y muestra una eficacia y seguridad comparable con las formulaciones de 1 y 3 meses comercializadas.

Traducción Oficial código: NN-PCT052241 de un documento escrito en inglés, sellada por el suscrito Traductor Oficial, noviembre 29 de dos mil nueve, Bogotá, D.C., República de Colombia.

WO 2008/149320

PCT/IB2008/052241

AFIRMACIONES

1. Composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa al menos durante un período que abarca el sexo mes después de la inyección de dicha composición, donde dicha composición comprende un grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA que incorpora una sustancia activa en forma de una sal péptida insoluble en agua; dicho copolímero consta además de al menos 75% de ácido láctico y una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g, según se mide en cloroformo a 25°C y una concentración de polímero de 0.5 g/dL; dichas micropartículas además tienen una distribución de grano que se define de la siguiente manera:

- D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la Afirmación 1 donde la cantidad de ácido láctico es de al menos 85%.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la Afirmación 2 donde la viscosidad inherente está entre 0.1 y 0.4 dl/g.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con la Afirmación 2 donde dicha viscosidad inherente está entre 0.55 y 0.75 dl/g y preferiblemente entre 0.63 y 0.67 dl/g.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores donde dichas micropartículas son microesferas.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 4 donde dichas micropartículas son microgránulos.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores que consta además de otro grupo de micropartículas hecho de un copolímero del tipo PLGA que incorpora dicha sustancia activa y que consta de una cantidad de ácido láctico entre 70% y 80%.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con la Afirmación 7 donde la viscosidad inherente de dicho grupo adicional está entre 0.60 y 0.70 dl/g.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la Afirmación 8 donde las micropartículas de dicho grupo adicional son microgránulos.
10. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores 7 a 9 donde ambos grupos están en una razón de dosis de 50:50.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores donde al menos uno de dichos grupos de micropartículas se obtiene por mezcla, en un proceso libre de solventes, de dicho PLGA con dicha sal péptida insoluble en agua.
12. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 6 para la liberación lenta de una sal péptida insoluble en agua durante un período que va desde el cuarto mes después de la inyección de dicha composición hasta el sexto mes inclusive.
13. Uso de acuerdo con la Afirmación 12 donde dicho período inicia desde el primer mes después de la inyección de dicha composición.

14. Uso de acuerdo con la Afirmación 12 o 13 que consta además del uso del otro grupo de micropartículas definido en cualquiera de las afirmaciones 7 a 11, dichas micropartículas del otro grupo están diseñadas para liberar dicha sal péptida insoluble en agua durante al menos los primeros tres meses después de la inyección de dicha composición.

15. Uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones previas 1 a 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata, caracterizado por el hecho de que dicha composición se administra una vez cada 6 meses.

Traductor: SILVIO ALEJANDRO PUERTAS PINO

Resolución 0941 del 30 de agosto de 1996 del Ministerio del Interior y de Justicia

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa, al menos durante un periodo que cubre del 6° mes después de la inyección de la composición, la composición comprende un grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA, que incorpora una sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua; el copolímero comprende además al menos 75% de ácido láctico y una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g, medida en cloroformo a 25°C, y a una concentración del polímero de 0.5 g/dL; las micropartículas tienen además una distribución de tamaño definida como sigue:

- D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.

