



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-144074

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION DE ANTRACICLINA DE BAJA VISCOSIDAD

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

KTB TUMORFORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH

DOMICILIO

BERLIN, ALEMANIA

74. APODERADO

OSCAR CORREA

C.C. 79.524.634 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

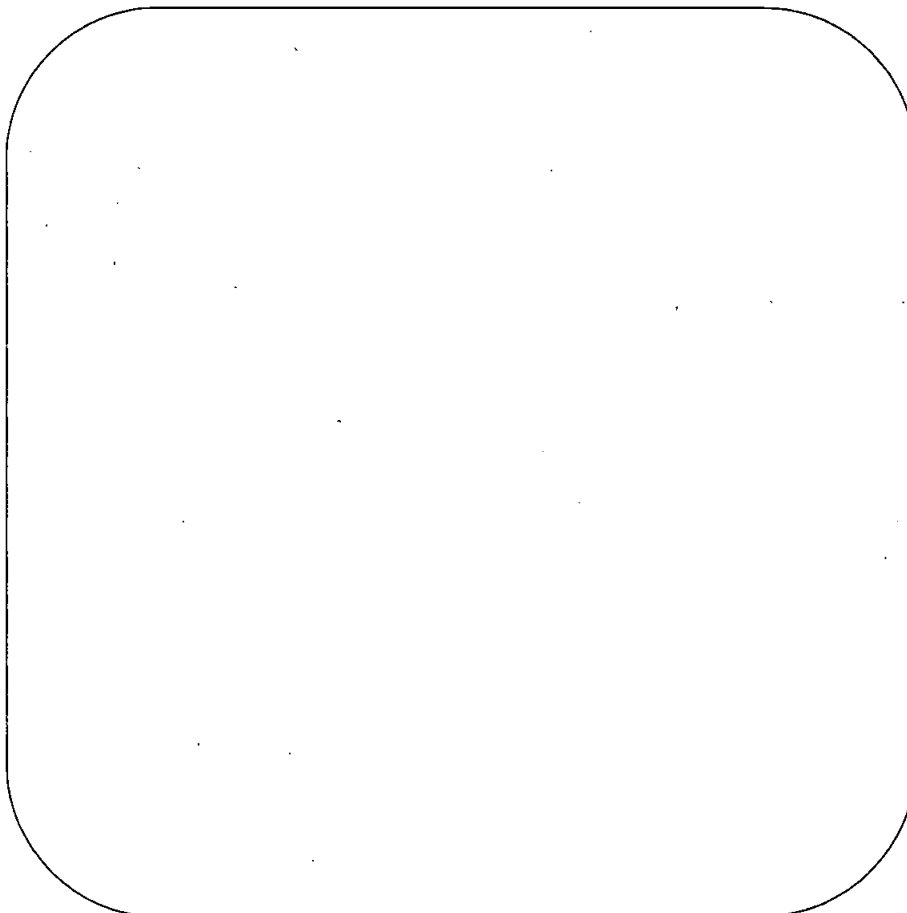
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: KTB TUMORFORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Carmer Strasse 6, 10623 Berlin, Alemania Domicilio: Berlin, Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: OSCAR CORREA Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número <u>79.524.634</u> T.P <u>71.027</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Felix KRATZ Zum Abtsweingarten 19, 79241 Ihringen, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/003969</u> Fecha: <u>16 de mayo de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/138646 A1</u> Fecha: <u>20 de noviembre de 2008</u>			
6 Título (54) <u>FORMULACIÓN DE ANTRACICLINA DE BAJA VISCOSIDAD</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 045/006</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>16 de mayo de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>07 009 865.2</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>09-86.060</u> <u>09-86.133</u> <u>09-87.665</u> Fecha: <u>17 de noviembre de 2009</u> <u>17 de noviembre de 2009</u> <u>23 de noviembre de 2009</u>			

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$275.000.oo.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12	Solicito la concesión de la patente,
	NOMBRE: OSCAR CORREA
	FIRMA : 
	C.C. 79.524.634 de Bogotá T.P. 71.027
JGG	

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/138646 A1

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 14 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

5

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/138646 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 45/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/003969

(22) International Filing Date: 16 May 2008 (16.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07 009 865.2 16 May 2007 (16.05.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **KTB TUMORFORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH** [DE/DE]; Carmer Strasse 6, 10623 Berlin (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **KRATZ, Felix** [DE/DE]; Zum Abtsweingarten 19, 79241 Ihringen (DE).

(74) Agents: **WEICKMANN & WEICKMANN** et al.; P.O. Box 860 820, 81635 München (DE).

(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, 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:

— with international search report

(54) Title: **LOW-VISCOUS ANTHRACYCLINE FORMULATION**

(57) Abstract: The present invention relates to formulations comprising an anthracycline compound and an aromatic or heterocyclic compound.



WO 2008/138646 A1

Low-viscous Anthracycline Formulation

Description

5

The present invention relates to formulations comprising an anthracycline compound and an aromatic or heterocyclic compound.

10 Anthracyclines such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, zorubicin, aclarubicin or carminomycin are used in the treatment of malignant diseases. Due to narrow therapeutic window of these agent, several anthracycline derivatives (Monneret, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 483-493) and prodrugs (Kratz, F.; Warnecke, A.; Schmid, B.; Chung, D. E.; Gitzel, M. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 477) have been developed and
15 first candidates are undergoing clinical studies. A prerequisite for such studies is the availability of a sterile formulation of the respective anthracycline derivative. Due to the structure of anthracyclines, they can form physical aggregates and self-associate in solution which is dependent on the concentration, the salt concentration, the temperature and the pH
20 value (Hayakawa, E. et al., *Chem.Pharm.Bull.* **1991**, 39, 1009-1012). Physical aggregation can lead to gel formation and viscous solutions which cannot be sterile-filtered.

25 Anthracyclines form aggregates in aqueous solution („stacking effect”). For the most commonly used anthracyclines doxorubicin, daunorubicin, epirubicin and idarubicin, the stacking effect can be reduced by dissolving the anthracycline at an acidic pH value and a low salt concentration so that the solution can be sterile-filtered. For certain anthracycline derivatives and
30 prodrugs these conditions are not sufficient to reduce the viscosity of the resulting solution, or they are not applicable due to stability issues. The extent of aggregation will depend on the chemical modification of the anthracycline. In acid-sensitive prodrugs the pH cannot be too acidic in order to prevent cleavage. In addition, with acid-sensitive prodrugs or labile

- 2 -

anthracycline derivatives it is often desirable to prepare solutions at temperatures below room temperature before sterile filtration which in turn increases the viscosity of the solution.

5 Therefore, it was an object of the invention to provide anthracycline formulations having reduced viscosity, in particular, to allow sterile filtration of such formulations.

10 According to the invention said object is achieved by a formulation comprising an anthracycline compound and an aromatic or heterocyclic compound.

The present invention relates to a procedure that reduces aggregation and/or viscosity of solutions of anthracycline compounds and, in particular, of anthracycline derivatives, making them amenable to sterile filtration.

15 In the present invention it was found that the addition of aromatic or heterocyclic compounds can prevent or reduce aggregation of anthracycline compounds such as anthracycline derivatives and/or prodrugs, thus decreasing the viscosity of the respective aqueous solution. By the addition of aromatic or heterocyclic compounds according to the invention it is possible to keep the viscosities of solutions containing anthracycline derivatives low enough to allow sterile filtration. Thereby the formulations of the invention still have sufficiently low viscosity, even at low temperatures, in particular, at temperatures < 10 °C, more preferably < 5 °C. This is especially advantageous because solutions containing anthracycline compounds often show only low stability at higher temperatures.

30 Sterile filtration, as used herein, in particular, refers to filtration through a 1 µm filter and preferably through a 0.2 µm or smaller filter. The viscosity of the formulations of the invention is preferably ≤ 1000 mPa·s, more preferably ≤ 100 mPa·s, especially ≤ 50 mPa·s, even more preferably ≤ 5 mPa·s, and in particular ≤ 2 mPa·s at a temperature of 18 °C, in particular, at 10 °C,

- 3 -

preferably at 5 °C and more preferably at 3 °C.

According to the invention the formulations comprise an aromatic or heterocyclic compound. Heterocyclic compounds are any compounds which
5 comprise a cycle in their structure, wherein the cycle contains at least one heteroatom besides carbon atoms, in particular, a heteroatom selected from O, N, S or P, in particular, O and/or N. A heterocycle preferably contains 1 to 5, more preferably 1 to 3, and most preferably 1 to 2 heteroatoms.

10 Aromatic compounds are any compounds which comprise an aromatic moiety. The aromatic moiety may be formed of a cycle containing only carbon atoms or of a cycle which also contains heteroatoms, in particular, selected from O, N, S and P, preferably O and N.

15 The formulations of the invention preferably comprise an anthracycline compound and an aromatic compound.

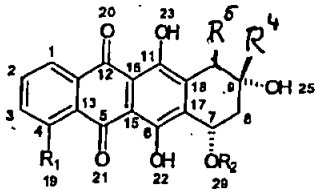
The aromatic or heterocyclic compound of the present invention can be mono- or polycyclic. Preferred monocycles are benzoic acid and its
20 derivatives such as hydroxybenzoic acid, alkylhydroxybenzoic acid (alkyl = methyl, ethyl, propyl, butyl), benzylalcohol and its derivatives, and niacin, in particular, nicotinic acid and/or nicotinic acid amide, and its derivatives.

Further preferred aromatic compounds of the present invention are amino
25 acids or N-substituted amino acids, e.g. N-acetyl substituted amino acids. Especially preferred amino acids are tyrosine, phenylalanine, histidine or tryptophane. Most preferred N-substituted amino acids are D-N-acetyltryptophane, L-N-acetyltryptophane, or D,L-N-acetyltryptophane.

30 The formulations of the invention further comprise an anthracycline compound, preferably an anthracycline derivative. In a preferred embodiment, the anthracycline derivative is derived from doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, zorubicin, aclarubicin or

carminomycin. The anthracycline derivatives, in particular, contain a binding moiety which allows binding of the anthracycline to a biomolecule and, in particular, to a protein. Thus, preferred anthracycline derivatives contain a maleinimide, a halogen acetate amide, a halogen acetate, a pyridyldithio, a N-hydroxysuccinimide ester or an isothiocyanate group, most preferably a maleinimide group. Further preferred are anthracycline derivatives which are anthracycline hydrazone derivatives.

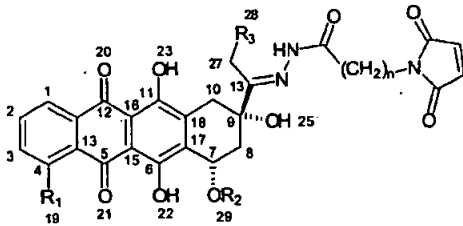
Especially preferred anthracycline derivatives have the general formula



wherein

R₁ is OCH₃, OC₂H₅, H or OH, R₂ is a glycoside, R₄ and R₅ independently are H, OH, C₁-C₄ alkyl, in particular, C₂H₅, OC₁-C₄ alkyl or C(CH₂R₃) = N-NH-CO-X-Y, wherein R₃ is H or OH, X is a linking group, in particular, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-C₆H₄- or -C₆H₄-, wherein n = 1-12, and Y is a binding group, in particular, a maleinimide group, a halogen acetate amide group, a halogen acetate group, a pyridyldithio group, an N-hydroxysuccinimide ester group, isothiocyanate group, a disulfide group, a vinylcarbonyl group, an aziridine group or an acetylene group, with the proviso that at least one of R₄ and R₅ is C(CH₂R₃) = N-NH-CO-X-Y.

In an embodiment of the present invention the anthracycline derivative has the general formula



- 5 -

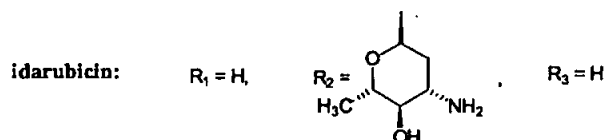
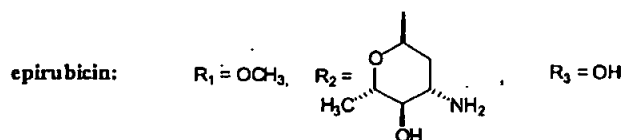
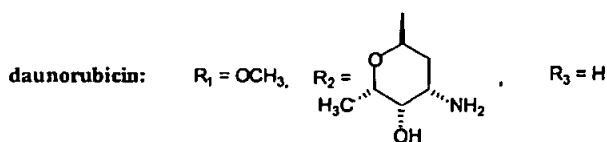
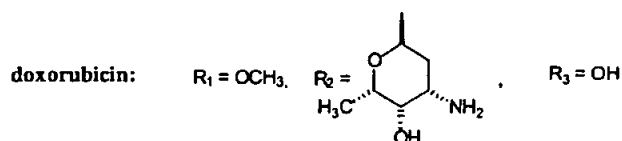
wherein

R_1 is OCH_3 , H, OH or OC_2H_5 ;

R_2 is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

R_3 is H, OH or OCH_3 , and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,

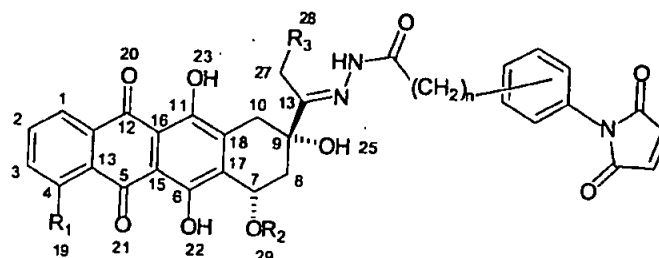


and $n = 1 - 12$.

