



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-41381

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

NUEVAS COMPOSICIONES A BASE DE TAXOIDES

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74. **APODERADO**

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

10-05-2010

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041381- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony,
FranciaDomicilio: Antony,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Patricia RORTAIS**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia**2. Carine GACHON**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001410Fecha: 9 de octubre de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/083664 A1Fecha: 9 de julio de 2009

6

Título (54)**NUEVAS COMPOSICIONES A BASE DE TAXOIDES (Folio 54)**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 047/024A61K 9/107
A61K 9/00

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

10 de octubre de 2007

(31) Número de Solicitud

0707092

9

Comprobante de pago No.: 10-24,700Fecha: 5 de abril de 2010Comprobante de pago No.: 10-17,902Fecha: 8 de marzo de 2010Comprobante de pago No.: 10-22,307Fecha: 23 de marzo de 2010

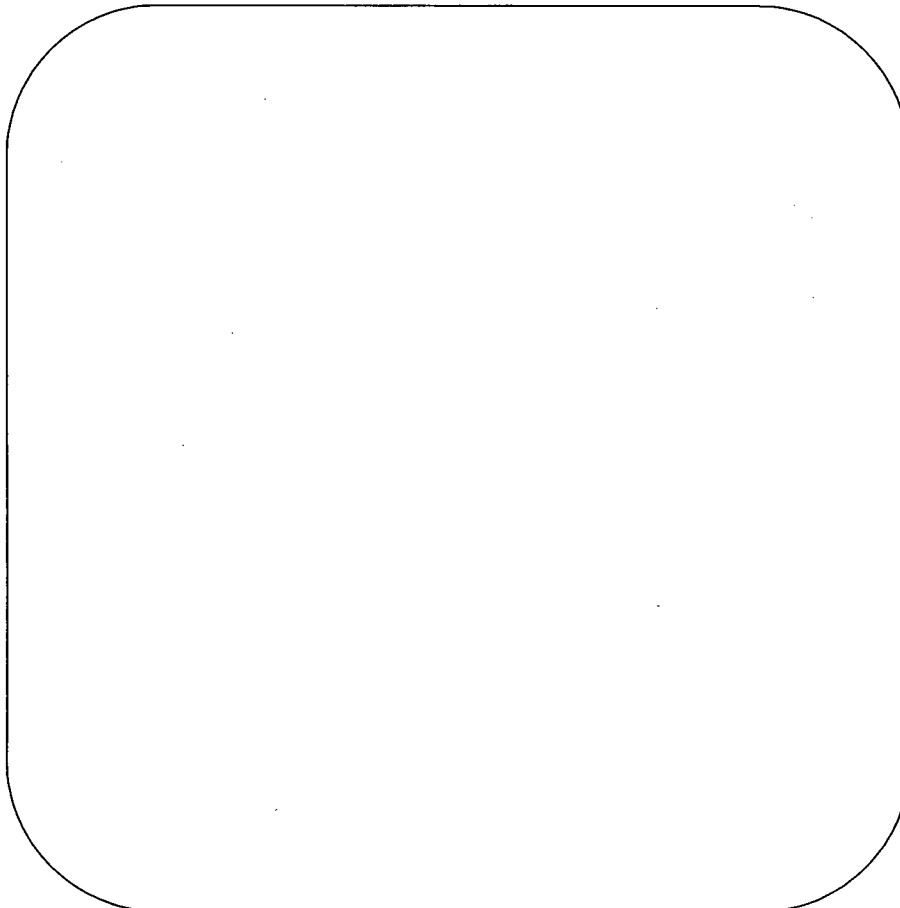
2

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 156.000.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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZFIRMA: Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/083664 A1

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

ER.
OS
SKI
2535
OMBIA

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels, marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

ACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

constate que la présente certification de signature

a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation

AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

REPRESENTATION ET POUVOIR

4576

12457
1875

ente nomme **Richard CAVELIER**, tpa. 832;
PERDOMO, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa.
JZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
ra 4^a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
o en el parágrafo 1° del Artículo 543 del Código de
el primero como principal y los demás como
en su orden, como mis (nuestros) representantes en
asuntos de propiedad industrial con facultad para
ificaciones y nombrar apoderados judiciales o
ales. El primer representante suplente reemplazará al
en caso de ausencia o impedimento temporal o
de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
representante suplente haya de reemplazar al primero,
o al segundo. En tales casos, el representante
o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
su intención de no ejercer la representación
declaración autenticada por Notario Público en
o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
bia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
ificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
mente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
o impedimento del representante principal, o de su
segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
ción, en su orden, uno u otros según el caso,
ola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
el ejercicio de la representación por el primero,
tercer suplente en su caso.

confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
ss, para obtener la protección de mi (nuestra)
i industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
torizo (amos) a los dichos apoderados para que me
resenten ante cualesquiera entidades o personas,
no jurisdicción, especialmente ante las del orden
ativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
tales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas
a, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales,
comerciales, enseñanzas; y denominaciones de origen; su
n, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
ón voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos
or, b) acciones de competencia desleal, protección del
or, c) oposición, cancelación administrativa y judicial,
medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
n de secretos industriales, y en general los juicios
venales, administrativos o contencioso-administrativos
idos con estos derechos; acciones y procesos que
unos o se nos promuevan. Y para que en todos los
arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,
recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa.
31929; et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliés à
Bogotá, Colombie, Carrera 4^a N° 72-35, conformément au
paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier
comme principal et les autres comme suppléants, dans leur
ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires
concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir
les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou
extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera
le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou
définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il
faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le
premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le
représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant
dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas
exercer la représentation moyennant déclaration par devant
Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout
autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à
l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat
respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement,
le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement
du représentant principal, ou de son premier ou second
suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur
représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le
cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce
moment-là l'exercice de la représentation par le premier,
deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats
ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre)
propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet
effet, autorise(ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous)
représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans
jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre
administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que
devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les
affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention,
modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de
fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms
commerciaux, enseignes, et dénominations d'origine; leur
renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile,
radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence;
b) les actions de concurrence déloyale, protection du
consommateur, opposition, radiation administrative ou
judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle,
protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux,
administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces
droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi
(nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées
ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier,
admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des
agents officieux ou personnes sans mandat.

né M^e **Henri POMMERY**
Notaire à Paris
ficié matériellement
la signature de
e **Magali LE PENNEC**

Signé le/Dado y firmado hoy **31 octobre 2000**

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

a/en **Antony**

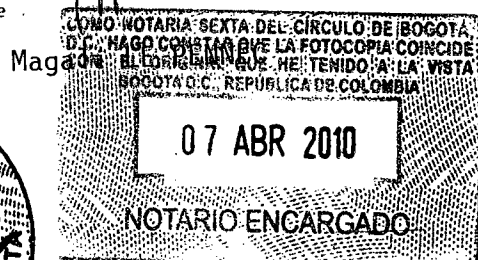
sur le présent document

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Signature

VELIER ABOGADOS
DERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.f)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por interesados,

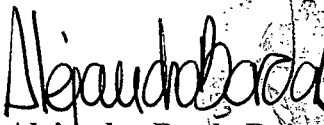
CERTIFICA:

el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del notario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

la **Compañía AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
NOV 30 2000

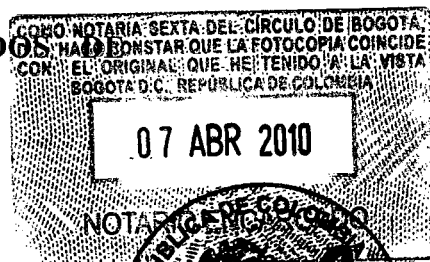
11 22 80 D

11 22 80 D

Pago Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagos Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).