Fig. 1

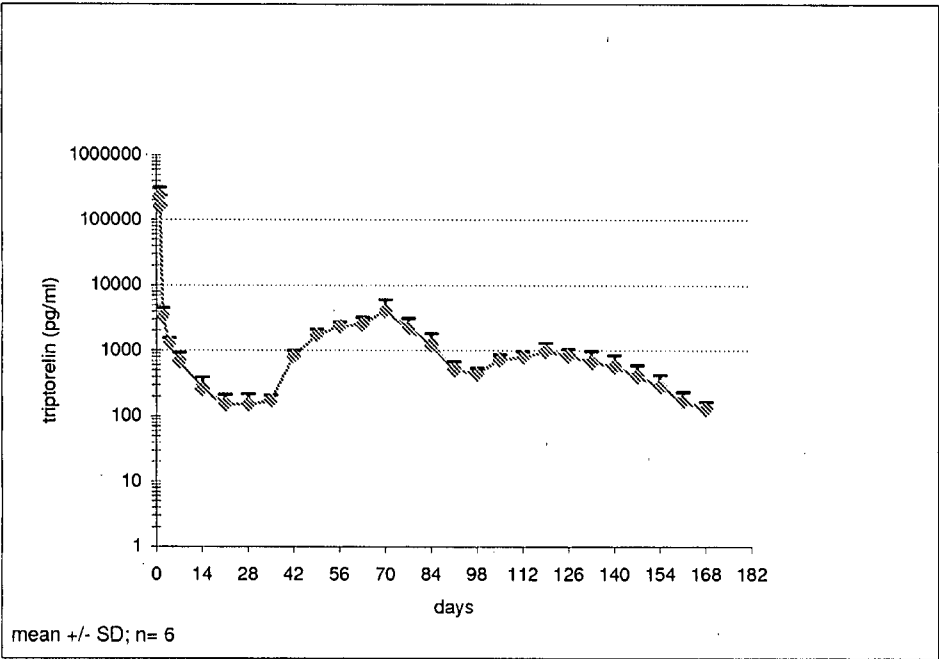


Fig. 2

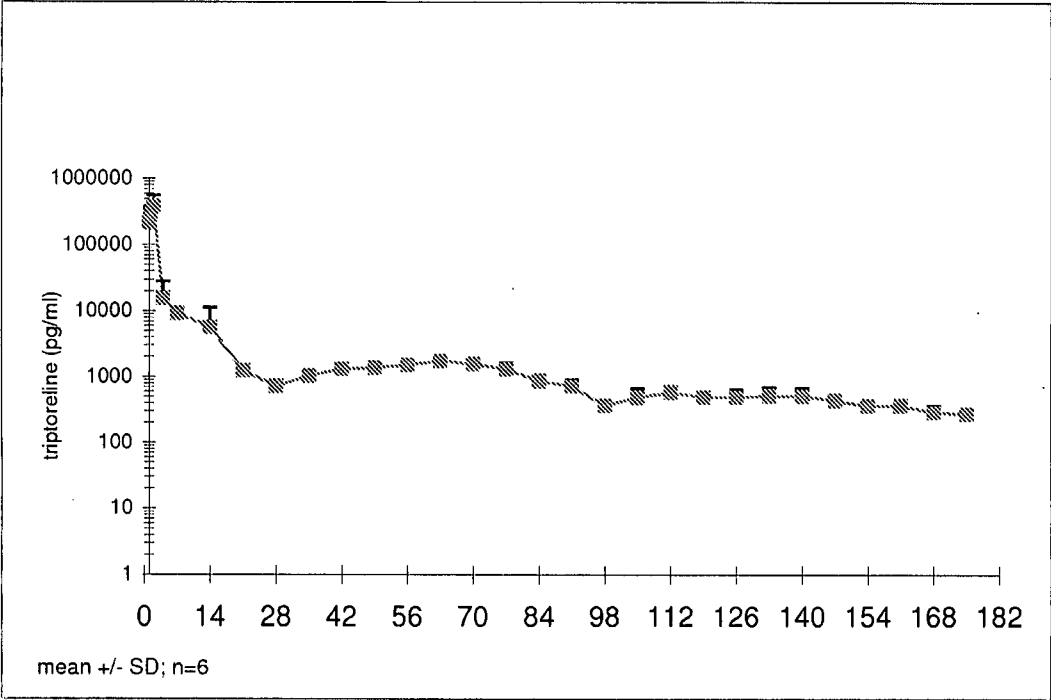
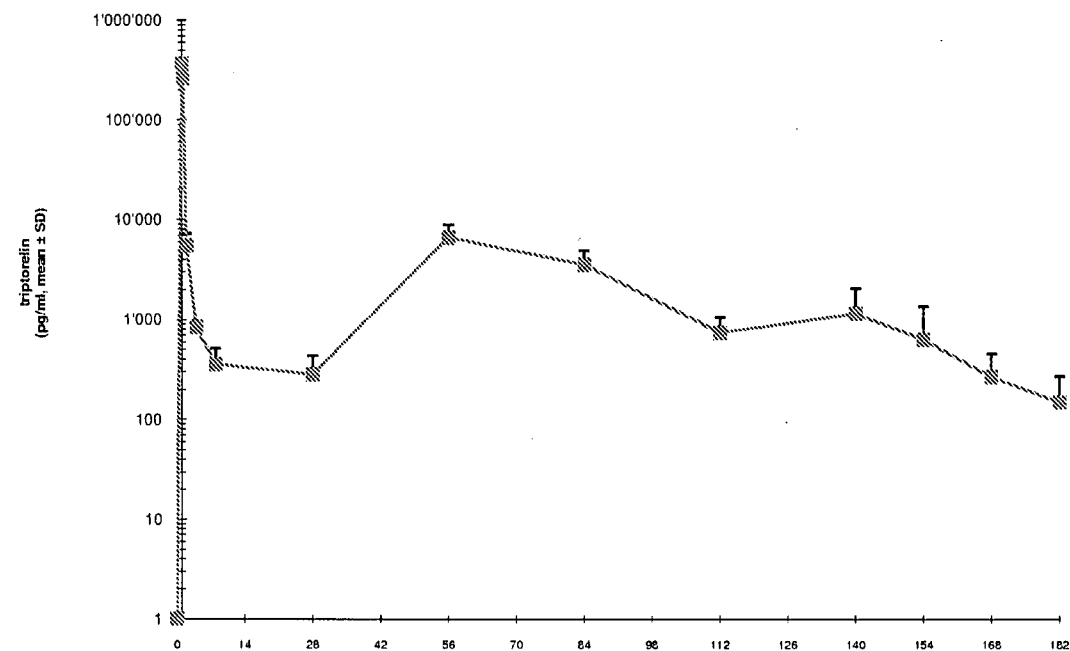