In a specific embodiment the anthracycline is doxorubicin and $n = 5$, i.e. the anthracycline derivative is the 6-maleimidocaproylhydrazone derivative of doxorubicin.

- 6 -

In a further embodiment of the present invention the anthracycline derivative has the general formula



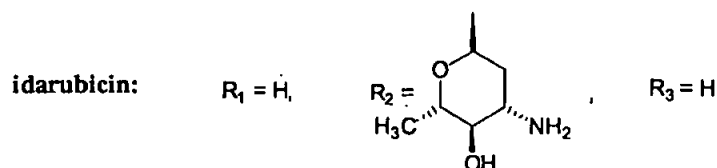
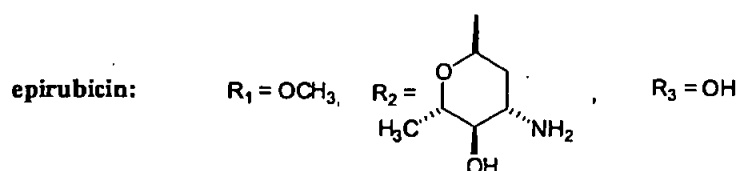
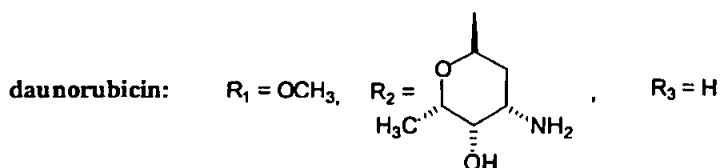
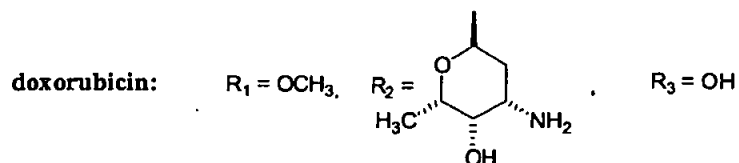
wherein

R_1 is OCH_3 , H, OH or OC_2H_5 ;

R_2 is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

R_3 is H, OH or OCH_3 , and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,

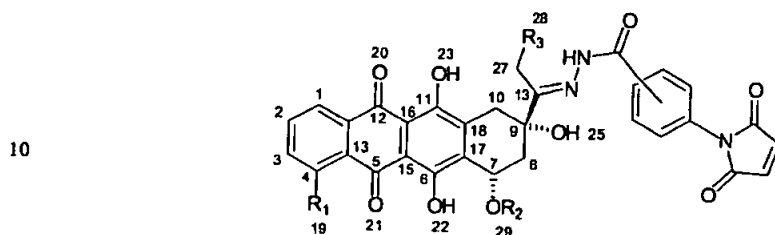


and $n = 1-12$.

- 7 -

In a specific embodiment the anthracycline is doxorubicin and $n = 1$, i.e. the anthracycline is the 6-phenylacetylhydrazone derivative of doxorubicin.

5 In a further embodiment of the present invention the anthracycline derivative has the general formula

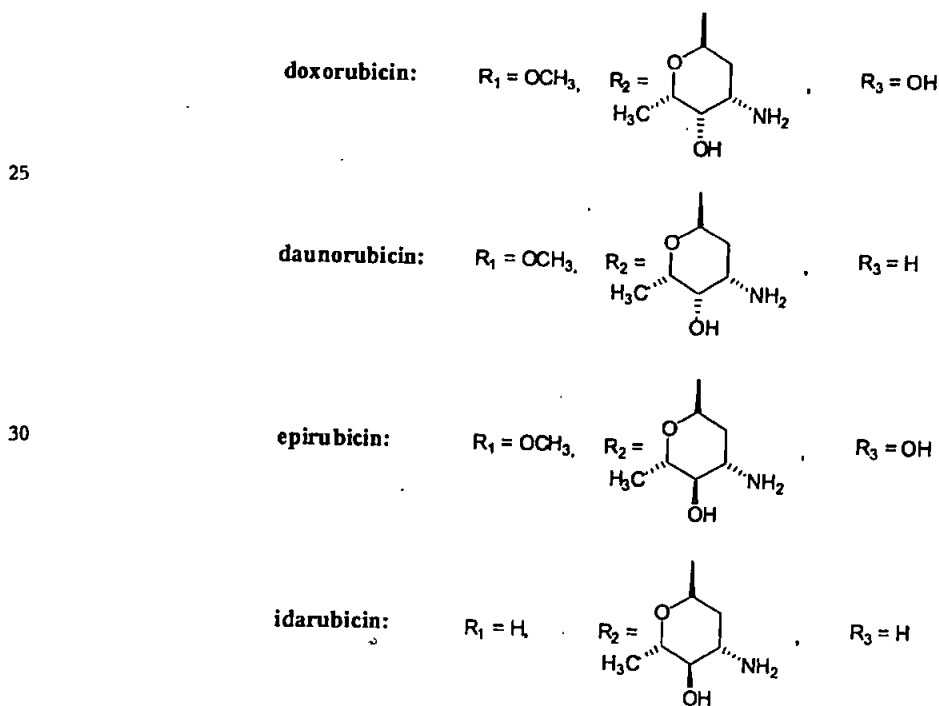


wherein

R_1 is OCH_3 , H, OH or OC_2H_5 ;

15 R_2 is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

20 R_3 is H, OH or OCH_3 , and



- 8 -

In a specific embodiment the anthracycline is doxorubicin and the maleimide derivative is 3- or 4-maleimidobenzoic acid hydrazide, i.e. the anthracycline derivative is the 3- or 4-maleimidobenzoylhydrazone derivative of doxorubicin.

5 The formulation according to the invention preferably is an aqueous formulation, in particular, a formulation containing at least 10 wt.-%, more preferably at least 50 wt.-% water. Especially preferably, the formulation is a pharmaceutical composition.

10 The ratio between the anthracycline compound, in particular, the anthracycline derivative, and the aromatic or heterocyclic compound can vary according to the present invention. A preferred ratio between the anthracycline derivative and the aromatic or heterocyclic compound is in the range of approximately 0.5 to 10, in particular, from 0.8 to 5 (referred to
15 weight).

The amount of anthracycline compound in the formulation is preferably from 0.1 wt.% to 10 wt.%, more preferably from 0.5 wt.% to 5 wt.% based on the total weight of the formulation.

20

The amount of aromatic or heterocyclic, in particular, aromatic compound is preferably from 0.1 wt.% to 10 wt.%, in particular, from 0.2 wt.% to 5 wt.%.

Typically, the aromatic or heterocyclic compound of the present invention is
25 added to water or a buffer before adding the anthracycline derivative, but if desired the aromatic or heterocyclic compound can also be added after the anthracycline derivative.

The buffer solutions are made of common salts for preparing buffers such as
30 sodium or potassium phosphate, carbonate, sulphate, acetate, or citrate. The formulations may contain in addition a pharmaceutical solvent or solubilizer such as *tert.*-butanol, 1-butanol, 2-butanol, ethanol, 1-propanol, isopropanol, 1,2-propylene glycol, glycerol, macrogols, polyethylene glycols

- 9 -

or polyethylene oxides, Tween, Cremophor or polyvinylpyrrolidone. Furthermore, the formulations can contain an excipient such as sucrose, mannitol, or lactose. For stability reasons, the buffer – dependent on its composition - can be pre-cooled to a temperature of -20 °C.

5

The pH value of the buffer is typically in the range of pH 4.0 – 9.0, preferably in the range pH 5.0 – 8.0.

10 In a specific embodiment of the present invention the 6-maleimidocaproylhydrazone derivative of doxorubicin is formulated in the presence of D,L-N-acetyltryptophane. The molar ratio of the 6-maleimidocaproylhydrazone derivative of doxorubicin (DOXO-EMCH) to D,L-N-acetyltryptophane is in the range of approximately 0.5 to 2.0. For preparing the pharmaceutical composition, the 6-maleimidocaproylhydrazone
15 derivative of doxorubicin is added to pre-cooled water or a pre-cooled sodium phosphate buffer (pH 5.0 - 6.5) containing sucrose or mannitol as an excipient and D,L-N-acetyltryptophane as the heterocyclic compound of the present invention that reduces the viscosity of the solution and makes sterile filtration possible. For stability reasons, the buffer is pre-cooled to a
20 temperature in the range of +6 to -5 °C. If D,L-N-acetyltryptophane is not present, sterile filtration is not possible due to the high viscosity of the DOXO-EMCH solution. For sterile filtration commercially available cartridges with a 0.2 µm filter are used. After sterile filtration the DOXO-EMCH solution is filled into vials and lyophilized.

25

In another specific embodiment of the present invention the 6-maleimidocaproylhydrazone derivative of doxorubicin is formulated in the presence of D,L-N-acetyltryptophane and *tert.*-butanol. The ratio of the 6-maleimidocaproylhydrazone derivative of doxorubicin (DOXO-EMCH) to D,L-N-acetyltryptophane is in the range of approximately 0.5 – 2.0. For preparing
30 the pharmaceutical composition, the 6-maleimidocaproylhydrazone derivative of doxorubicin is added to a mixture of pre-cooled sodium phosphate buffer (pH 5.0 - 6.5) and *tert.*-butanol containing sucrose or mannitol as an

- 10 -

excipient and D,L-N-acetyltryptophane as the heterocyclic compound of the present invention that reduces the viscosity of the solution and makes sterile-filtration possible. The content of *tert.*-butanol in the buffer mixture is in the range of approximately 20 – 80 %, in a preferred embodiment it is 50 %
5 %. For stability reasons, the buffer mixture is pre-cooled to a temperature in the range of +6 to -15 °C. If D,L-N-acetyltryptophane is not present, sterile-filtration is not possible due to the high viscosity of the DOXO-EMCH solution. For sterile-filtration commercially available cartridges with a 0.2 µm filter are used. After sterile-filtration the DOXO-EMCH solution is filled into
10 vials and lyophilized.

The present invention is illustrated in the following examples without any limitation thereto.

15

Example 1

To a jacketed vessel fitted with an overhead stirrer are added 4767 mL of a sterile buffer containing 10 mM sodium phosphate, 0.6 % D,L-N-acetyltryptophane, and 5 % D-sucrose with a pH value of 6.0. The buffer is
20 stirred and with the aid of a circulating brine solution the temperature of the buffer is adjusted to +5 °C. To the pre-cooled buffer are added 96.458 g of the 6-maleimidocaproyl hydrazone derivative of doxorubicin hydrochloride (DOXO-EMCH HCl). DOXO-EMCH HCl is dissolved by stirring and sterile-
25 filtered through a Acropak 500 filter (0.8/0.2 µm) into a second jacketed vessel set at -3 °C. Under stirring 50 mL vials are filled immediately with a volume of 6.1 and 12.2 mL that corresponds to 122 mg and 244 mg of DOXO-EMCH per vial. Filled trays are placed in a freeze dryer and freeze drying carried out according to the following lyophilization cycle:

30

- 11 -

	Temp (Celsius)	Time (hours)
	-20	1:00
	-45	2:00
5	-45	5:00
	-50	0:30
	Vacuum .1 mbar	
	-25	2:00
10	-25	23:00
	-25	23:00
	-25	4:00
	20	2:00
	20	20:00
15	20	10:00

Example 2:

20 To a jacketed vessel fitted with an overhead stirrer are added 500 mL of a sterile 1:1 mixture of tert.-butanol and 20 mM sodium phosphate/10 % sucrose, 1.2 % N-acetyltryptophane (pH 6.0). The buffer mixture is stirred and with the aid of a circulating brine solution the temperature of the buffer is adjusted to 0 °C. To the pre-cooled buffer mixture are added 10 g of the 6-

25 maleimidocaproyl hydrazone derivative of doxorubicin hydrochloride (DOXO-EMCH HCl). DOXO-EMCH HCl is dissolved by stirring for 30 minutes and sterile-filtered through a Acropak filter (0.8/0.2 µm) into a second jacketed vessel set at -8 °C. Under stirring 100 mL vials are filled immediately with a volume of 15 mL that corresponds to 300 mg of DOXO-EMCH per vial. Filled

30 trays are placed in a freeze dryer and freeze drying carried out according to the following lyophilization cycle:

	Temp (Celsius)	Time (hours)
35	-20	1:00
	-45	2:00
	-45	5:00
	-50	0:30
40		

17

WO 2008/138646

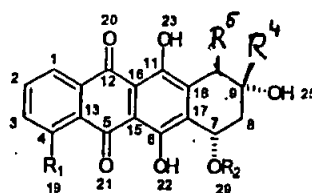
PCT/EP2008/003969

- 12 -

	Vacuum .1 mbar	
	-25	2:00
	-25	23:00
5	-25	23:00
	-25	4:00
	20	2:00
	20	20:00
	20	10:00
10		

Claims

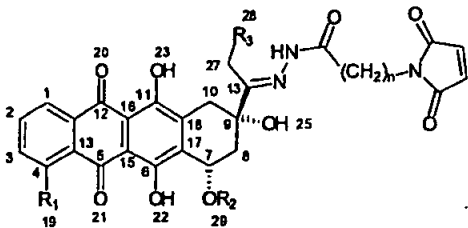
1. Formulation comprising an anthracycline compound and an aromatic or heterocyclic compound.
2. Formulation according to claim 1 in which the anthracycline compound is an anthracycline derivative derived from doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, zorubicin, aclarubicin or carminomycin.
3. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline compound is an anthracycline hydrazone derivative.
4. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline derivative has the general formula



wherein

R_1 is OCH_3 , OC_2H_5 , H or OH, R_2 is a glycoside, R_4 and R_5 independently are H, OH, C_1 - C_4 alkyl, in particular, C_2H_5 , OC_1 - C_4 alkyl or $C(CH_2R_3) = N-NH-CO-X-Y$, wherein R_3 is H or OH, X is a linking group, in particular, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C_6H_4-$ or $-C_6H_4-$, wherein $n = 1-12$, and Y is a binding group, in particular, a maleinimide group, a halogen acetate amide group, a halogen acetate group, a pyridyldithio group, an N-hydroxysuccinimide ester group, isothiocyanate group, a disulfide group, a vinylcarbonyl group, an aziridine group or an acetylene group, with the proviso that at least one of R_4 and R_5 is $C(CH_2R_3) = N-NH-CO-X-Y$.

5. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline derivative has the general formula



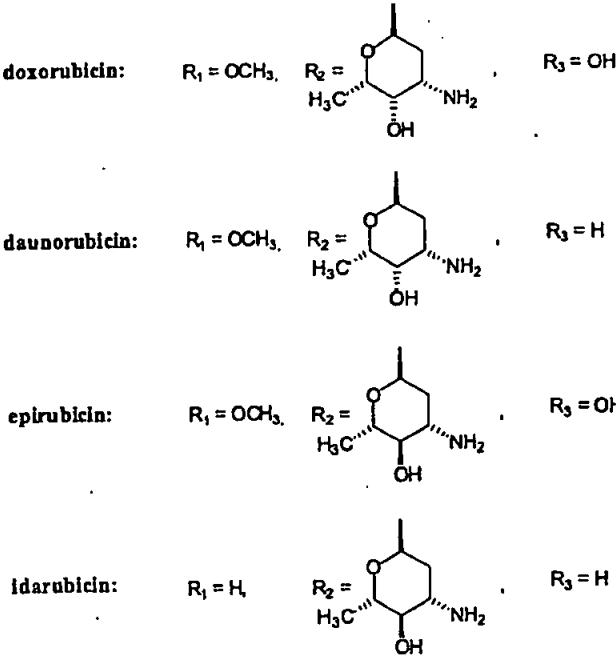
wherein

R₁ is OCH₃, H, OH or OC₂H₅;

R₂ is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

R₃ is H, OH or OCH₃, and

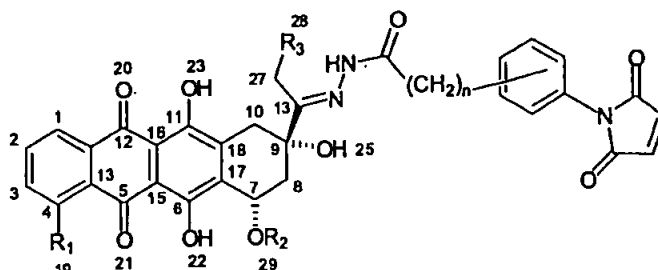
n is an integer from 1 to 12 and, in particular,



and n = 1-12.

- 15 -

6. Formulation according to any of claims 1 to 3 in which the anthracycline derivative has the general formula



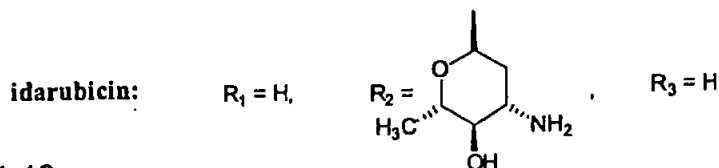
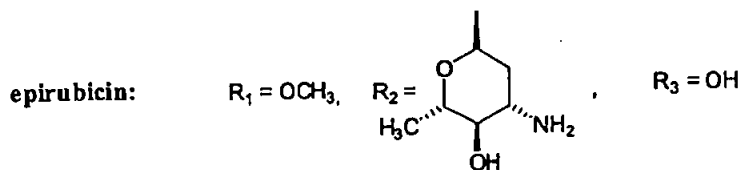
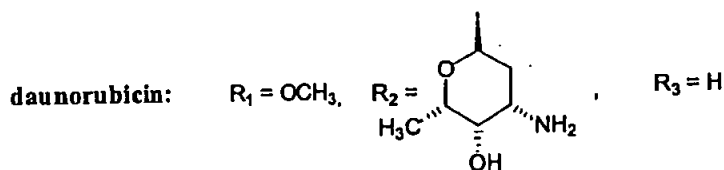
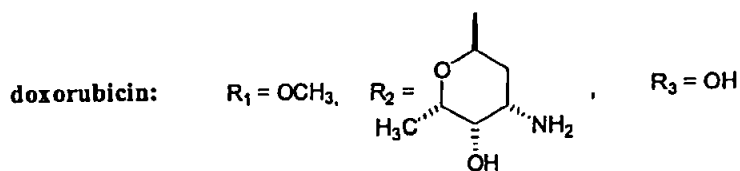
wherein

R₁ is OCH₃, H, OH or OC₂H₅;

R₂ is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

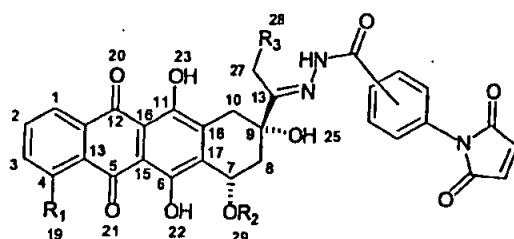
R₃ is H, OH or OCH₃, and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,



and n = 1-12.

7. Formulation according to any of claims 1 to 3 in which the anthracycline derivative has the general formula



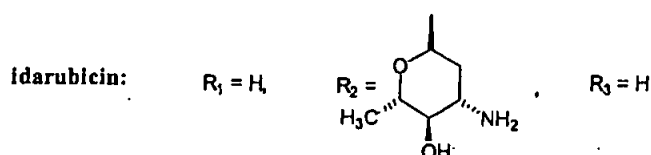
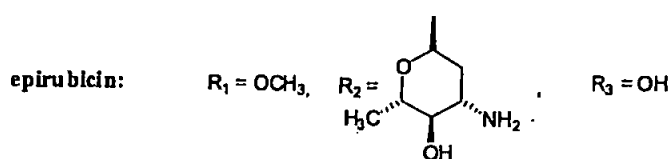
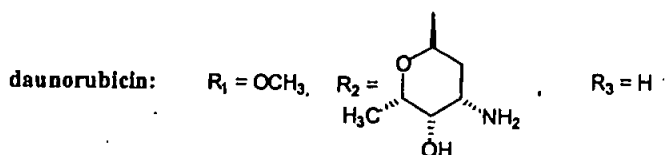
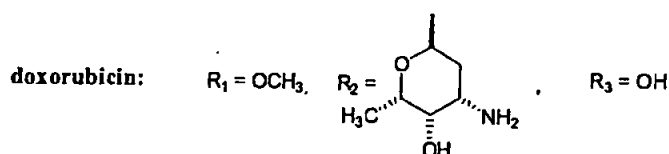
wherein

R_1 is OCH_3 , H, OH or OC_2H_5 ;

R_2 is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

R_3 is H, OH or OCH_3 , and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,



- 17 -

8. Formulation according to any of claims 5 to 7 in which the anthracycline is doxorubicin.
- 5 9. Formulation according to any of claims 5 to 8 in which $n = 5$.
- 10 10. Formulation according to any of claims 5 to 9 in which the anthracycline is doxorubicin and $n = 5$.
- 11 11. Formulation according to any of the previous claims in which the aromatic or heterocyclic compound is monocyclic.
- 12 12. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic compound is an unsubstituted or a substituted benzoic acid.
- 15 13. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic compound is hydroxybenzoic acid, an alkylhydroxybenzoic acid or benzylalcohol.
- 20 14. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the heterocyclic compound is niacin.
- 15 15. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic or heterocyclic compound is an amino acid.
- 25 16. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic or heterocyclic compound is a N-substituted amino acid.
- 30 17. Formulation according to claims 15 to 16 in which the amino acid is tyrosine, phenylalanine, histidine or tryptophane.
18. Formulation according to claim 16 in which the amino acid is D-N-acetyltryptophane, L-N-acetyltryptophane, or D,L-N-acetyltryptophane.

- 18 -

19. Formulation according to any of the previous claims in which the aromatic or heterocyclic compound is bicyclic, tricyclic or tetracyclic.
- 5 20. Formulation according to claim 19 in which the heterocyclic compound is riboflavin or a derivative thereof.
21. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline derivative and aromatic or heterocyclic compound is
10 prepared as a pharmaceutically acceptable solution or lyophilized form.
22. Formulation according to any of the preceding claims further comprising tert.-butanol and/or sucrose.
- 15 23. Formulation according to any of the preceding claims, which has been sterile-filtered.
24. A pharmaceutical composition according to claim 21 for the treatment of a cancer disease.
- 20 25. A method to reduce aggregation and/or viscosity of solutions of anthracycline compounds by adding aromatic and/or heterocyclic compounds.

25

FORMULACIÓN DE ANTRACICLINA DE BAJA VISCOSIDAD

Descripción

- 5 La presente invención se relaciona con formulaciones que comprenden un compuesto antraciclina y un compuesto heterocíclico o aromático.

Las antraciclinas tal como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina o carminomicina se utilizan en el tratamiento
10 de enfermedades malignas. Debido a la estrecha ventana terapéutica de este agente, varios derivados antraciclina (Monneret, C. Eur. J. Med. Chem., 2001, 36, 483-493) y profármacos (Kratz, F.; Warnecke, A.; Schmid, B.; Chung, D. E.; Gitzel, M. Curr. Med. Chem. 2006, 13, 477) se han desarrollado y los primeros candidatos son estudios clínicos de experimentación. Un prerrequisito para tales estudios es
15 la disponibilidad de una formulación estéril del derivado antraciclina respectivo. Debido a la estructura de antraciclinas, ellos pueden formar agregados físicos y autoasociado en solución que es dependiente en la concentración, la concentración de sal, la temperatura y el valor de pH (Hayakawa, E. et al., Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 1009-1012). La agregación física puede conducir a la
20 formación de gel y soluciones viscosas que no se pueden filtrar estériles.

Las antraciclinas forman agregados en solución acuosa ("efecto de apilamiento"). Para las antraciclinas utilizadas más comúnmente doxorubicina, daunorubicina, epirubicina y idarubicina, el efecto de apilamiento se puede reducir al disolver la
25 antraciclina en un valor de pH ácido y una concentración baja en sal ya que la solución se puede filtrar estéril. Para ciertos derivados antraciclina y profármacos estas condiciones no son suficientes para reducir la viscosidad de la solución

resultante, o ellos no son aplicables debido a los procesos de estabilidad. El grado de agregación dependerá de la modificación química de la antraciclina. En profármacos sensibles a ácido el pH no puede ser muy ácido con el fin de evitar división. Adicionalmente, con profármacos sensibles a ácido o derivados antraciclina lábiles es frecuentemente deseable preparar soluciones a 5 temperaturas por debajo de temperatura ambiente antes de filtración estéril que a su vez incrementa la viscosidad de la solución.

Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar formulaciones de 10 antraciclina que tienen viscosidad reducida, en particular, para permitir filtración estéril de tales formulaciones.

De acuerdo con la invención dicho objeto se logra mediante la formulación que comprende un compuesto antraciclina y un compuesto heterocíclico o aromático.

15 La presente invención se relaciona con un procedimiento que reduce la agregación y/o viscosidad de soluciones de compuestos antraciclina y, en particular, de derivados antraciclina, haciéndolos susceptibles para filtración estéril.