09007 12157-801-001-7

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

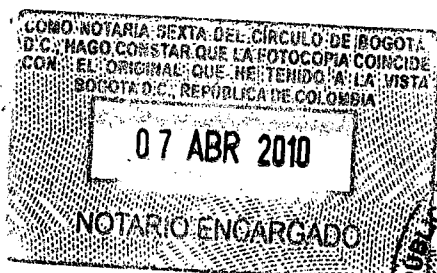
2000 DEC 22 A 10 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

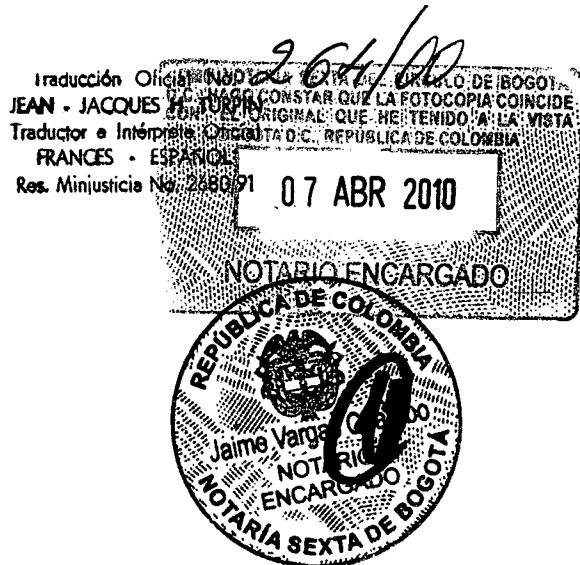
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.



7

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

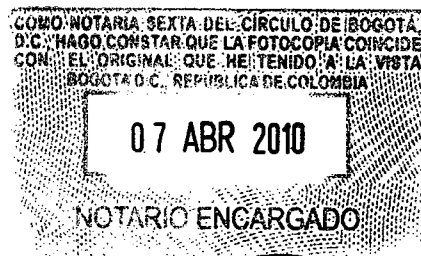
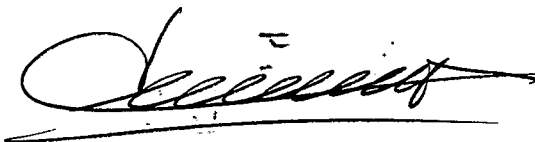
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

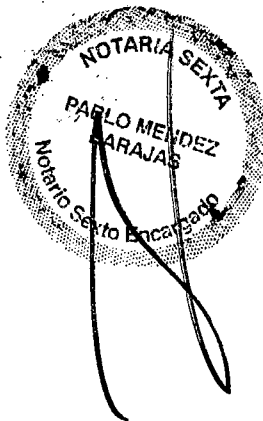
Jean Jacques H. Torpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 15 DIC. 2000

COLOMBIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DIC 18 A las 10:05

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jean Jacques H. Torpin
495453

CUYA FIRMA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

07 ABR 2010

NOTARIO ENCARGADO



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **AVENTIS PHARMA S.A.**

Poder conferido el : 31/10/2000

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

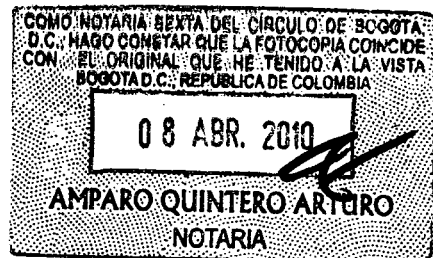
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.

22 OCT 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Comparecieron

Emilio Femenia
William y los hermanos
Ortiz de Ruiz

Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

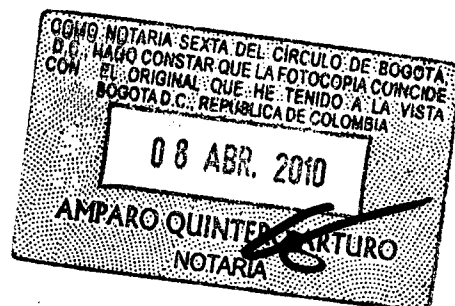
CC 238019 TP 31929

CC 35456341 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(n) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Femenia
Luz Clemencia Ortiz de Ruiz



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 juillet 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/083664 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 47/24 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001410

(22) Date de dépôt international :
9 octobre 2008 (09.10.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0707092 10 octobre 2007 (10.10.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RORTAIS,
Patricia [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, 75013 Paris (FR). GACHON,
Carine [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma
S.A., Département Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-
92160 Antony (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : 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, GE, 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, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (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).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(54) Title: NOVEL TAXOID-BASED COMPOSITIONS

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE TAXOÏDES

(57) Abstract: The present invention relates to novel taxoid-based compositions comprising injectable formulations of these deriva-
tives in the form of an emulsion. These formulations are for direct intravenous injection.

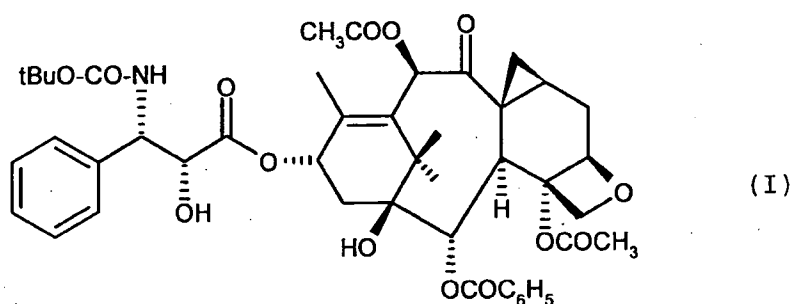
(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles compositions à base de taxoïdes constituées de formulations injectables
de ces dérivés sous forme d'émulsion. Ces formulations sont destinées à être injectées directement par voie intraveineuse.



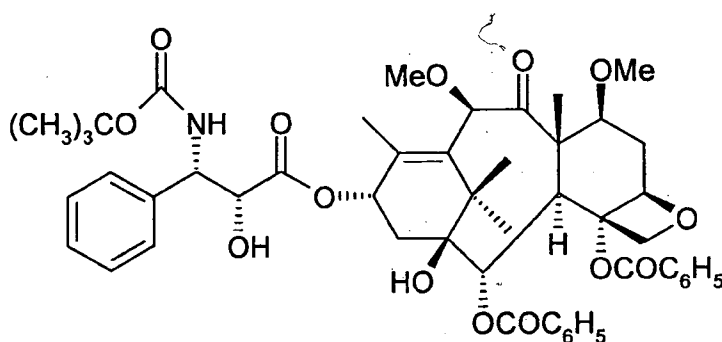
WO 2009/083664 A1

NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE TAXOIDES

La présente invention concerne une nouvelle forme
pharmaceutique à base d'un agent thérapeutique ayant une
activité antitumorale et antileucémique. Elle concerne
plus particulièrement une nouvelle forme injectable
5 contenant le dérivé de formule générale (I) suivante :



Ou le dérivé de formule (II) suivante :



10 Le composé de formule (I) est plus connu sous la
dénomination commune internationale larotaxel, il est
actuellement en essais cliniques et connu sous
l'abréviation XRP9881. Le composé de formule (II) est
aussi actuellement en essais cliniques et connu sous la
15 dénomination XRP6258.

Ces produits présentent in vivo une activité importante sur les tumeurs malignes ce qui a permis de les étudier dans le traitement des maladies résistantes à toutes les autres thérapies anticancéreuses.