Fig. 3



REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa, al menos durante un periodo que cubre del 6° mes después de la inyección de la composición, la composición comprende un grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA, que incorpora la sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua; el copolímero comprende además al menos 75% (molar) de ácido láctico y tiene una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g, medida en cloroformo a 25°C, y a una concentración del polímero de 0.5 g/dL; las micropartículas tienen además una distribución de tamaño definida como sigue:

- D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el polímero comprende al menos 85% (molar) de ácido láctico.

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde la viscosidad inherente está entre 0.1 y 0.4 dl/g.

4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde la viscosidad inherente está

entre 0.5 y 0.9, de manera preferida entre 0.55 y 0.75 dl/g y de manera más preferida entre 0.63 y 0.67 dl/g.

5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las micropartículas son microesferas.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las micropartículas son microgránulos.

7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el grupo de micropartículas es un primer grupo, y en donde la composición comprende una mezcla del primer grupo de micropartículas y un segundo grupo de micropartículas, el primer y segundo grupos de micropartículas incorporan la sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde el segundo grupo de micropartículas está hecho de un copolímero del tipo PLGA que incorpora la sustancia activa, y que comprende una cantidad de ácido láctico entre 70% y 80% (molar).

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde la viscosidad inherente del segundo grupo está entre 0.5 y 0.9, de manera preferida entre 0.60 y 0.70 dl/g.

18

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, 8 ó 9, en donde las micropartículas del segundo grupo son microgránulos.

5 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, 8 ó 9, en donde las micropartículas del segundo grupo son microesferas.

10 12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde ambos grupos de micropartículas están en una relación de dosificación expresada en contenido de péptido, de 50:50.

15 13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde al menos uno de los grupos de micropartículas se obtiene mezclando, en un proceso libre de solventes, el PLGA con la sal peptídica insoluble en agua.

14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la sal peptídica insoluble en agua es pamoato de triptorelina.

20 15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizarse en la liberación lenta de una sal peptídica insoluble en agua durante un periodo que inicia al menos desde el 4° mes después de la inyección de la composición, hasta e incluyendo el 6° mes.

25 16. La composición farmacéutica según la

reivindicación 15, en donde el periodo empieza desde el 1^{er} mes después de la inyección de la composición.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 15 ó 16, que comprende además el segundo grupo de micropartículas definidas en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, y en donde las micropartículas del segundo grupo están diseñadas para liberar la sal peptídica insoluble en agua durante al menos los primeros tres meses después de la inyección de la composición.

18. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un fármaco en el tratamiento del cáncer de próstata, caracterizado por el hecho de que la composición se administra una vez cada 6 meses.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137855- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:48:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,368
 FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

*Este recibo debe ser utilizado
 Únicamente para tramites de
 Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.*

Marca: Pc7 11808 1052241

Expediente: _____

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** 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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137855- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:48:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,361
 FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

Unicamente para tramites de
 Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
 Marca: PCT/11808/1052241
 Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,360
 FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137855- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:48:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

Unicamente por

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Marca: P071130811052241

Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137855-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:48:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

utilizado

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,359
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

Únicamente para trámites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: Pc7/13.09/1052241
Expediente: _____

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **DEBIO RECHERCHE PHARMACETIQUE S.A.**

(72) Inventor(es) **DUCREY, Bertrand; GARROUSTE, Patrick; CURDY, Catherine; BARDET, Marie-Anne; PORCHET, Hervé; LUNDSTRÖM, Eija y HEIMGARTNER, Frédéric**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		07109767.9		06/06/2007		EP
		PCT/IB07/054372		27/10/2007		IB

(85) Fecha inicio fase nacional: **06-01-10**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **06-06-08**

No. de solicitud **PCT/IB08/052241**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **11-12-08** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2008/ 149320 A2**

(54) Titulo: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN LENTA HECHA DE MICROPARTÍCULAS**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **DEBIO RECHERCHE PHARMACETIQUE S.A.**

(72) Inventor(es): **DUCREY, Bertrand; GARROUSTE, Patrick; CURDY, Catherine; BARDET, Marie-Anne; PORCHET, Hervé; LUNDSTRÖM, Eija y HEIMGARTNER, Frédéric**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

07109767.9

06/06/2007

EP

PCT/IB07/054372

27/10/2007

IB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **06-01-10**

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

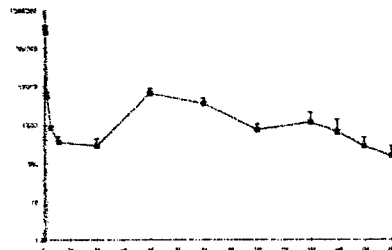
Fecha de presentación de la solicitud: **06-06-08**

No. de solicitud: **PCT/IB08/052241**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **11-12-08**

No.Publicación: **WO2008/149320 A2**



(54) Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN LENTA HECHA DE MICROPARTÍCULAS**

(57) Resumen: Una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa, al menos durante un periodo que cubre del 6º mes después de la inyección de la composición, la composición comprende un grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA, que incorpora una sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua; el copolímero comprende además al menos 75% de ácido **CONTINUA AL RESPALDO**

polímero de 0.5 g/dL, las micropartículas tienen además una distribución de tamaño definida como sigue.

- D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.

lático y una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g,
medida en cloroformo a 25°C, y a una concentración del

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 07109767.9 06/06/07 EP PCT/IB07/054372 27/10/07 IB		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) DEBIO RECHERCHE PHARMACETIQUE S.A. (72) Inventor(es) DUCREY, Bertrand; GARROUSTE, Patrick; CURDY, Catherine; BARDET, Marie-Anne; PORCHET, Hervé; LUNDSTRÖM, Eija y HEIMGARTNER, Frédéric (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-01-10 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-06-08 No. de solicitud PCT/IB08/052241		(87) Publicación Internacional Fecha: 11-12-08 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2008/149320 A2	
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN LENTA HECHA DE MICROPARTÍCULAS			

Resumen:

Una composición farmacéutica hecha de micropartículas para la liberación lenta de una sustancia activa, al menos durante un periodo que cubre del 6° mes después de la inyección de la composición, la composición comprende un grupo de micropartículas hechas de un copolímero del tipo PLGA, que incorpora una sustancia activa en la forma de una sal peptídica insoluble en agua; el copolímero comprende además al menos 75% de ácido láctico y una viscosidad inherente entre 0.1 y 0.9 dl/g, medida en cloroformo a 25°C, y a una concentración del polímero de 0.5 g/dL; las micropartículas tienen además una distribución de tamaño definida como sigue:

- D (v,0.1) está entre 10 y 30 micrómetros,
- D (v,0.5) está entre 30 y 70 micrómetros,
- D (v,0.9) está entre 50 y 110 micrómetros.



No. 09-137855- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:48:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 93LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 137855
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/052241
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	01826

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

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

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

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

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

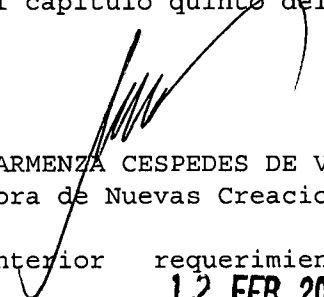
Continúa en la página siguiente...
Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



BICENTENARIO
2010

Radicación No.: 9 137855

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 FEB. 2010
adpall