20 En la presente invención se encuentra que la adición del compuesto heterocíclico o aromático puede evitar o reducir la agregación de compuestos antraciclina tal como derivados antraciclina y/o profármacos, así reduce la viscosidad de la respectiva solución acuosa. Mediante la adición del compuesto heterocíclico o 25 aromático de acuerdo con la invención es posible para mantener viscosidades de las soluciones que contienen derivados antraciclina suficientemente bajos para permitir la filtración estéril. Por lo que las formulaciones de la invención aún tienen

suficiente viscosidad baja, aún a temperaturas bajas, en particular, a temperaturas < 10 °C, más preferiblemente < 5 °C. Esto es especialmente ventajoso debido a que las soluciones contienen compuestos antraciclina que muestran frecuentemente solo baja estabilidad en temperaturas mayores.

5

Filtración estéril, como se utiliza aquí, en particular, se refiere a filtración a través de un filtro de 1 µm y preferiblemente un filtro de 0.2 µm o filtro más pequeño. La viscosidad de las formulaciones de la invención es preferiblemente ≤ 1000 mPas, más preferiblemente ≤ 100 mPas, especialmente ≤ 50 mPas, aún más preferiblemente ≤ 5 mPas, y en particular ≤ 2 mPas en una temperatura de 18 °C, en particular, a 10 °C, preferiblemente a 5 °C y más preferiblemente a 3 °C.

De acuerdo con la invención las formulaciones comprenden un compuesto heterocíclico o aromático. Los compuestos heterocíclicos son cualesquier compuestos que comprenden un ciclo en su estructura, en donde el ciclo contiene por lo menos un heteroátomo a pesar de los átomos de carbono, en particular, un heteroátomo seleccionado de O, N, S o P, en particular, O y/o N. Un heterociclo preferiblemente contiene 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 heteroátomos.

20

Los compuestos aromáticos son cualesquier compuestos que comprenden un grupo funcional aromático. El grupo funcional aromático se puede formar de un ciclo que contiene solo átomos de carbono o de un ciclo que también contiene heteroátomos, en particular, seleccionados de O, N, S y P, preferiblemente O y N.

25

Las formulaciones de la invención preferiblemente comprenden un compuesto antraciclina y un compuesto aromático.

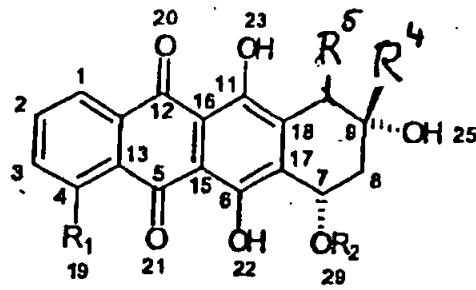
El compuesto heterocíclico o aromático de la presente invención puede ser mono- o policíclico. Los monociclos preferidos son ácido benzoico y sus derivados tal como ácido hidroxibenzoico, ácido alquilhidroxibenzoico (alquilo= metilo, etilo, propilo, butilo), alcohol bencílico y sus derivados, y niacina, en particular, ácido nicotínico y/o amida de ácido nicotínico, y sus derivados.

Los compuestos aromáticos preferidos adicionales de la presente invención son aminoácidos o aminoácidos N-sustituidos, por ejemplo aminoácidos N-acetilsustituidos. Especialmente los aminoácidos preferidos son tirosina, fenilalanina, histidina o triptofano. Los aminoácidos N-sustituidos son D-N-acetiltryptofano, L-N-acetyltryptofano, o D,L-N-acetyltryptofano.

Las formulaciones de la invención comprenden adicionalmente un compuesto antraciclina, preferiblemente un derivado antraciclina. En una modalidad preferida, el derivado antraciclina es derivado de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina o carminomicina. El derivado antraciclina, en particular, contiene un grupo funcional de unión que permite la unión de la antraciclina a una biomolécula y, en particular, a una proteína. Así, los derivados antraciclina preferidos contienen una maleinimida, una amida de acetato halógeno, un acetato de halógeno, a piridilditio, un éster N-hidroxisuccinimida o un grupo isotiocianato, más preferiblemente un grupo maleinimida. Los derivados antraciclina preferidos adicionales son aquellos que son derivados hidrazona antraciclina.

25

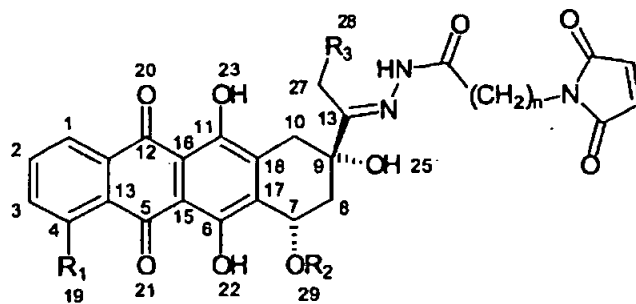
Especialmente los derivados antraciclina preferidos tienen la Fórmula general



en donde

R_1 es OCH_3 , OC_2H_5 , H o OH, R_2 es una glicosida, R_4 y R_5 son
 independiente H, OH, alquilo C_1-C_4 , en particular, C_2H_5 , Oalquilo C_1-C_4 o
 $C(CH_2R_3) = N-NH-CO-X-Y$, en donde R_3 es H o OH, X es un grupo de
 ligado, en particular, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C_6H_4-$ o $-C_6H_4-$, en donde $n = 1-12$, y
 Y es un grupo de unión, en particular, un grupo maleinimida, un grupo
 acetato de amida halógeno, un grupo acetato de halógeno, un grupo
 piridilditio, un grupo éster N-hidroxisuccinimida, grupo isotiocianato, un
 grupo disulfuro, un grupo vinilcarbonilo, un grupo aziridina o un grupo
 acetileno, con la condición que por lo menos uno de R_4 y R_5 es $C(CH_2R_3) =$
 $N-NH-CO-X-Y$.

En una modalidad de la presente invención el derivado antraciclina tiene la
 Fórmula general



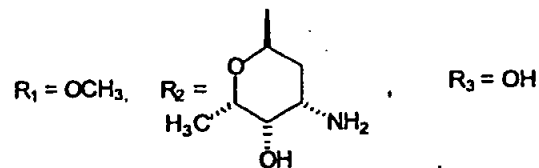
en donde

R_1 es OCH_3 , H, OH o OC_2H_5 ;

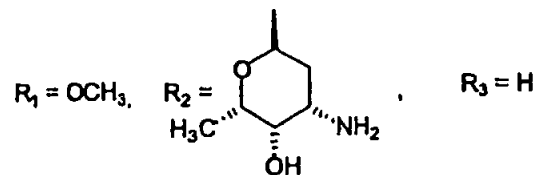
R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-
 5 heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-
 lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O- tetrahydro-2H-piran-3-
 il-tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo- hexapiranosilo;

R_3 es H, OH o OCH_3 , y n es un entero de 1 a 12 y, en particular,

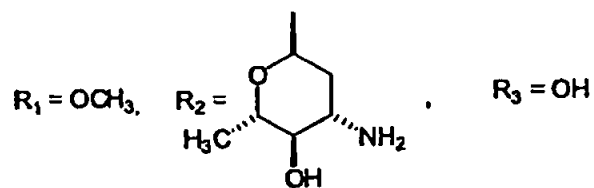
10



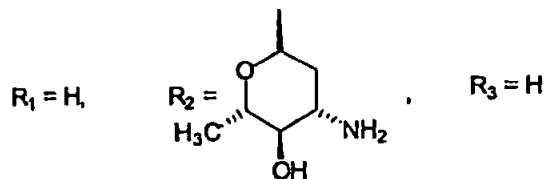
Doxorubicina:



Daunorubicina:



epinibicina:



15

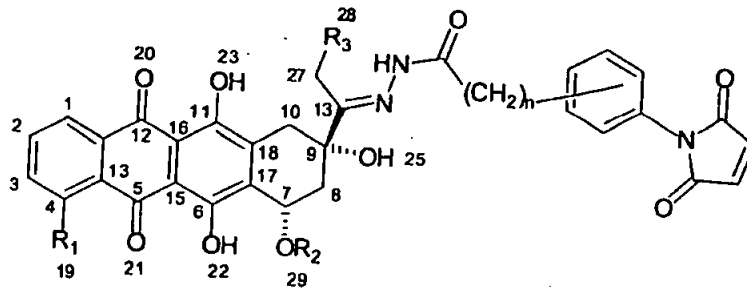
idarubicina:

y n = 1 -12.

Es una modalidad específica la antraciclina es doxorubicina y $n = 5$, es decir el derivado antraciclina es el derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de doxorubicina.

En una modalidad adicional de la presente invención el derivado antraciclina tiene

5 la Fórmula general



en donde R_1 es OCH_3 , H , OH o OC_2H_5 ;

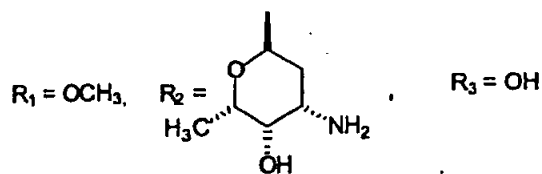
10

R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-piran-3-il-tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo;

15

R_3 es H , OH o OCH_3 , y

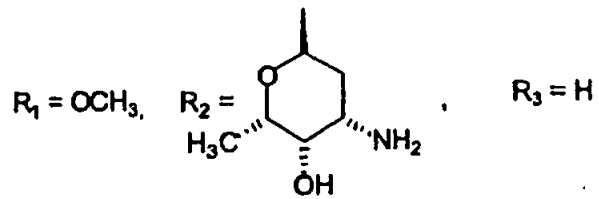
n es un entero de 1 a 12 y, en particular,



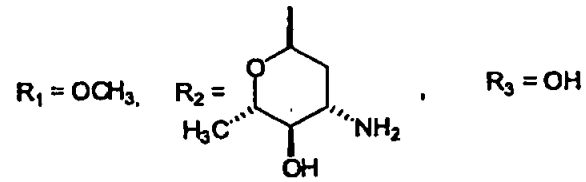
20

Doxorubicina:

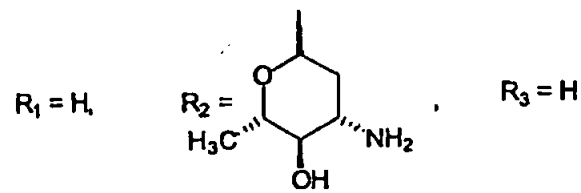
Daunorubicina:



epinubicina:



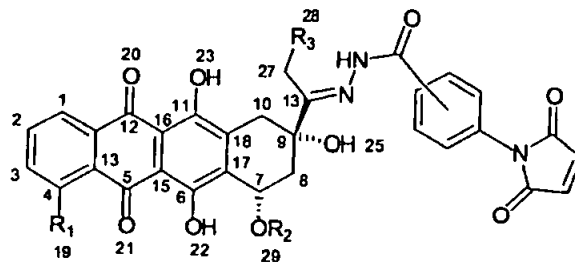
idarubicina:



5 y n=1-12

Es una modalidad específica la antraciclina es doxorubicina y $n = 1$, es decir la antraciclina es el derivado 6-fenilacetilhidrazona de doxorubicina.

10 En una modalidad adicional de la presente invención el derivado antraciclina tiene la Fórmula general

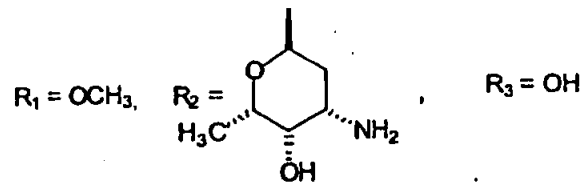


15 en donde

R_1 es OCH_3 , H , OH o OC_2H_5 ;

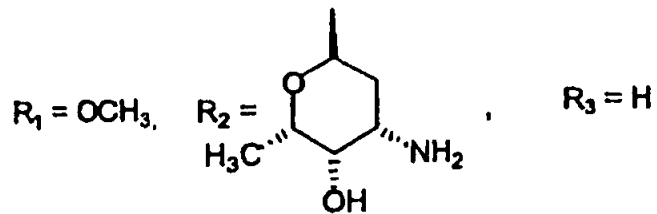
R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahidro-2H-piran-3-il-tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo;

R_3 es H , OH o OCH_3 , y

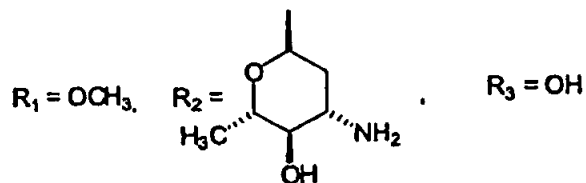


10

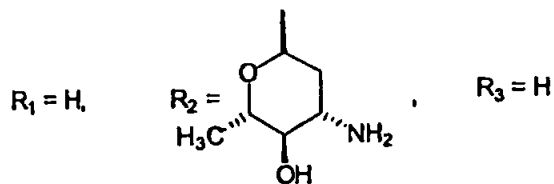
Doxorubicina:



Daunorubicina:



epinubicina:



idarubicina:

15

Es una modalidad específica la antraciclina es doxorubicina y el derivado maleimida es hidrazida de ácido 3- o 4-maleimidobenzoico, es decir el derivado antraciclina es el derivado 3- o 4-maleimidobenzoilhidrazona de doxorubicina.