5 Malheureusement ce type de produit, notamment le docétaxel ou le paclitaxel, présente une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il a été nécessaire de préparer une formulation pour préparation injectable à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le
10 meilleur solvant pharmaceutique qui permette de solubiliser les molécules répondant à la formule (I) comme à la formule (II). Une telle formulation est par exemple décrite dans le brevet EP 0 593 656 ou dans la publication suivante.

15 A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No 15, pages 1247 à 1259, le 1er Août 1990, concernant le Taxol et qui présente une solubilité voisine des composés de
20 formule (I) ou (II) on prépare une première solution, dite "solution mère", contenant environ 6 mg/mL de taxol dans un mélange solvant composé de:

- 50 % en volume d'éthanol
 - 50 % en volume d'huile de ricin
- 25 polyoxyéthyléné (ex Crémophor EL).

Toujours selon cette publication, pour obtenir des concentrations (entre 0,3 et 1 mg/mL) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif des concentrations en chacun des composés
30 suivants, éthanol et surtout Crémophor, d'environ 8 g pour 100 de solution de perfusion. Le traitement

12

demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible l'injection de fort volume a pour effet de provoquer durant le traitement en plus des manifestations anaphylactiques des manifestations d'éthylisme.

Il a été découvert, selon le brevet européen EP 0 593 601, que la mise en œuvre de formes pharmaceutiques différentes permettaient soit de diminuer fortement les concentrations en éthanol, soit encore de supprimer totalement le Crémophor et l'éthanol dans les solutés de perfusion.

Pour cela, on préparait une solution mère contenant le principe actif dans un mélange de solvants composé d'éthanol qui est le meilleur solvant biocompatible des principes actifs de la classe des taxanes et d'un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates commercialisés notamment sous les dénominations Tween et Montanox, ou les ester-éther d'oxyde d'éthylène et de glycérides d'acides gras (huile de ricin hydrogénée ou non) commercialisés par exemple sous la dénomination de Crémophor ou d'Emulphor.

La solution mère, à faible teneur en éthanol, contient de préférence moins de 5 % d'éthanol, elle contient encore plus préférentiellement moins de 2 % d'éthanol. Cette solution est stable et peut ainsi contenir jusqu'à 200 mg/mL et de préférence jusqu'à 80 mg/mL de principe actif dans l'agent tensioactif.

La solution mère de paclitaxel présentait selon cette invention une concentration comprise entre 6 et 20 mg/ mL de principe actif dans l'agent tensioactif. La

13
solution mère de docétaxel présentait de préférence une concentration comprise entre 20 et 80 mg/mL de principe actif dans l'agent tensioactif.

Ces solutions dans le tensioactif contenant
5 éventuellement de faibles quantités d'éthanol pouvaient être dissoutes dans le soluté de perfusion mais moyennant une agitation extrêmement violente par exemple à l'aide d'un appareil type Vortex.

L'invention décrite dans le brevet EP 0 671 912 a
10 permis de résoudre les problèmes laissés par le brevet précédent et consistait donc à réaliser une solution intermédiaire entre la solution des dérivés de la classe des taxanes dans le tensioactif et une solution aqueuse contenant un additif favorisant ultérieurement la mise en
15 solution de la dite solution intermédiaire dans le soluté de perfusion.

Ces additifs étaient choisis parmi l'ensemble des additifs qui étaient capables de casser ou d'éviter la formation de la phase gélifiée qui est formée entre
20 l'émulsifiant contenant le dérivé de la classe des taxanes et l'eau.

Parmi les additifs permettant de casser ou d'éviter la formation de cette phase gélifiée, étaient exemplifiés

- l'éthanol
- 25 - le glucose
- le glycérol
- le propylène glycol
- la glycine
- le sorbitol
- 30 - le mannitol

- l'alcool benzylique
- les polyéthylène glycols.

Les perfusions de docétaxel ou de paclitaxel sont ensuite injectées à l'homme à un débit prédéterminé en fonction de la quantité de principe actif que l'on veut injecter.

On observe avec toutes les formulations de l'art antérieur des phénomènes de chocs anaphylactiques plus ou moins modérés qui ont toujours été prévenus par l'administration préalable à la perfusion d'agent antihistaminique et/ou de corticoides.

Parmi les solutions récentes qui ont permis d'éviter l'apparition de ces manifestations anaphylactiques sont apparues des formulations où le taxoïde est encapsulé dans une enveloppe à base d'albumine. Cette solution évite l'apparition des chocs anaphylactiques et donc le prétraitement avec des antihistaminique et/ou des corticoïdes et permet l'administration de doses plus fortes avec des effets secondaires réduits par rapport aux solutions de l'art antérieur. Cette formulation est par exemple décrite dans le brevet US 6,537,579.

La demande de brevet US2003/0099674 revendique des compositions lyophilisées constituées d'un taxoïde solubilisé dans une goutte d'huile encapsulée par un agent tensioactif. Cette formulation lyophilisée ne collapse pas et ne se dégrade pas pendant le stockage. L'huile décrite contient des triglycérides à chaînes moyennes (Miglyol 812N ou MCT) et l'huile de soja parmi de nombreuses autres huiles. Il est écrit page 7 [0072] que ces lyophilisats

subissent moins de pertes et de détérioration que les émulsions liquides. Il est aussi mentionné [0089] que l'émulsion lors de sa préparation doit être soumise à la lyophilisation dans les heures ou minutes suivantes et lors
5 de sa reconstitution le lyophilisat doit aussi être utilisé dans les heures ou minutes qui suivent.

Parmi les exemples sont décrits table 2 des solutions de paclitaxel dans l'huile avec de la lécithine, leur
10 stabilité à un mois à TA sont bonnes pour le Miglyol et l'huile de soja. Une solution contenant de l'eau avec de l'huile de sésame est aussi décrite.

Parmi les émulsions obtenues avec mise en solution du
15 lyophilisat ne sont décrites que des stabilités réalisées à -20°C sur 1 mois. Ces conditions de stabilité ne présentent aucun avantage par rapport aux solutions décrites dans les premiers brevets en ce qui concerne leur stabilité, notre objectif étant l'obtention de
20 formulations prêtes à l'emploi et stables pendant au moins un an à température ambiante.

Au jour d'aujourd'hui on est toujours à la recherche de formulations permettant d'administrer des doses suffisantes d'agents de la classe des taxoides en
25 évitant d'utiliser les agents tensioactifs du type huile de ricin polyoxyéthyléné ou polysorbates et dans lesquelles le taxoïde est stable à température ambiante et se présente sous une forme liquide permettant un mélange avec le soluté de perfusion sans apparition de
30 phénomène physique entraînant la séparation des phases c'est à dire soit la précipitation soit la séparation de

16

phases liquides. On cherche en plus des formulations permettant d'administrer le taxoïde en bolus en évitant les perfusions.

En plus la formulation recherchée doit permettre de
5 conserver le produit stable à température ambiante au cours du temps et doit éviter la dégradation du taxoïde par exemple par hydrolyse.

La présente invention répond à ces objectifs et concerne une émulsion à base d'une huile
10 pharmaceutiquement acceptable dans l'eau en présence de lécithine ou de phospholipide d'hémisynthèse et contenant le taxoïde.

Parmi les huiles pharmaceutiquement acceptables on peut citer l'huile de soja utilisée seule ou les
15 triglycéride à chaînes moyennes (C8-C10) tel que le Miglyol™ ou MCT™ utilisés seuls ou encore préférentiellement on peut utiliser un mélange d'huile de soja et MCT. Notamment le ratio pondéral entre l'huile de soja et le triglycéride est de 1 :1.