La formulación de acuerdo con la invención preferiblemente es una formulación acuosa, en particular, una formulación que contiene por lo menos 10 % en peso, más preferiblemente por lo menos 50 % en peso de agua. Especialmente
5 preferiblemente, la formulación es una composición farmacéutica.

La relación entre el compuesto antraciclina, en particular, el derivado antraciclina, y el compuesto heterocíclico o aromático puede variar de acuerdo con la presente invención. Una relación preferida entre el derivado antraciclina y el compuesto
10 heterocíclico o aromático está en el rango de aproximadamente 0.5 a 10, en particular, de 0.8 a 5 (con referencia al peso).

La cantidad del compuesto antraciclina en la formulación es preferiblemente de 0.1 % en peso a 10 % en peso, más preferiblemente de 0.5 % en peso a 5 % en peso
15 con base en el peso total de la formulación.

La cantidad de compuesto aromático o heterocíclico, en particular, compuesto aromático es preferiblemente de 0.1 % en peso a 10 % en peso, en particular, de 0.2 % en peso a 5 % en peso.
20

Típicamente, el compuesto heterocíclico o aromático de la presente invención se agrega al agua o a un amortiguador antes de agregar el derivado antraciclina, pero si se desea el compuesto heterocíclico o aromático también se puede agregar después del derivado antraciclina.
25

Se hacen soluciones de amortiguador de sales comunes para prepara amortiguadores tal como fosfato de sodio o potasio, carbonato, sulfato, acetato, o

citrato. Las formulaciones pueden contener adicionalmente un disolvente farmacéutico o solubilizante tal como terc-butanol, 1-butanol, 2-butanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1,2-propilenglicol, glicerol, macrogoles, polietilenglicoles u óxidos de polietileno, Tween, Cremofor o povidona. Adicionalmente, las
5 formulaciones pueden contener un excipiente tal como sacarosa, manitol, o lactosa. Para razones de estabilidad, el amortiguador dependen de su composición que se puede preenfriar a una temperatura de -20 °C.

El valor de pH del amortiguador está típicamente en el rango de pH 4.0 - 9.0,
10 preferiblemente en el rango de pH 5.0 - 8.0.

Es una modalidad específica de la presente invención el derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de doxorubicina se formula en la presencia de D,L-N-acetiltryptofano. La relación molar del derivado 6- maleimidocaproilhidrazona de
15 doxorubicina (DOXO-EMCH) a D, L- N-acetiltryptofano está en el rango de aproximadamente 0.5 a 2.0. Para preparar la composición farmacéutica, el derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de doxorubicina se agrega a agua preenfriada o un amortiguador de fosfato de sodio preenfriado (pH 5.0 - 6.5) que contiene sacarosa o manitol como un excipiente y D,L-N-acetiltryptofano como el
20 compuesto heterocíclico de la presente invención que reduce la viscosidad de la solución y hace posible la filtración estéril. Para razones de estabilidad, el amortiguador se preenfria a una temperatura en el rango de +6 a -5 °C. Si no está presente D,L-N-acetiltryptofano, no es posible la filtración estéril debido a la alta viscosidad de la solución DOXO-EMCH. Para filtración estéril se utilizan los
25 cartuchos disponibles comercialmente con un filtro de 0.2 µm. Después de filtración estéril la solución DOXO-EMCH se llena en frascos y se liofiliza.

En otra modalidad específica de la presente invención el derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de doxorubicina se formula en la presencia de D,L-N-acetiltryptofano y terc-butanol. La relación del derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de doxorubicina (DOXO-EMCH) a D, L- N-acetyltryptofano está en el rango de aproximadamente 0.5 - 2.0. Para preparar la composición farmacéutica, el derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de doxorubicina se agrega a la mezcla de amortiguador de fosfato de sodio preenfriada (pH 5.0 - 6.5) y terc-butanol que contiene sacarosa o manitol como un excipiente y D,L-N-acetyltryptofano como el compuesto heterocíclico de la presente invención que reduce la viscosidad de la solución y hace posible la filtración estéril. El contenido de terc-butanol en la mezcla de amortiguador está en el rango de aproximadamente 20 - 80 %, en una modalidad preferida este es 50 %. Para razones de estabilidad, la mezcla de amortiguador se preenfria a una temperatura en el rango de +6 a -15 °C. Si no está presente D,L-N-acetyltryptofano, no es posible la filtración estéril debido a la alta viscosidad de la solución DOXO-EMCH. Para la filtración estéril se utilizan cartuchos disponibles comercialmente con un filtro de 0.2 µm. Después de la filtración estéril la solución DOXO-EMCH se vierte en frascos y se liofiliza.

La presente invención se ilustra en los siguientes ejemplos sin ninguna limitación de estos.

Ejemplo 1

A un recipiente ajustado con camisa con un agitador superior se agregan 4767 mL de un amortiguador estéril que contiene 10 mM de fosfato de sodio, 0.6 % D,L-N-acetyltryptofano, y 5 % D-sacarosa con un valor de pH de 6.0. El amortiguador se

agita y con la ayuda de una solución salina circulante la temperatura del amortiguador se ajusta a +5 °C. Al amortiguador preenfriado se agregan 96.458 g del derivado 6-maleimidocaproilhidrazona de clorhidrato de doxorubicina (DOXO-EMCH HCl). EL HCL DE DOXO-EMCH se disuelve al agitar y filtrar estéril a través de un filtro Acropak 500 (0.8/0.2 µm) en un segundo recipiente con chaqueta establecido a -3 °C. Bajo agitación frascos de 50 mL se llenan inmediatamente con un volumen de 6.1 y 12.2 mL que corresponde a 122 mg y 244 mg de DOXO-EMCH por frasco. Las bandejas llenas se colocan en un secador por congelamiento y el secado por congelamiento se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente ciclo de liofilización:

Temp (Celsius)	Tiempo (horas)
-20	1:00
-45	2:00
-45	5:00
-50	0:30
Vacío .1 mbar	
-25	2:00
-25	23:00
-25	23:00
-25	4:00
20	2:00
20	20:00
20	10:00

Ejemplo 2:

37

A un recipiente ajustado con camisa con un agitador superior se agregan 500 ml de una mezcla 1:1 estéril de terc-butanol y 20 mM de fosfato de sodio/10 % sacarosa, 1.2 % N-acetilriptofano (pH 6.0). La mezcla de amortiguador se agita y con la ayuda de una solución salina circulante la temperatura del amortiguador se
5 ajusta a 0 °C. A la mezcla de amortiguador preenfriada se agregan 10 g del derivado 6- maleimidocaproilhidrazona de clorhidrato de doxorubicina (DOXO-EMCH HCl). EL HCL DE DOXO-EMCH se disuelve al agitar durante 30 minutos y se filtra estéril a través de un filtro Acropak (0.8/0.2 µm) en un segundo recipiente con chaqueta establecido a -8 °C. Bajo agitación frascos de 100 ml se llenan
10 inmediatamente con un volumen de 15 ml que corresponde a 300 mg de DOXO-EMCH por frasco. Las bandejas llenas se colocan en un secador por congelamiento y el secado por congelamiento se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente ciclo de liofilización:

15	Temp (Celsius)	Tiempo (horas)
	-20	1:00
	-45	2:00
	-45	5:00
20	-50	0:30
	Vacío .1 mbar	
	-25	2:00
25	-25	23:00
	-25	23:00
	-25	4:00
	20	2:00
	20	20:00
30	20	10:00

REIVINDICACIONES

1. Formulación que comprende un compuesto antraciclina y un compuesto heterocíclico o aromático.

5

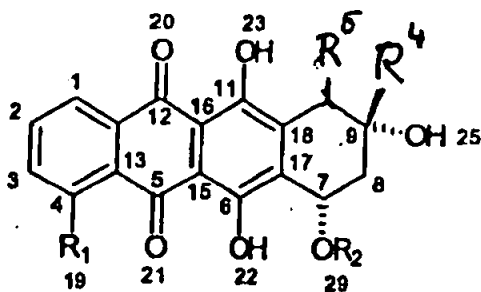
2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto antraciclina es un derivado antraciclina derivado de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina o carminomicina.

10

3. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto antraciclina es un derivado hidrazona de antraciclina.

15

4. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general



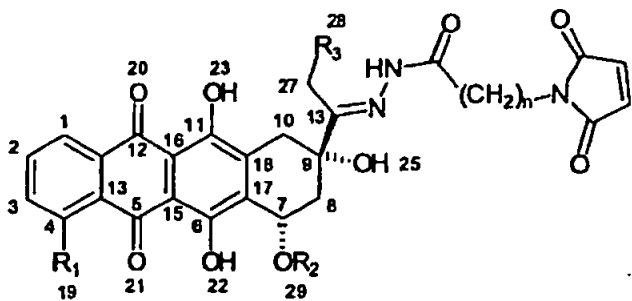
en donde

20

R₁ es OCH₃, OC₂H₅, H o OH, R₂ es una glicosida, R₄ y R₅ son independiente H, OH, alquilo C₁-C₄, en particular, C₂H₅, Oalquilo C₁-C₄ o C(CH₂R₃)=N-NH-CO-X-Y, en donde R₃ es H o OH, X es un grupo de ligado, en

particular, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C_6H_4-$ o $-C_6H_4-$, en donde $n = 1-12$, y Y es un grupo de unión, en particular, un grupo maleinimida, un grupo acetato de amida halógeno, un grupo acetato de halógeno, un grupo piridilditio, un grupo éster N-hidroxisuccinimida, grupo isotiocianato, un grupo disulfuro, un grupo vinilcarbonilo, un grupo aziridina o un grupo acetileno, con la condición que por lo menos uno de R_4 y R_5 es $C(CH_2R_3) = N-NH-CO- X-Y$.

5. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general

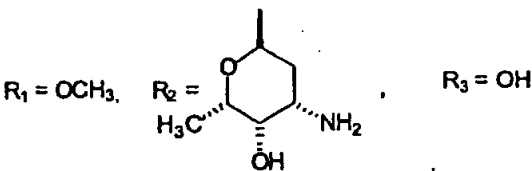


en donde

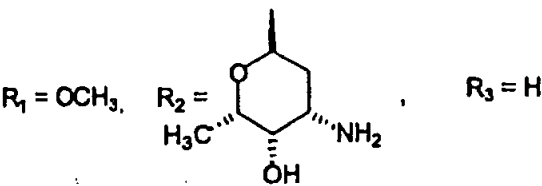
R_1 es OCH_3 , H, OH o OC_2H_5 ;

R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahidro-2H-piran-3-il-tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo;

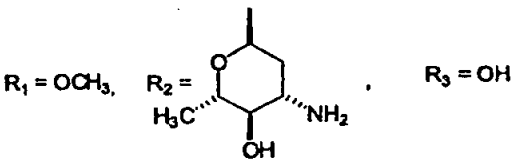
R_3 es H, OH o OCH_3 , y n es un entero de 1 a 12 y, en particular,



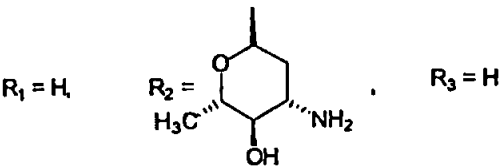
Doxorubicina:



Daunorubicina:



epinubicina:

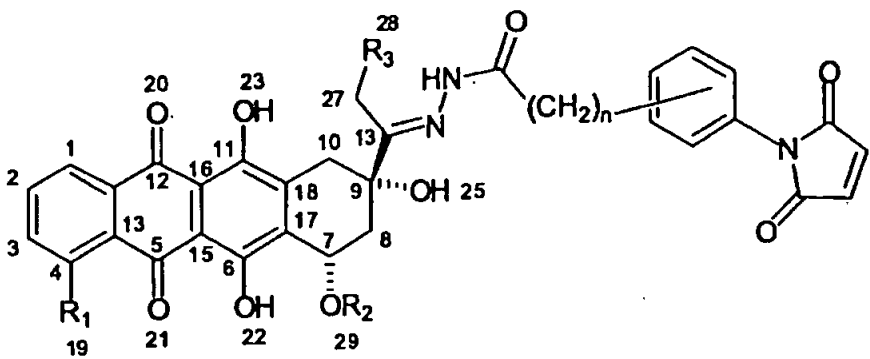


5 idarubicina:

y n = 1-12.

6. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general

10



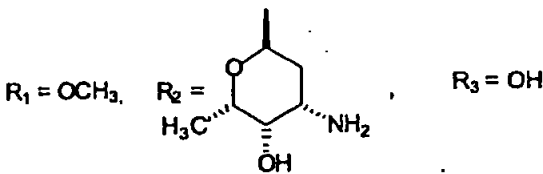
en donde

R₁ es OCH₃, H, OH o OC₂H₅;

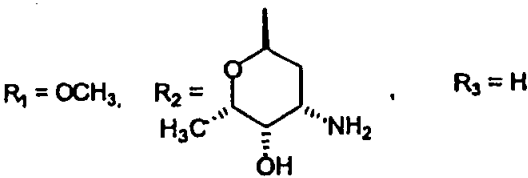
R₂ es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O- tetrahydro-2H-piran-3-il-tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo- hexapiranosilo;

R₃ es H, OH o OCH₃, y

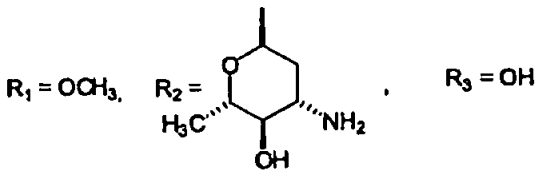
n es un entero de 1 a 12 y, en particular,



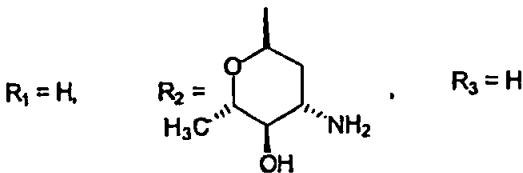
Doxorubicina:



Daunorubicina:



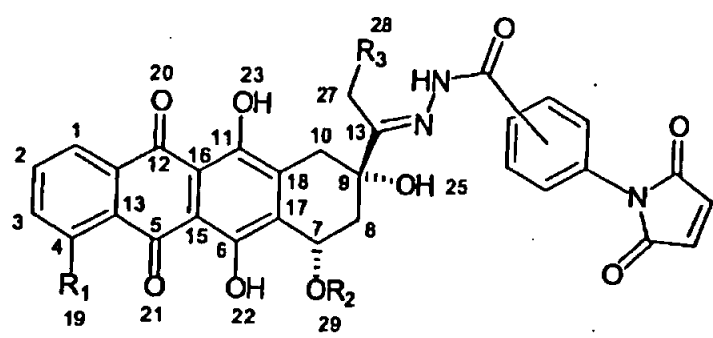
15 epinibicina:



idarubicina:

y n = 1-12.

7. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general



5

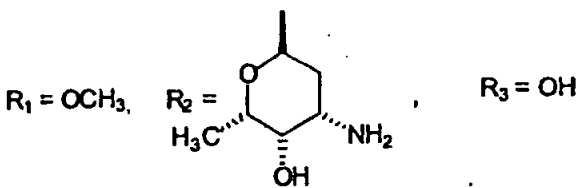
en donde

R₁ es OCH₃, H, OH o OC₂H₅;

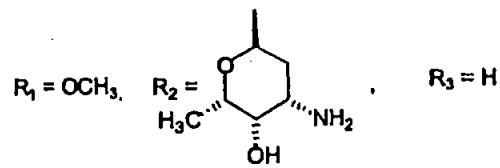
10 R₂ es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O- tetrahidro-2H-piran-3-il-tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo- hexapiranosilo;

15 R₃ es H, OH o OCH₃, y

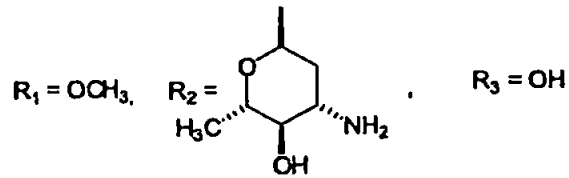
n es un entero de 1 a 12 y, en particular,



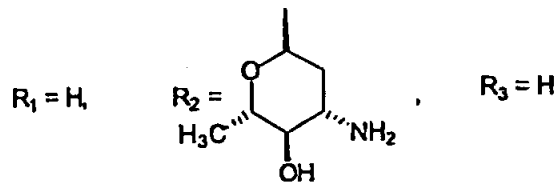
Doxorubicina:



Daunorubicina:



epinubicina:



idarubicina:

5

8. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en la que la antraciclina es doxorubicina.

9. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en la que $n = 5$.

10

10. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 en la que la antraciclina es doxorubicina y $n = 5$.

15

11. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto heterocíclico o aromático es monocíclico.

12. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto aromático es un ácido benzoico sustituido o no sustituido.

20

13. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto aromático es ácido hidroxibenzoico, un ácido alquilhidrobenzoico o alcohol bencílico.
- 5
14. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto heterocíclico es niacina.
15. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto heterocíclico o aromático es un aminoácido.
- 10
16. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto heterocíclico o aromático es un aminoácido N-sustituido.
- 15
17. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 15 a 16 en la que el aminoácido es tirosina, fenilalanina, histidina o triptófano.
18. Formulación de acuerdo con la reivindicación 16 en la que el aminoácido es D-N-acetiltryptofano, L-N-acetyltryptofano, o D,L-N-acetyltryptofano.
- 20
19. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto heterocíclico o aromático es bicíclico, tricíclico o tetracíclico.
- 25

20. Formulación de acuerdo con la reivindicación 19 en la que el compuesto heterocíclico es riboflavina o un derivado del mismo.

21. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina y el compuesto heterocíclico o aromático se prepara como una solución farmacéuticamente aceptable o forma liofilizada.

22. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente terc-butanol y/o sacarosa.

23. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se ha filtrado estéril.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 para el tratamiento de una enfermedad de cáncer.

25. Un método para reducir agregación y/o viscosidad de soluciones de compuestos antraciclina al agregar compuestos heterocíclicos y/o aromáticos.

FORMULACIÓN DE ANTRACICLINA DE BAJA VISCOSIDAD

Resumen

- 5 La presente invención se relaciona con formulaciones que comprenden un compuesto antraciclina y un compuesto heterocíclico o aromático.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/003969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 091 373 A (GATTI GAETANO [IT] ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) column 1, line 56 - column 2, line 5 column 2, lines 27-56 examples 1-5	1,2,4-8, 12,13, 17,21, 23,24
X	EP 1 435 231 A (BHARAT SERUMS & VACCINES LTD [IN]) 7 July 2004 (2004-07-07) paragraphs [0019], [0025], [0030], [0063], [0083] -/--	1,2,4-8, 12,13, 17,21-24

☒ 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

29 August 2008

Date of mailing of the international search report

05/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Engl, Brigitte

48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/003969

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 780 446 A (RAMU AVNER [US]) 14 July 1998 (1998-07-14) column 4, lines 7,8 column 4, lines 20-24 column 14, lines 19-23 column 14, lines 28-31	1,2,4-8, 12,13, 17,21, 23,24
A	WO 03/022247 A (CHOONGWAE PHARMA CORP [KR]; LEE WOO-YOUNG [KR]; LEE SANG-HEON [KR]; KI) 20 March 2003 (2003-03-20) the whole document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/003969

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee:
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: -

The expression "aromatic or heterocyclic compound" found in claims 1 and 25 is directed to an infinite number of compounds, which necessarily cannot be completely searched. Equally, the expressions "substituted benzoic acids" and "(N-substituted) amino acids" found in claims 12, 15 and 16, respectively, do not define the envisaged substances. The search has therefore been restricted to acetyl-tryptophane which has been shown to solve the problem underlying the application, which is to lower the viscosity and prevent aggregation of anthracycline, and to the compounds mentioned in claims 13, 14 and 17.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/003969

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5091373	A	25-02-1992	AT 401345 B	26-08-1996
			AU 572003 B2	28-04-1988
			AU 4880585 A	01-05-1986
			BE 903484 A1	21-04-1986
			BG 60934 B2	28-06-1996
			CA 1248453 A1	10-01-1989
			CH 667594 A5	31-10-1988
			CN 85107562 A	23-07-1986
			CS 8507565 A2	14-11-1989
			DE 3536896 A1	24-04-1986
			DK 481585 A	23-04-1986
			ES 8605374 A1	01-09-1986
			FI 853913 A	23-04-1986
			FI 854035 A	23-04-1986
			FR 2571966 A1	25-04-1986
			GB 2165751 A	23-04-1986
			GR 852549 A1	24-02-1986
			HK 94390 A	23-11-1990
			HU 40759 A2	27-02-1987
			IE 56992 B1	26-02-1992
			IL 76732 A	31-07-1989
			IT 1186779 B	16-12-1987
			JP 1892274 C	26-12-1994
			JP 6011700 B	16-02-1994
			JP 61246129 A	01-11-1986
			NL 8502869 A	16-05-1986
			NO 854194 A	23-04-1986
			NZ 213885 A	30-05-1988
			PH 23982 A	09-02-1990
			PT 81347 A	01-11-1985
			SE 467520 B	03-08-1992
			SE 8504945 A	23-04-1986
			SG 80290 G	23-11-1990
			SU 1836088 A3	23-08-1993
			RU 2101018 C1	10-01-1998
			US 5091372 A	25-02-1992
			US 4675311 A	23-06-1987
			US 4840938 A	20-06-1989
			YU 164485 A1	31-10-1987
			ZA 8508033 A	25-06-1986
EP 1435231	A	07-07-2004	AU 2003303368 A1	22-07-2004
			BR 0317882 A	13-12-2005
			CA 2511464 A1	15-07-2004
			CN 1756533 A	05-04-2006
			WO 2004058140 A2	15-07-2004
			JP 2006513189 T	20-04-2006
			KR 20050088233 A	02-09-2005
			MX PA05007102 A	26-08-2005
			NZ 540778 A	30-04-2008
			ZA 200504850 A	30-08-2006
US 5780446	A	14-07-1998	AU 3656397 A	02-02-1998
			WO 9801136 A1	15-01-1998
WO 03022247	A	20-03-2003	CN 1568178 A	19-01-2005
			JP 2005505558 T	24-02-2005
			KR 20030021935 A	15-03-2003

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 40227P WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2008/003969	International filing date (day/month/year) 16.05.2008	Priority date (day/month/year) 16.05.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K45/06			
Applicant KTB Tumorforschungsgesellschaft mbH			
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>6</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 2009-01-30		Date of completion of this report 24.08.2009	
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 Engl, Brigitte Telephone No. +49 89 2399-8283 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2008/003969

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

1-12 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 received on 29.01.2009 with letter of 29.01.2009

- ☐ 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.
 - ☐ 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.
 - ☐ 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/EP2008/003969

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1,2 (in full), 3-10 (partially), 11, 12, 15 (in full), 16, 19, 21-26 (partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1,2 (in full), 3-10 (partially), 11, 12, 15 (in full), 16, 19, 21-26 (partially)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2008/003969

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	<u>3-10,13,14,17,18,25,26</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>3-10,13,14,17,18,25,26</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>3-10,13,14,17,18,25,26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2008/003969

Concerning Section III:

The expression "aromatic or heterocyclic compound" found in claims 1 and 25 is directed to an infinite number of compounds, which necessarily cannot be completely searched. Equally, the expressions "substituted benzoic acids" and "(N-substituted) amino acids" found in claims 12, 15 and 16, respectively, do not define the envisaged substances. Since the search has been restricted to acetyl-tryptophane and to the compounds mentioned in claims 13, 14, 17 and 18, the present examination report is also restricted to combinations of anthracyclines with the said compounds mentioned in claims 13, 14, 17 and 18.

The expressions "anthracycline derivative" and "(anthracycline) prodrug" without a further definition of the type of derivatization fail to define the nature of the envisaged compounds to such an extent that a meaningful examination cannot be carried out for claims containing the said expressions, i.e. claims 1 and 2.

Concerning Section V:

The following prior art is cited from the International Search Report:

- D1: US-A-5 091 373 (GATTI GAETANO [IT] ET AL) 25 February 1992
- D2: EP-A-1 435 231 (BHARAT SERUMS & VACCINES LTD [IN]) 7 July 2004
- D3: US-A-5 780 446 (RAMU AVNER [US]) 14 July 1998

D1 through D3 describe compositions comprising an anthracycline along with a (substituted) benzoic acid or an aromatic or heterocyclic amino acid, such as phenylalanine, tyrosine or (hydroxy-) proline (D1), with histidine and sucrose (D2), with riboflavin or tyrosine or tryptophane or histidine (D3).

Combinations of the anthracycline derivatives specified in claims 3-10 with the compounds recited in claims 13, 14, 17 and 18 have not been taught in the prior art. Novelty (Article 33 (2) PCT) can therefore be acknowledged for claims 3-10, 13, 14, 17, 18, 25 and 26.

Since the problem of reduced viscosity and enhanced filtrability of the compositions has not been mentioned in the prior art, an inventive step (Article 33 (3) PCT) can be

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

International application No.

PCT/EP2008/003969

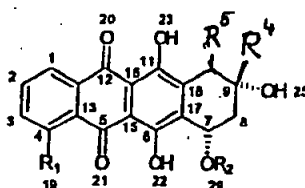
acknowledged.

Concerning Section VIII:

The expressions "anthracycline derivative" and "(anthracycline) prodrug" do not define the subject-matter for which protection is sought and are thus inadmissible under Article 6 PCT.