20 L'émulsion est formée par l'addition de lécithine de soja ou d'œuf, de préférence d'œuf telle que celle commercialisée sous la marque Lipoid E80, ou par addition préférentielle d'une phosphatidylcholine qui est un agent tensioactif zwiterionique.

25 L'émulsion présente une meilleure stabilité physique, lorsque la lécithine ou la phosphatidylcholine est associée à un phospholipide anionique choisi notamment parmi les phosphatidyl glycérols ou les acides phosphatidiques.

On peut citer parmi les phosphatidyl glycérols le dilauroylphosphatidyl glycérol (DLPG), le dimyristoylphosphatidyl glycérol (DMPG) ou le dipalmytoylphosphatidyl glycérol (DPPG). On peut citer
5 parmi les acides phosphatidiques les sels de sodium de l'acide dilauroyl glycéro phosphatidique (DLPA), de l'acide dimyristoyl glycéro phosphatidique (DMPA) ou de l'acide dipalmytoyl glycéro phosphatidique (DPPA).

Le rapport pondéral entre respectivement la
10 lécithine ou la phosphatidylcholine et le phosphatidyl glycérol ou l'acide phosphatidique est de préférence compris entre 500 et 3 et encore plus préférentiellement entre 100 et 10. On préfère parmi tous les phospholipides anioniques le dilauroylphosphatidyl glycérol.

15 Le pH de la formulation peut être ajusté entre 3 et 7 par addition d'acide. On utilise de préférence un tampon pour conserver le pH dans cette zone associé ou non à un acide. Le tampon est de préférence l'histidine. On préfère utiliser 5 à 50 mM d'histidine dans la
20 solution. L'acide est choisi de préférence parmi l'acide chlorhydrique, citrique ou l'acide ascorbique.

L'isotonicité de la solution peut être ajustée par addition de glycérol.

On peut utiliser pour la facilité de mise en œuvre
25 de la formulation 0 à 2% d'éthanol.

De préférence, la composition pondérale de la formulation est comprise dans les limites suivantes :

- | | |
|------------------------------------|-----------|
| - phase huileuse | 10 à 30% |
| - lécithine ou phosphatidylcholine | 0,6 à 5 % |

- phosphatidylglycérol	0,01 à 0,2%
- glycérol	0 à 2.5%
- éthanol	0 à 2%
- eau	qsp 100%

5 La préparation de l'émulsion est de préférence réalisée à l'aide d'un appareil de microfluidisation, ou un homogénéiseur haute pression de façon à obtenir des gouttelettes d'une taille comprise entre 100 nm et 1 µm et de préférence entre 100 et 500 nm. On préfère encore
10 plus particulièrement les formulations où la taille moyenne des gouttelettes est comprise entre 150 et 350 nm. La formulation finale est inertée de préférence par de l'azote ou par un gaz inerte ne contenant pas d'oxygène.

15 Les concentrations en principe actif de formule (I) ou de formule (II) sont inférieures à 10mg/mL et sont notamment utilisées selon une concentration comprise entre 0,5 et 6 mg/mL et de préférence d'environ 4 mg/mL.

20 L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE 1 :

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol
25 (0.4 g).

0.4 g du composé de formule (I) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine jusqu'à obtention d'un mélange homogène

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et
5 l'ensemble est homogénéisé au broyeur (Ultraturrax) avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille des gouttelettes obtenues est d'environ 250nm.

10 **EXEMPLE 2 :**

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol (2 g).

0.4 g de composé de formule (I) sont mis en solution dans
15 la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH 6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et
20 l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille des gouttelettes obtenues est d'environ 280nm.

EXEMPLE 3 :

25 1.2 g de Lipoid E80 et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).

0.4 g du composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et
5 l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv 50).

Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv
10 50 et Dv90).

EXEMPLE 4 :

1.2 g de Lipoid E80 et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).
0.4 g du composé de formule (I XRP9881) sont mis en
15 solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH 6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et
20 l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv 50).

Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv50
25 et Dv90).

EXEMPLE 5

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol (0.4 g).

0.4 g du composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI).

La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 280 nm (Dv50).

Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv 90).

EXEMPLE 6 :

1.2% de Lipoïd E80 et 0.03 g de DMPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).

0.4 g de composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'eau PPI jusqu'à obtention d'un mélange homogène .

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage

sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv50).

Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv90).

EXEMPLE 7 :

1.2 g Lipoïd E80 et 0.03 g de DPPA sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g).

0.4 g de composé de formule (I XRP9881) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'eau PPI jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles 11000 PSI). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 140 nm (Dv 50).

Stabilité physique 1 mois 60°C : tailles inchangées (Dv 50 et Dv90).

EXEMPLE 8

1 g de DPPC et 0.03 g de DLPG sont solubilisés à 60° C dans le mélange MCT (10 g) huile de soja (10 g) et éthanol (0.4 g).

0.4 g du composé de formule (II XRP6258) sont mis en solution dans la solution lipidique précédemment obtenue.

2.5 g de glycérol sont ajoutés sous agitation à 75.7 g d'un tampon aqueux 10 mM d'histidine ajusté à pH6 (HCl) jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

La phase aqueuse est ajoutée à la phase huileuse et l'ensemble est homogénéisé à l'Ultraturrax avant passage sur Microfluidiseur (11 cycles à 11000 PSI).

La taille moyenne des gouttelettes obtenues est d'environ 260 nm.

EXEMPLE COMPARATIF

L'exemple suivant a été réalisé en comparaison avec la demande de brevet US 2003/0099674 pour démontrer que la lyophilisation est une technologie qui ne peut s'appliquer aux formulations de l'invention car elle provoque un agrandissement des particules lipidiques d'invention.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Matériel

Lipoid E80 - lot 1031471-7/906 : fournisseur : LIPOID KG.

Miglyol 812
Maltose monohydrate.

Saccharose.

1.2. Formule

Formule	%	Unitaire (g)	
XRP9881*	0,340	0,002	0,007
Miglyol 812	17,0	0,085	0,340
Lipoid E80	1,0	0,005	0,020
Eau purifiée	66,6	0,333	1,333
Cryoprotecteur	15,0	0,075	0,300
Total	100	0,5	2
Hauteur lyophilisat		1mm	6mm

* produit pur et exempt de solvant

1.3. Mode de préparation des émulsions

- 1) Solubilisation du principe actif dans l'huile.
- 2) Pré-dispersion à l'ultra-turrax de la phase huileuse
5 dans l'eau + lécithine.
- 3) Homogénéisation sur microfluidiseur à 11000 PSI (11 passages.
- 4) Division de l'émulsion en 2 fractions - Addition de 15% de maltose ou de saccharose.
- 10 5) Répartition QS 1 mm et 6 mm de hauteur.
- 6) Lyophilisation : Les conditions appliquées sont décrites ci-dessous, Congélation : température étagère -45°C - température produit -39°C.
- Sublimation : température étagère -25°C - pression 50
15 microbar ?
- Dessiccation secondaire à 30°C.

2. RESULTAT

2.1. Avant lyophilisation

Taille avant ajout des cryoprotecteurs 250 nm (Coulter N4+, méthode de mesure : diffusion quasi élastique de la lumière).

Pas de modification de taille après ajout des cryoprotecteurs (avant lyophilisation).

2.2. Après lyophilisation

2.2.1. Aspect et reconstitution

Aspect du lyophilisat : pas de collapse ni de rétraction → aspect correct.

Reconstitution avec eau PPI : reconstitution immédiate, l'émulsion obtenue est d'aspect homogène.