Claims

1. Formulation comprising an anthracycline compound and an aromatic or heterocyclic compound, wherein the anthracycline compound is an anthracycline prodrug.
2. Formulation according to claim 1 in which the anthracycline compound is an anthracycline derivative derived from doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, zorubicin, aclarubicin or carminomycin.
3. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline compound is an anthracycline hydrazone derivative.
4. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline derivative has the general formula



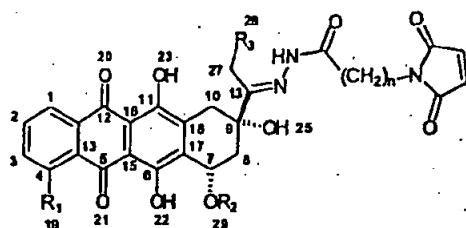
wherein

R_1 is OCH_3 , OC_2H_5 , H or OH, R_2 is a glycoside, R_4 and R_5 independently are H, OH, C_1 - C_4 alkyl, in particular, C_2H_5 , OC_1 - C_4 alkyl or $C(CH_2R_3) = N-NH-CO-X-Y$, wherein R_3 is H or OH, X is a linking group, in particular, $-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_n-C_6H_4$ - or $-C_6H_4$ -, wherein $n = 1-12$, and Y is a binding group, in particular, a maleinimide group, a halogen acetate amide group, a halogen acetate group, a pyridyldithio group, an N-hydroxysuccinimide ester group, isothiocyanate group, a disulfide group, a vinylcarbonyl group, an aziridine group or an acetylene group, with the proviso that at least one of R_4 and R_5 is $C(CH_2R_3) = N-NH-CO-X-Y$.

80

29. Jan. 2009

5. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline derivative has the general formula



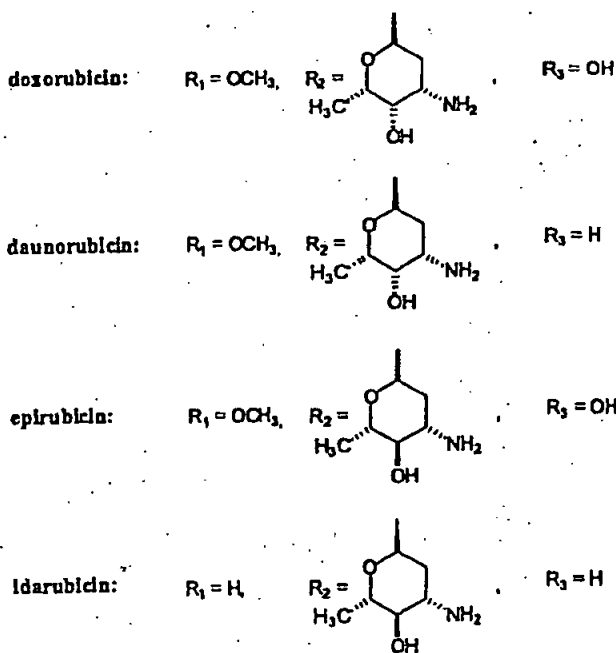
wherein

R₁ is OCH₃, H, OH or OC₂H₅;

R₂ is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-alpha-L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-alpha-L-lyxo-hexapyranosyl;

R₃ is H, OH or OCH₃, and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,

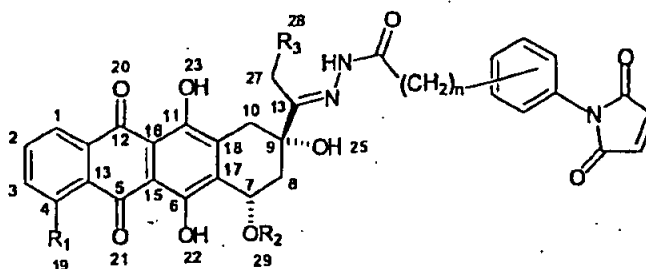


and n = 1-12.

20 Jan. 2009

- 15 -

6. Formulation according to any of claims 1 to 3 in which the anthracycline derivative has the general formula



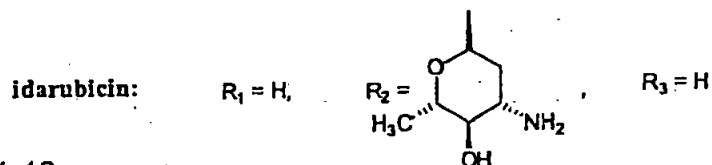
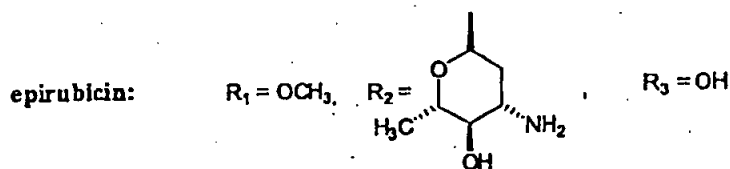
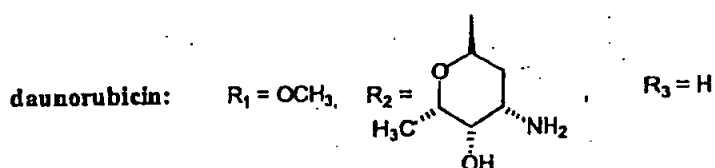
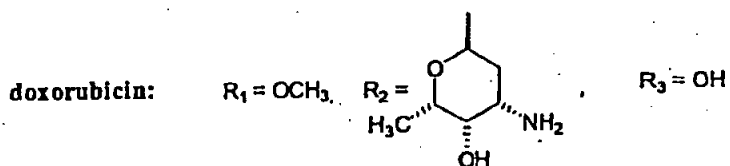
wherein

R_1 is OCH_3 , H, OH or OC_2H_5 ;

R_2 is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

R_3 is H, OH or OCH_3 , and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,

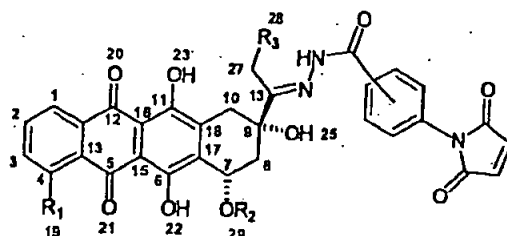


and $n = 1-12$.

29. Jan. 2009

- 16 -

7. Formulation according to any of claims 1 to 3 in which the anthracycline derivative has the general formula



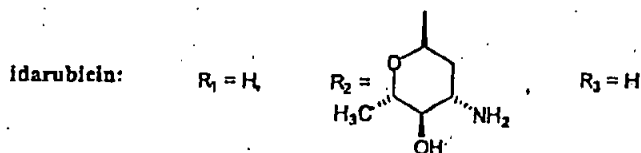
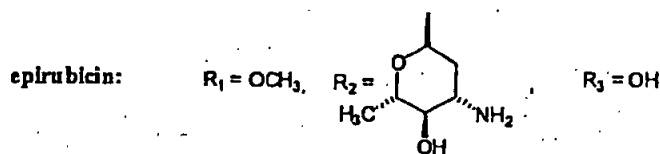
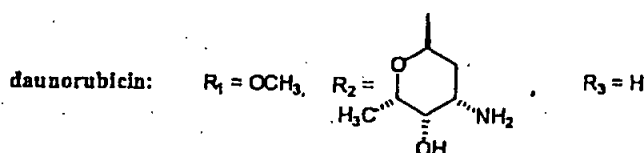
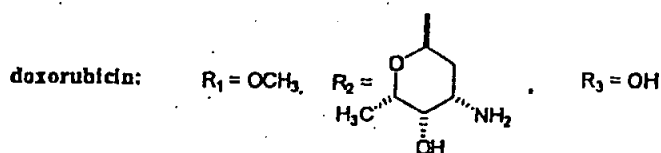
wherein

R_1 is OCH_3 , H, OH or OC_2H_5 ;

R_2 is a glycoside, in particular, 3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-heteropyranosyl, 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl or 3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)- α -L-lyxo-hexapyranosyl;

R_3 is H, OH or OCH_3 , and

n is an integer from 1 to 12 and, in particular,



AMENDED SHEET

29. Jan. 2009

- 17 -

8. Formulation according to any of claims 5 to 7 in which the anthracycline is doxorubicin.
- 5 9. Formulation according to any of claims 5 to 8 in which $n = 5$.
10. Formulation according to any of claims 5 to 9 in which the anthracycline is doxorubicin and $n = 5$.
- 10 11. Formulation according to any of the previous claims in which the aromatic or heterocyclic compound is monocyclic.
12. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic compound is an unsubstituted or a substituted benzoic acid.
- 15 13. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic compound is hydroxybenzoic acid, an alkylhydroxybenzoic acid or benzylalcohol.
- 20 14. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the heterocyclic compound is niacin.
15. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic or heterocyclic compound is an amino acid.
- 25 16. Formulation according to any of claims 1 to 11 in which the aromatic or heterocyclic compound is a N-substituted amino acid.
17. Formulation according to claims 15 to 16 in which the amino acid is tyrosine, phenylalanine, histidine or tryptophane.
- 30 18. Formulation according to claim 16 in which the amino acid is D-N-acetyltryptophane, L-N-acetyltryptophane, or D,L-N-acetyltryptophane.

AMENDED SHEET

29. Jan. 2009

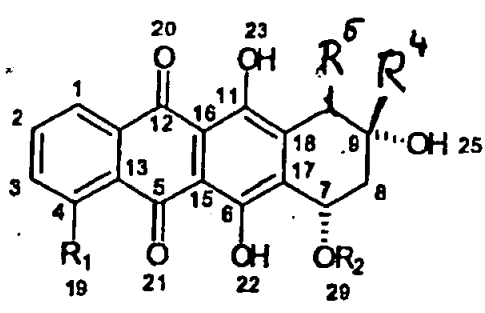
- 18 -

19. Formulation according to any of the previous claims in which the aromatic or heterocyclic compound is bicyclic, tricyclic or tetracyclic.
- 5 20. Formulation according to claim 19 in which the heterocyclic compound is riboflavin or a derivative thereof.
21. Formulation according to any of the previous claims in which the anthracycline derivative and aromatic or heterocyclic compound is prepared as a pharmaceutically acceptable solution or lyophilized form.
- 10 22. Formulation according to any of the preceding claims further comprising tert.-butanol and/or sucrose.
- 15 23. Formulation according to any of the preceding claims, which has been sterile-filtered.
24. A pharmaceutical composition according to claim 21 for the treatment of a cancer disease.
- 20 25. A method to reduce aggregation and/or viscosity of solutions of anthracycline compounds by adding aromatic and/or heterocyclic compounds which is selected from the group consisting of hydroxybenzoic acid, an alkylhydroxybenzoic acid, benzyl alcohol, niacin, N-substituted amino acids which are preferably tyrosine, phenyl alanine, histidine or tryptophane.
- 25 26. The method according to claim 24, wherein the N-substituted amino acid is D-N-acetyltryptophane, L-N-acetyltryptophane or D,L-N-acetyltryptophane.

REIVINDICACIONES ORIGINALES
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

- 1. Formulación que comprende un compuesto antraciclina y un compuesto heterocíclico o aromático, donde el compuesto antraciclina es un profármaco antraciclina.
- 2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto antraciclina es un derivado antraciclina derivado de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina o carminomicina.
- 3. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto antraciclina es un derivado hidrazona de antraciclina.
- 4. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general

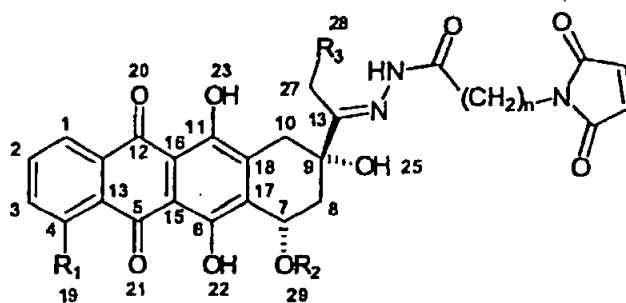


en donde

R₁ es OCH₃, OC₂H₅, H o OH, R₂ es una glicosida, R₄ y R₅ son independiente H, OH, alquilo C₁-C₄, en particular, C₂H₅, Oalquilo C₁-C₄ o C(CH₂R₃)

=N-NH-CO-X-Y, en donde R_3 es H o OH, X es un grupo de ligado, en particular, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C_6H_4-$ o $-C_6H_4-$, en donde $n = 1-12$, y Y es un grupo de unión, en particular, un grupo maleinimida, un grupo acetato de amida halógeno, un grupo acetato de halógeno, un grupo piridilditio, un grupo éster N-hidroxisuccinimida, grupo isotiocianato, un grupo disulfuro, un grupo vinilcarbonilo, un grupo aziridina o un grupo acetileno, con la condición que por lo menos uno de R_4 y R_5 es $C(CH_2R_3) = N-NH-CO-X-Y$.

5. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general

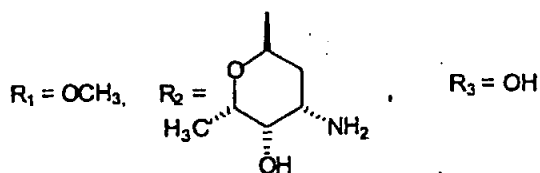


en donde

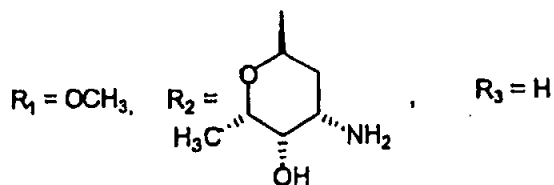
R_1 es OCH_3 , H, OH o OC_2H_5 ;

R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-piran-3-il-tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo;

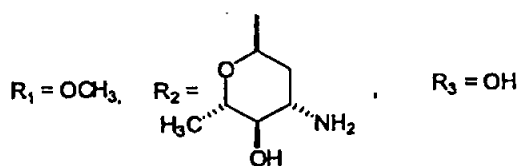
R_3 es H, OH o OCH_3 , y n es un entero de 1 a 12 y, en particular,



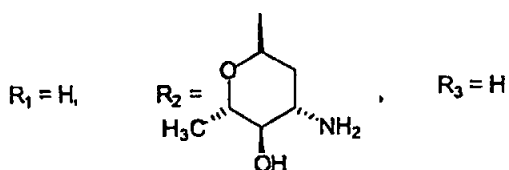
Doxorubicina:



Daunorubicina:



epinubicina:

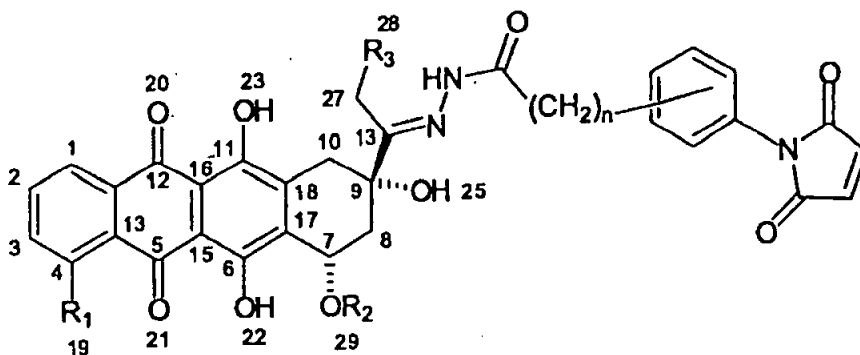


5 idarubicina:

y n = 1-12.

6. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general

10



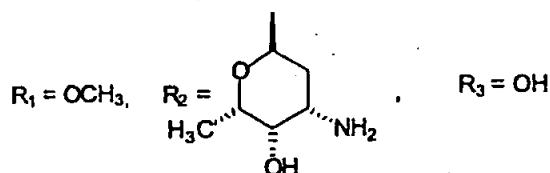
en donde

R_1 es OCH_3 , H, OH o OC_2H_5 ;

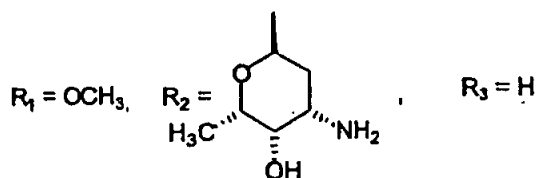
R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahidro-2H-piran-3-il-tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo;

R_3 es H, OH o OCH_3 , y

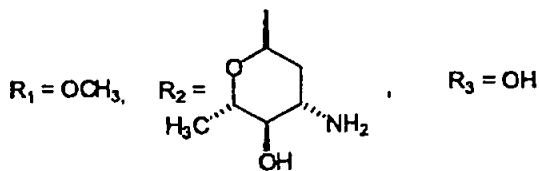
n es un entero de 1 a 12 y, en particular,



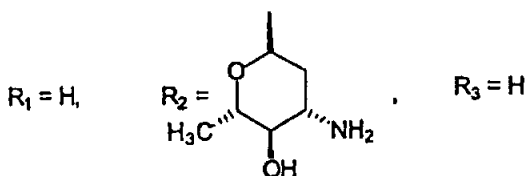
Doxorubicina:



Daunorubicina:



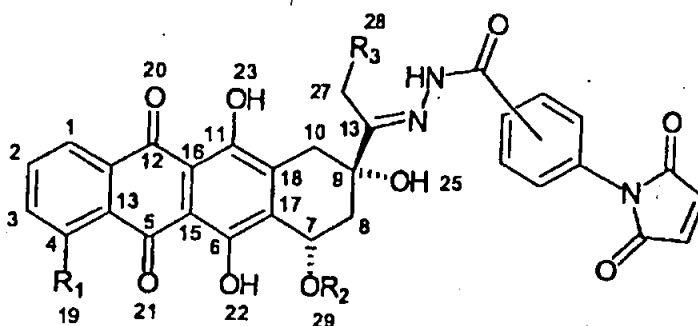
epirubicina:



idarubicina:

y n = 1-12.

7. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general



5

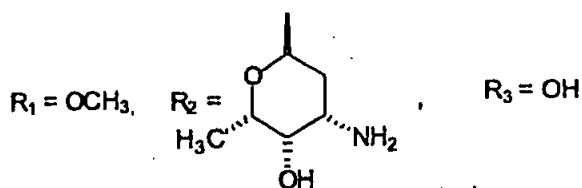
en donde

R_1 es OCH_3 , H, OH o OC_2H_5 ;

- 10 R_2 es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahydro-2H-piran-3-il-tetrahydro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo;

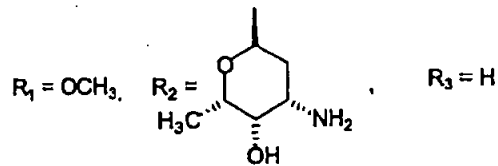
- 15 R_3 es H, OH o OCH_3 , y

n es un entero de 1 a 12 y, en particular,

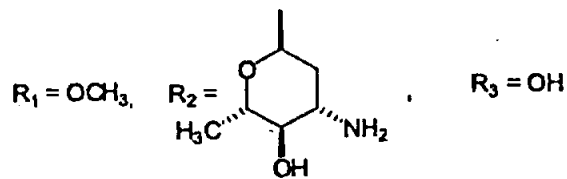


Doxorubicina:

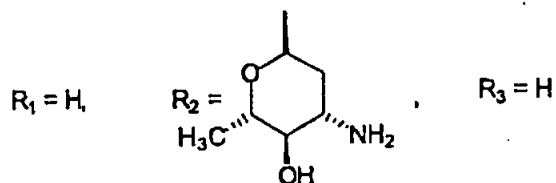
20



Daunorubicina:



epinubicina:



idarubicina:

5

8. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en la que la antraciclina es doxorubicina.

9. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en la que $n = 5$.

10

10. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 en la que la antraciclina es doxorubicina y $n = 5$.

15

11. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto heterocíclico o aromático es monocíclico.

12. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto aromático es un ácido benzoico sustituido o no sustituido.

20

13. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto aromático es ácido hidroxí benzoico, un ácido alquilhidrobenzoico o alcohol bencílico.
- 5 14. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto heterocíclico es niacina.
15. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto heterocíclico o aromático es un aminoácido.
- 10 16. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que el compuesto heterocíclico o aromático es un aminoácido N-sustituido.
- 15 17. Formulación de acuerdo con la reivindicaciones 15 a 16 en la que el aminoácido es tirosina, fenilalanina, histidina o triptofano.
18. Formulación de acuerdo con la reivindicación 16 en la que el aminoácido es D-N- acetiltryptofano, L-N-acetyltryptofano, o D,L-N-acetyltryptofano.
- 20 19. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto heterocíclico o aromático es bicíclico, tricíclico o tetracíclico.
- 25 20. Formulación de acuerdo con la reivindicación 19 en la que el compuesto heterocíclico es riboflavina o un derivado del mismo.

21. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina y el compuesto heterocíclico o aromático se prepara como una solución farmacéuticamente aceptable o forma liofilizada.

5

22. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente terc-butanol y/o sacarosa.

23. Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se ha filtrado estéril.

10

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 para el tratamiento de una enfermedad de cáncer.

25. Un método para reducir agregación y/o viscosidad de soluciones de compuestos antraciclina al agregar compuestos heterocíclicos y/o aromáticos seleccionado del grupo conformado por ácido hidroxibenzoico, un ácido alquilhidrozibenzoico, alcohol bencílico, niacina, aminoácidos N-sustituidos preferiblemente tirosina, fenilalanina, histidina o triptofano.

15

20

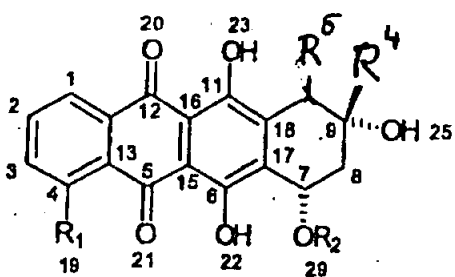
26. El método de acuerdo con la reivindicación 24, donde el aminoácido N-sustituido es D-N-acetilriptofano, L-N-acetilriptofano o D,L-N-acetilriptofano.

25

N° de solicitud:	(51) Int Cl: A61K 045/006
Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) KTB TUMORFORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH
Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 07 009 865.2 16/05/2007 EP	(72) Inventor(es) FELIX KRATZ
	(74) Apoderado: OSCAR CORREA
Fecha limite inicio fase nacional: 16/12/2009 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 16/05/2008 No. de solicitud PCT/EP2008/003969	(87) Publicación internacional Fecha: 20/11/2008 N° publicación: WO 2008/138646 A1
Titulo: FORMULACIÓN DE ANTRACICLINA DE BAJA VISCOSIDAD	

Reivindicación(es):

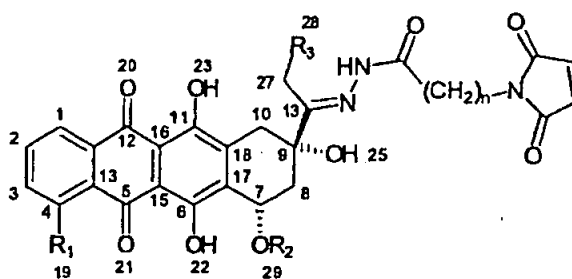
- Formulación que comprende un compuesto antraciclina y un compuesto heterocíclico o aromático.
- Formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto antraciclina es un derivado antraciclina derivado de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, zorubicina, aclarubicina o carminomicina.
- Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto antraciclina es un derivado hidrazona de antraciclina.
- Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general



en donde

R₁ es OCH₃, OC₂H₅, H o OH; R₂ es una glicosida, R₄ y R₅ son independiente H, OH, alquilo C₁-C₄, en particular, C₂H₅, Oalquilo C₁-C₄ o C(CH₂R₃) = N-NH-CO-X-Y, en donde R₃ es H o OH, X es un grupo de ligado, en particular, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-C₆H₄- o -C₆H₄-, en donde n = 1-12, y Y es un grupo de unión, en particular, un grupo maleinimida, un grupo acetato de amida halógeno, un grupo acetato de halógeno, un grupo piridilditio, un grupo éster N-hidroxisuccinimida, grupo isotiocianato, un grupo disulfuro, un grupo vinilcarbonilo, un grupo aziridina o un grupo acetileno, con la condición que por lo menos uno de R₄ y R₅ es C(CH₂R₃) = N-NH-CO- X-Y.

- Formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el derivado antraciclina tiene la Fórmula general



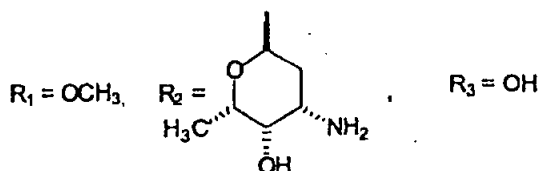
en donde

R₁ es OCH₃, H, OH o OC₂H₅;

R₂ es una glicosida, en particular, 3-amino-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo- heteropiranosilo, 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo-hexapiranosilo o 3-amino-2,3,6-trideoxi-4-O-(4-O-tetrahidro-2H-piran-3-il-tetrahidro-2H-piran-3-il)-alfa-L-lixo- hexapiranosilo;

R₃ es H, OH o OCH₃, y n es un entero de 1 a 12 y, en particular,

Doxorubicina:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 86,060
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130935836	17/11/2009	55,260,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR
		TOTAL : \$ 273,000.00

MON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

20: 17390 - 841 - 001-7

76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NII : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 86,133
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130935836	17/11/2009	55,260,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. 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. _____

020 : 17390 - 841 - 001 - 7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 87,665
ECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144074- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 16:33:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130919073	23/11/2009	16,776,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
	TOTAL :	\$ 5,000.00

ON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

010 17390-841-001-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144074- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 16:33:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE 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)
CORREA BARBOSA OSCAR

REFERENCIA	Radicación No.	9 144074
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/003969
	Fecha inicio fase nacional	16/12/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	429

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

Continúa en la página siguiente...

SECRETARÍA DE
ESTADO

adicación No.: 9 144074



~~JESUS FERNEL GARCIA-GARCIA~~
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 ENE. 2010
dpall