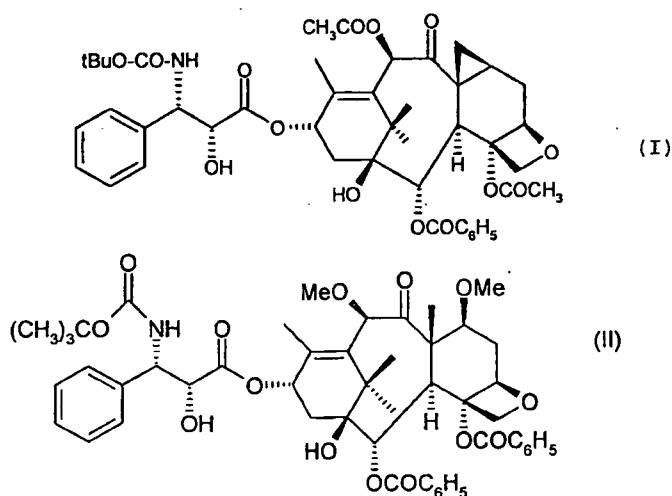
2.2.2. Taille après reconstitution

Présence de vésicules de taille comprise entre 300 nm et 10 µm (système métastable).

Pas de différence visible ou mesurée entre maltose et saccharose, ni entre 1 et 6 mm de hauteur de lyophilisat.

REVENDICATIONS

1) Compositions injectables sous forme d'émulsion contenant des dérivés de la classe des taxanes composées d'une émulsion à base d'une huile pharmaceutiquement acceptable dans l'eau et de lécithine composition dans laquelle le taxane est dissous et répond aux formules générales (I) ou (II) suivante :



10 caractérisées en ce qu'elle contiennent en plus un agent tensioactif anionique.

2) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que les huiles pharmaceutiquement acceptables sont choisies parmi les mélanges d'huile de soja et de triglycérides à chaînes moyennes .

3) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que la lécithine est une lécithine naturelle choisie parmi les lécithine d'oeuf ou de soja ou d'hémisynthèse choisie parmi les phosphatidylcholines.

2+

4) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que l'agent tensioactif anionique est un phosphatidylglycérol ou un acide phosphatidique.

5) Compositions selon la revendication 4 caractérisées en ce que le phosphatidylglycérol est choisi parmi le dilauroylphosphatidyl glycérol (DLPG), le dimyristoylphosphatidyl glycérol (DMPG) ou le dipalmytoylphosphatidyl glycérol (DPPG).

6) Compositions selon la revendication 4 caractérisées en ce que l'acide phosphatidique est choisi parmi les sels de sodium de l'acide dilauroyl glycéro phosphatidique (DLPA), de l'acide dimyristoyl glycéro phosphatidique (DMPA) ou de l'acide dipalmytoyl glycéro phosphatidique (DPPA).

7) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que le rapport pondéral entre la phosphatidylcholine ou la lécithine et le phosphatidyl glycérol ou l'acide phosphatidique est de préférence compris entre 500 et 3 .

8) Compositions selon la revendication 7 caractérisée en ce que le rapport pondéral est de préférence compris entre 100 et 10.

9) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que le pH de la formulation est ajusté entre 3 et 7 par addition d'acide.

10) Compositions selon la revendication 9 caractérisées en ce que l'acide est choisi parmi l'acide chlorhydrique, citrique ou l'acide ascorbique.

11) Compositions selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'on ajoute un tampon qui est l'histidine.

12) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que l'isotonicité de la solution est ajustée par addition de glycérol.

13) Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que la composition pondérale de la formulation est comprise dans les limites suivantes :

10	- phase huileuse	10 à 30%
	- lécithine ou phosphatidylcholine	0,6 à 5 %
	- phosphatidylglycérol	0,01 à 0,2%
	- glycérol	0 à 2.5%
	- éthanol	0 à 2%
15	- eau	qsp 100%

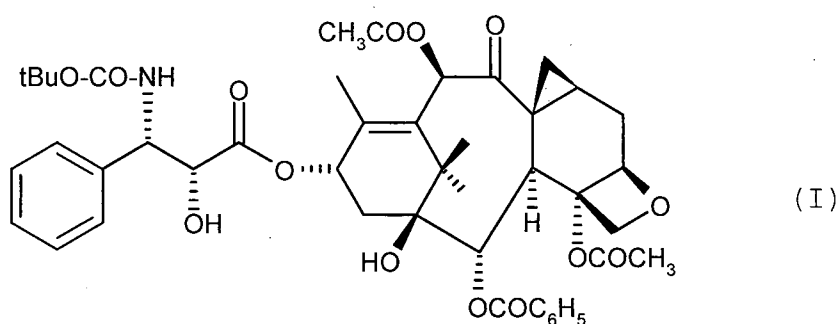
14) Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont administrées en bolus par voie intraveineuse.

15) Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que les particules ont une taille comprise entre 100nm à 1 µm.

16) Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'émulsion est réalisée à l'aide d'un appareil de microfluidisation ou d'un homogénéiseur haute pression.

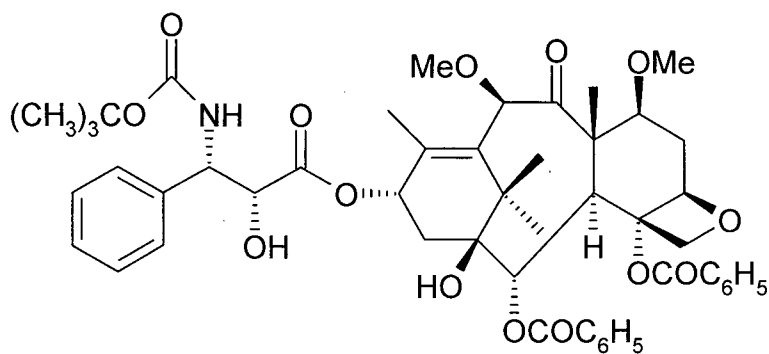
NUEVAS COMPOSICIONES A BASE DE TAXOIDES

La presente invención se refiere a una nueva forma farmacéutica a base de un agente terapéutico que tiene una actividad antitumoral y antileucémica. Se refiere más particularmente a una nueva forma inyectable que contiene el derivado de fórmula general (I) siguiente:



5

O el derivado de fórmula (II) siguiente:



El compuesto de fórmula (I) es más conocido bajo la denominación común internacional de larotaxel, está actualmente en ensayos clínicos y es conocido bajo la abreviatura XRP9881. El compuesto de fórmula (II) está también actualmente en ensayos clínicos y es conocido bajo la denominación XRP6258.

10

Estos productos presentan *in vivo* una actividad importante en los tumores malignos lo que ha permitido estudiarles en el tratamiento de enfermedades resistentes a todas las demás terapias anticancerosas.

Desgraciadamente este tipo de producto, principalmente el docetaxel o el paclitaxel, presenta una solubilidad en el agua de tal manera débil que ha sido necesario preparar una formulación para la preparación inyectable a base de agente tensioactivo y de etanol. El etanol, es el mejor disolvente farmacéutico que permite solubilizar las moléculas que responden tanto a la fórmula (I) como a la fórmula (II). Dicha formulación está por ejemplo descrita en la patente EP 0 593 656 o en la publicación siguiente.

A título de ejemplo, según la publicación de Rowinsky, Lorraine, Cazenave y Donehower aparecida en el Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, n° 15, páginas 1247 a 1259, el 1° de Agosto de 1990, que se refiere al Taxol y que presenta una solubilidad próxima a los compuestos de fórmula (I) o (II) se prepara una primera solución, llamada "solución madre", que contiene alrededor de 6 mg/ml de taxol en una mezcla de disolvente compuesta por:

- 50 % en volumen de etanol
- 50 % en volumen de aceite de ricino polioxietilenado (anteriormente Cremophor EL).

Siempre según esta publicación, para obtener concentraciones (entre 0,3 y 1 mg/ml) es necesario inyectar soluciones que contienen junto con el principio activo concentraciones en cada uno de los compuestos siguientes, etanol y sobre todo Cremophor, de alrededor de 8 g por 100 g de solución de perfusión. El tratamiento que exige con frecuencia la administración de dosis elevadas de principio activo y la concentración de principio activo en la solución siendo relativamente débil la inyección de volumen en exceso tiene por efecto provocar durante el tratamiento además de las manifestaciones anafilácticas de las manifestaciones de alcoholismo.

Se ha descubierto, según la patente europea EP 0 593 601, que la preparación de formas farmacéuticas diferentes que permiten ya sea disminuir en gran medida las

concentraciones de etanol, o incluso suprimir totalmente el Cremophor y el etanol en las soluciones de perfusión.

Para esto, se preparó una solución madre que contenía el principio activo en una mezcla de disolventes compuesta de etanol que es el mejor disolvente biocompatible con los principios activos de la clase de taxanos y de un agente tensioactivo seleccionado entre los polisorbatos comercializados principalmente bajo las denominaciones Tween y Montanox, o los éster-éter de óxido de etileno y los glicéridos de ácidos grasos (aceite de ricino hidrogenado o no) comercializados por ejemplo bajo la denominación de Cremophor o de Emulphor.

- 10 La solución madre, con poco contenido en etanol, contiene preferentemente menos del 5% de etanol, contiene todavía más preferentemente menos del 2% de etanol. Esta solución es estable y puede así contener hasta 200 mg/ml y preferentemente hasta 80 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo.

- 15 La solución madre de paclitaxel presentaba según esta invención una concentración comprendida entre 6 y 20 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo. La solución madre de docetaxel presentaba preferentemente una concentración comprendida entre 20 y 80 mg/ml de principio activo en el agente tensioactivo.

- 20 Estas soluciones en el tensioactivo que contiene opcionalmente pequeñas cantidades de etanol podrían disolverse en la solución de perfusión pero mediante una agitación sumamente violenta por ejemplo con ayuda de un aparato tipo Vortex.

- 25 La invención descrita en la patente EP 0 671 912 ha permitido resolver los problemas dejados por la patente anterior y que consiste por consiguiente en realizar una solución intermedia entre la solución derivados de la clase de los taxanos en el tensioactivo y una solución acuosa que contiene un aditivo que favorece posteriormente la puesta en solución de dicha solución intermedia en la solución de perfusión.

Estos aditivos se seleccionaban entre el conjunto de aditivos que eran capaces de romper o de evitar la formación de la fase gelificada que se forma entre el emulsionante que contiene el derivado de la clase taxanos y el agua.

5 Entre los aditivos que permiten romper o evitar la formación de esta fase gelificada, están ejemplificados

- el etanol
- la glucosa
- el glicerol
- el propilenglicol
- 10 - la glicina
- el sorbitol
- el manitol
- el alcohol bencílico
- los polietilenglicoles.

15 Las perfusiones de docetaxel o de paclitaxel se inyectan a continuación en el hombre a un caudal predeterminado en función de la cantidad de principio activo que se desea inyectar.

En todas las formulaciones de la técnica anterior se observan fenómenos de choques anafilácticos más o menos moderados que se han evitado siempre mediante la
20 administración previa a la perfusión del agente antihistamínico y/o de corticoides.

Entre las soluciones recientes que han permitido evitar la aparición de estas manifestaciones anafilácticas han aparecido formulaciones en las que el taxoide está encapsulado en una envoltura a base de albúmina. Esta solución evita la aparición de choques anafilácticos y por consiguiente el pretratamiento con antihistamínicos y/o
25 corticoides y permite la administración de dosis más fuertes con efectos secundarios reducidos con respecto a las soluciones de la técnica anterior. Esta formulación está descrita por ejemplo en la patente US n° 6.537.579.

La solicitud de patente US 2003/0099674 reivindica composiciones liofilizadas constituidas por un taxoide disuelto en una gota de aceite encapsulada por un agente tensioactivo. Esta formulación liofilizada no se colapsa y no se degrada durante el almacenamiento. El aceite descrito contiene triglicéridos con cadenas medias (Miglyol 812N o MCT) y aceite de soja entre numerosos otros aceites. Está escrito en la página 7 [0072] que estos liofilizados sufren menos pérdidas y deterioro que las emulsiones líquidas. Se menciona también [0089] que la emulsión en el momento de su preparación debe someterse a liofilización en las horas o minutos siguientes y en el momento de su preparación el liofilizado también debe utilizarse en las horas o minutos que siguen.

10 Entre los ejemplos están descritos en la tabla 2 las soluciones de paclitaxel en aceite con lecitina, sus estabilidades en un mes para TA son buenas para el Miglyol y el aceite de soja. Una solución que contenía agua con aceite de sésamo también está descrita.

Entre las emulsiones obtenidas con puesta en solución del liofilizado no están descritas más que las estabilidades realizadas a -20°C en 1 mes. Estas condiciones de estabilidad 15 no presentan ninguna ventaja con respecto a las soluciones descritas en las primeras patentes por lo que se refiere a su estabilidad, siendo nuestro objetivo la obtención de las formulaciones listas para su empleo y estables durante al menos un año a temperatura ambiente.

A día de hoy se está siempre a la búsqueda de formulaciones que permitan 20 administrar las dosis suficientes de agentes de la clase de los taxoides evitando utilizar los agentes tensioactivos del tipo de aceite de ricino polioxietilenado o polisorbato y en los que el taxoide es estable a temperatura ambiente y se presenta en una forma líquido permitiendo una mezcla con la solución de perfusión sin aparición del fenómeno físico que conlleva la separación de fases, es decir la precipitación o la separación de 25 fases líquidas. Se buscan además formulaciones que permitan administrar el taxoide por inyección intravenosa evitando las perfusiones.

Además la formulación buscada debe permitir conservar el producto estable a temperatura ambiente a lo largo del tiempo y debe evitar la degradación del taxoide por ejemplo por hidrólisis.

La presente invención responde a estos objetivos y se refiere a una emulsión a base de un aceite farmacéuticamente aceptable en agua en presencia de lecitina o de fosfolípido de hemisíntesis y que contiene el taxoide.

Entre los aceites farmacéuticamente aceptables se puede citar el aceite de soja
5 utilizado solo o los triglicéridos con cadenas medias (C8-C10) tal como el Miglyol™ o MCT™ utilizados solos o incluso preferentemente se puede utilizar una mezcla de aceite de soja y MCT. Principalmente la relación ponderal entre el aceite de soja y el triglicérido es de 1:1.

La emulsión está formada por la adición de lecitina de soja o de huevo,
10 preferentemente de huevo tal como la comercializada bajo la marca Lipoid E80, o por adición preferente de una fosfatidilcolina que es un agente tensioactivo iónico bipolar.

La emulsión presenta una estabilidad física mejor, cuando la lecitina o la fosfatidilcolina está asociada a un fosfolípido aniónico seleccionado principalmente entre los fosfatidilglicerol o los ácidos fosfatídicos.

15 Se puede citar entre los fosfatidilglicerol el dilauroilfosfatidilglicerol (DLPG), el dimiristoil-fosfatidilglicerol (DMPG) o el dipalmitoilfosfatidil-glicerol (DPPG). Se puede citar entre los ácidos fosfatídicos las sales de sodio del ácido dilauroil-glicerofosfatídico (DLPA), del ácido dimiristoilglicero-fosfatídico (DMPA) o del ácido dipalmitoilglicero-fosfatídico (DPPA).

20 La relación ponderal entre respectivamente la lecitina o la fosfatidilcolina y el fosfatidilglicerol o el ácido fosfatídico está comprendida preferentemente entre 500 y 3 y aún más preferentemente entre 100 y 10. Se prefiere entre todos los fosfolípidos aniónicos el dilauroilfosfatidilglicerol.

El pH de la formulación puede ajustarse entre 3 y 7 mediante la adición de ácido. Se
25 utiliza preferentemente un tampón para conservar el pH en esta zona asociado o no a un ácido. El tampón es preferentemente la histidina. Se prefiere utilizar 5 a 50 mM de

22

histidina en la solución. El ácido se selecciona preferentemente entre el ácido clorhídrico, cítrico o el ácido ascórbico.

La isotonicidad de la solución puede ajustarse mediante la adición de glicerol.

Se puede utilizar 0 a 2% de etanol para facilitar la preparación de la formulación.

5 Preferentemente, la composición ponderal de la formulación está comprendida entre los límites siguientes:

	- fase aceitosa	10 a 30%
	- lecitina o fosfatidilcolina	0,6 a 5%
	- fosfatidilglicerol	0,01 a 0,2%
10	- glicerol	0 a 2,5%
	- etanol	0 a 2%
	- agua	c.s.p. 100%

15 La preparación de la emulsión se realiza preferentemente con ayuda de un aparato de micro-fluidización, o de un homogeneizador de alta presión de manera que se obtengan gotitas de un tamaño comprendida entre 100 nm y 1 µm y preferentemente entre 100 y 500 nm. Se prefiere aún más particularmente las formulaciones en las que el tamaño medio de las gotitas está comprendido entre 150 y 350 nm. La formulación final es preferentemente inerte por el nitrógeno o por un gas inerte que no contiene oxígeno.

20 Las concentraciones en principio activo de fórmula (I) o de fórmula (II) son inferiores a 10 mg/ml y se utilizan principalmente según una concentración comprendida entre 0,5 y 6 mg/ml y preferentemente de alrededor de 4 mg/ml.

La invención se describirá de manera más completa con ayuda de los ejemplos siguientes, que no deben considerarse como limitativos de la invención.

EJEMPLO 1:

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (0,4 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida
5 anteriormente.

Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina hasta la obtención de una mezcla homogénea

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la tritadora (Ultraturrax) antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El
10 tamaño de las gotitas obtenidas es alrededor de 250 nm.

EJEMPLO 2:

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (2 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida
15 anteriormente.

Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH 6 (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la tritadora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El
20 tamaño de las gotitas obtenidas es alrededor de 280 nm.

EJEMPLO 3:

1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla d MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina hasta la obtención de una mezcla homogénea.

- 5 La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv 50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

EJEMPLO 4:

- 10 1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla d MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida anteriormente.

- 15 Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH 6 (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv 50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv50 y Dv90).

- 20 **EJEMPLO 5**

1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (0,4 g).

38

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

- 5 La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la tritadora Ultraturax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.).

El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 280 nm (Dv50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

Ejemplo 6:

- 10 1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DMPG se disuelven a 60°C en la mezcla de MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida anteriormente.

- 15 Se añaden en agitación 2,5 g de glicerol a 75,7 g de agua PPI hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la tritadora Ultraturax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

- 20 **Ejemplo 7:**

1,2 g de Lipoid E80 y 0,03 g de DPPA se disuelven a 60°C en la mezcla de MCT (10 g) y aceite de soja (10 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (I) (XRP9881) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida anteriormente.

Se añaden en agitación 2,5 g de glicerol a 75,7 g de agua PPI hasta la obtención de una mezcla homogénea.

- 5 La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.). El tamaño medio de las gotitas obtenidas es alrededor de 140 nm (Dv 50).

Estabilidad física de 1 mes a 60°C: tamaños inalterados (Dv 50 y Dv 90).

EJEMPLO 8

- 10 1 g de DPPC y 0,03 g de DLPG se disuelven a 60°C en la mezcla MCT (10 g), aceite de soja (10 g) y etanol (0,4 g).

0,4 g del compuesto de fórmula (II XRP6258) se ponen en solución en la solución lipídica obtenida anteriormente.

- 15 Se añaden 2,5 g de glicerol en agitación a 75,7 g de un tampón acuoso 10 mM de histidina ajustado a pH (HCl) hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La fase acuosa se añade a la fase aceitosa y el conjunto se homogeneiza en la trituradora Ultraturrax antes del paso por el microfluidizador (11 ciclos a 748 atm.).

El tamaño de las gotitas obtenidas es alrededor de 260 nm.

EJEMPLO COMPARATIVO

- 20 El ejemplo siguiente se ha realizado en comparación con la solicitud de patente US n° 2003/0099674 para demostrar que la liofilización es una tecnología que no puede aplicarse a las formulaciones de la invención ya que provoca un agrandamiento de las partículas lipídicas de la invención.

1. MATERIAL Y MÉTODOS

1.1. Material

Lipoid E80 – lote 1031471-7/906: proveedor: LIPOÏD KG.

Miglyol 812

5 Maltosa monohidratada.

Sacarosa.

1.2. Fórmula

Fórmula	%	Unitaria (g)	
XRP9881*	0,340	0,002	0,007
Miglyol 812	17,0	0,085	0,340
Lipoid E80	1,0	0,005	0,020
Agua purificada	66,6	0,333	1,333
Crioprotector	15,0	0,075	0,300
Total	100	0,5	2
Altura del liofilizado		1 mM	6 mm

* producto puro y exento de disolvente

1.3. Modo de preparación de las emulsiones

- 10
- 1) Disolución del principio activo en el aceite.

2) Predispersión en la ultra-turrax de la fase aceitoso en agua + lecitina.

3) Homogeneización en el microfluidizador a 748 atm. (11 pasos).

4) División de la emulsión en 2 fracciones – Adición de 15% de maltosa o de sacarosa.

5) Reparto QS 1 mm y 6 mm de altura.

6) Liofilización: Las condiciones aplicadas se describen a continuación, Congelación: escalonamiento de temperatura -45°C – temperatura del producto -39°C.

Sublimación: escalonamiento de temperatura -25°C – presión 50 microbar ?

5 Desecado secundario a 30°C.

2. RESULTADO

2.1. Antes de la liofilización

Tamaño antes de la ayuda de los crioprotectores 250 nm (Coulter N4+, método de medida: difusión casi elástica de la luz).

10 Sin modificación de tamaño después de la ayuda de los crioprotectores (antes de la liofilización).

2.2. Después de la liofilización

2.2.1. Aspecto y reconstitución

Aspecto del liofilizado: sin colapso ni contracción → aspecto correcto.

15 Reconstitución con agua PPI: reconstitución inmediata, la emulsión obtenida es de aspecto homogéneo.

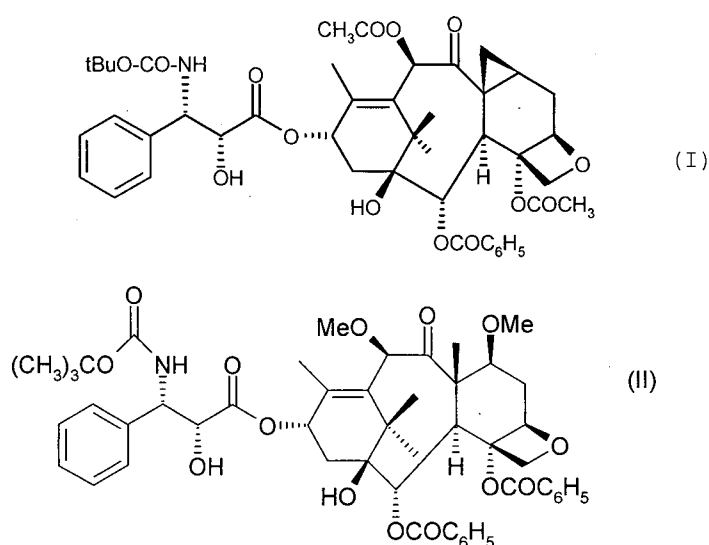
2.2.2. Tamaño después de la reconstitución

Presencia de vesículas de tamaño comprendido entre 300 nm y 10 µm (sistema metaestable).

20 Ninguna diferencia visible o medida entre maltosa y sacarosa, ni entre 1 ni 6 mm de altura de liofilizado.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones inyectables en forma de emulsión que contienen derivados de la clase de taxanos compuestos por una emulsión a base de un aceite farmacéuticamente aceptable en agua y de la composición de lecitina en la que el taxano está disuelto y responde a las fórmulas generales (I) o (II) siguientes:



caracterizadas por que contienen además un agente tensioactivo aniónico.

2. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que los aceites farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre las mezclas de aceite de soja y de triglicéridos con cadenas medias.
3. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la lecitina es una lecitina natural seleccionada entre lecitina de huevo o de soja o de hemisíntesis seleccionada entre las fosfatidilcolinas.
4. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que el agente tensioactivo aniónico es un fosfatidilglicerol o un ácido fosfatídico.

5. Composiciones según la reivindicación 4, caracterizadas por que el fosfatidilglicerol se selecciona entre el dilauroilfosfatidilglicerol (DLPG), el dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) o el dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).
6. Composiciones según la reivindicación 4, caracterizadas por que el ácido fosfatídico se selecciona entre las sales de sodio del ácido dilauroilglicero-fosfatídico (DLPA), del ácido dimiristoilglicero-fosfatídico (DMPA) o del ácido dipalmitoilglicero-fosfatídico (DPPA).
7. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la relación ponderal entre la fosfatidilcolina o la lecitina y el fosfatidilglicerol o el ácido fosfatídico está comprendida preferentemente entre 500 y 3.
8. Composiciones según la reivindicación 7 caracterizadas por que la relación ponderal está preferentemente comprendida entre 100 y 10.
9. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que el pH de la formulación está ajustada entre 3 y 7 mediante la adición de ácido.
10. Composiciones según la reivindicación 9, caracterizadas por que el ácido se selecciona entre el ácido clorhídrico, cítrico o el ácido ascórbico.
11. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que se añade tampón que es la histidina.
12. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la isotonicidad de la solución se ajusta mediante la adición de glicerol.
13. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la composición ponderal de la formulación está comprendida en los límites siguientes:

	- fase aceitosa	10 a 30%
	- lecitina o fosfatidilcolina	0,6 a 5%
	- fosfatidilglicerol	0,01 a 0,2%
	- glicerol	0 a 2,5%
5	- etanol	0 a 2%
	- agua	c.s.p. 100%

14) Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas por que se administran en inyección intravenosa por vía intravenosa.

10 **15)** Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas por que las partículas tienen un tamaño comprendido entre 100 nm y 1 µm.

16) Procedimiento de preparación de las composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la emulsión se realiza con ayuda de un aparato de microfluidización o de un homogeneizador de alta presión.

43

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevas composiciones a base de taxoides constituidas por formulaciones inyectables de estos derivados en forma de emulsión. Estas formulaciones se destinan a ser inyectadas directamente por vía intravenosa.

5

10

15

46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/24 A61K47/44 A61K9/00 A61K9/107

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/014048 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]). 17 February 2005 (2005-02-17) page 9 page 14 claims	1-16
A	EP 1 498 120 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 19 January 2005 (2005-01-19) page 10 table 3	1-6

☐

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

13 mai 2009

Date of mailing of the international search report

19/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Boulois, Denis

47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001410

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005014048	A	17-02-2005	AT 405293 T	15-09-2008
			AU 2004262495 A1	17-02-2005
			BR PI0412740 A	26-09-2006
			CA 2532566 A1	17-02-2005
			CN 1822859 A	23-08-2006
			EP 1498143 A1	19-01-2005
			KR 20060052834 A	19-05-2006
			MX PA06000633 A	19-04-2006
			US 2009069411 A1	12-03-2009
			US 2005025792 A1	03-02-2005
EP 1498120	A	19-01-2005	AT 388701 T	15-03-2008
			AU 2004262496 A1	17-02-2005
			BR PI0412759 A	26-09-2006
			CA 2532667 A1	17-02-2005
			CN 1826110 A	30-08-2006
			DE 602004012413 T2	12-03-2009
			DK 1648440 T3	14-07-2008
			WO 2005013968 A1	17-02-2005
			ES 2303642 T3	16-08-2008
			KR 20060037370 A	03-05-2006
			MX PA06000636 A	19-04-2006
			PT 1648440 E	24-06-2008
			US 2005070496 A1	31-03-2005

48

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001410

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61K47/24 A61K47/44 A61K9/00 A61K9/107

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/014048 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 17 février 2005 (2005-02-17) page 9 page 14 revendications	1-16
A	EP 1 498 120 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 19 janvier 2005 (2005-01-19) page 10 tableau 3	1-6

☐

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 mai 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/05/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Boulois, Denis

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001410

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005014048 A	17-02-2005	AT 405293 T	15-09-2008
		AU 2004262495 A1	17-02-2005
		BR PI0412740 A	26-09-2006
		CA 2532566 A1	17-02-2005
		CN 1822859 A	23-08-2006
		EP 1498143 A1	19-01-2005
		KR 20060052834 A	19-05-2006
		MX PA06000633 A	19-04-2006
		US 2009069411 A1	12-03-2009
		US 2005025792 A1	03-02-2005
EP 1498120 A	19-01-2005	AT 388701 T	15-03-2008
		AU 2004262496 A1	17-02-2005
		BR PI0412759 A	26-09-2006
		CA 2532667 A1	17-02-2005
		CN 1826110 A	30-08-2006
		DE 602004012413 T2	12-03-2009
		DK 1648440 T3	14-07-2008
		WO 2005013968 A1	17-02-2005
		ES 2303642 T3	16-08-2008
		KR 20060037370 A	03-05-2006
		MX PA06000636 A	19-04-2006
		PT 1648440 E	24-06-2008
		US 2005070496 A1	31-03-2005

12. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas por que la isotonicidad de la solución se ajusta mediante la adición de glicerol.

SI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,700
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041381- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534531	31/03/2010	95,531,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 12457 - 8A1 - 038-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 17,902
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041381- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	325689696	08/03/2010	25,698,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN 61	155,000.00
TOTAL :			\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo: 12457 - 841- 038-1

NIT : 800176089-2

53

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 22,307
FECHA : MARZO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-041381- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

***** CONSIGN

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527424	23/03/2010	28,715,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Handwritten signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO 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.

0010:12457-841-038-1



No. 10-041381- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 53

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 D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	10 041381
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001410
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

NO 064071

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
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.

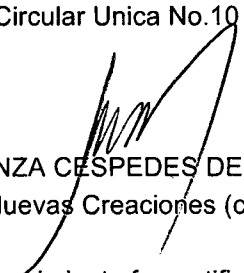
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 041381

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

14 MAYO 2010