

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134179- -00009-0000

Fecha: 2013-03-12 16:53:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DEPÓSITO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE N-{5-[(CICLOPROPILAMINO)CARBONIL]-2-METILFENIL}-3-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILMETOXI)BENZAMIDA".-Clase A61K 9/16.-Expediente número 10-134.179.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 6 de Noviembre de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **20098**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, la presencia de reivindicaciones relacionadas con materia exceptuada de patentabilidad, reivindicaciones relativas a usos, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que la reivindicación 7 estaría caracterizando el depósito reclamado por resultados a alcanzar, las reivindicaciones 10 y 11 no se encontrarían apropiadamente definidas y la reivindicación 17 no se refiere a ninguna característica técnica que defina la invención.

A este respecto me permito manifestar que es deseo del solicitante **presentar un nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al actualmente presentado, el cual se refiere más claramente a las características distintivas del depósito

farmacéutico de la invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que este nuevo capítulo reivindicatorio de ninguna manera se constituye en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que enfoca la reclamación en realizaciones particulares, plenamente sustentadas dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación:

- **Reivindicación 1.** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se ha clarificado que el principio activo se encuentra como micropartículas o nanopartículas tal como se señala en la página 13 de la descripción de la solicitud. Sumado a esto, se ha definido el copolímero que hace parte del depósito de la invención como un copolímero biodegradable de ácido láctico-ácido glicólico según se indica en la reivindicación 3 actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 2 a 4.** Corresponden a las reivindicaciones 4 a 6 actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 5 y 6.** Se refieren a una realización en la cual el depósito de la invención incluye un mejorador de viscosidad, como carboximetilcelulosa de sodio, tal como se revela en la página 18 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 7 y 8.** Reclaman una realización preferida en la cual el depósito de la invención comprende un surfactante, como polisorbato 80, en concordancia con las enseñanzas de la página 18 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 9 y 10.** Indica realizaciones preferidas en las que el principio activo se encuentra respectivamente encapsulado o disperso dentro del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **10 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención.

En vista de lo anterior me permito resaltar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones que en este sentido presentó el

Señor Examinador y se enmarca totalmente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 15 y 16 actualmente presentadas están exceptuadas de patentabilidad por referirse a un método de tratamiento.

A este respecto me permito resaltar que las mencionadas reivindicaciones 15 y 16 no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, y por lo tanto dicho nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a los requerimientos de los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De otro lado, respecto a las reivindicaciones 13 y 14 actualmente presentadas el Señor Examinador señala que estas se relacionan con el uso del depósito de la invención lo cual no es materia considerada como patentable.

En este sentido me permito resaltar que dentro del ya señalado nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la materia considerada en las mencionadas reivindicaciones 13 y 14 ha sido **eliminada**.

Por lo tanto, el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio no se refiere de ninguna manera a usos y se enmarca así dentro de lo establecido en los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que el depósito farmacéutico reclamado por la presente solicitud resultaría obvio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2005061465 (D1)** y **US5876761 (D2)**.

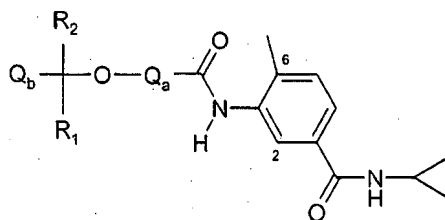
En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente incluir los polímeros de ácido láctico-ácido glicólico revelados en D2 dentro de la composición de D1 y de esta manera obtener el depósito reclamado por la presente solicitud.

A este respecto me permito resaltar que las enseñanzas los citados documentos no podrían conducir de manera indefectible al depósito farmacéutico de la invención, especialmente como es definido en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio se dirige de manera específica composiciones de micropartículas o nanopartículas del compuesto N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (PLGA). Estas formulaciones de PLGA están diseñadas para ser administradas parenteralmente.

En contraste con lo anterior, **ninguno de los documentos D1 o D2 revela o sugiere formulaciones de micropartícula o nanopartícula de PLGA con el mismo principio activo, sino que ambos documentos se refieren de manera general a composiciones de otras sustancias.**

Es así como D1 se refiere a un gran número de amidas sustituidas cobijadas bajo la fórmula (I):



Consecuentemente, el documento D1 revela una alta cantidad de compuestos dentro de los que se incluye la N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida. Si bien el documento D1 señala que se incluyen las composiciones farmacéuticas de las moléculas allí reveladas, dicho documento no ilustra la mejor manera de formular ninguno de ellas y mucho menos cómo formular para una administración parenteral el principio activo que es parte del depósito farmacéutico de la presente invención.

En efecto, D1 no se refiere a composiciones de PLGA que puedan ser empleadas como inyecciones parenterales, intra-articulares, sino que dicho documento señala de forma general que los compuestos allí enseñados se pueden administrar "*como una **solución** estéril acuosa u oleosa*" (página 29, línea 17, D1, resaltado fuera de texto), lo que claramente se diferencia de composiciones de micropartículas o nanopartículas de PGLA, las cuales son administradas como **suspensiones**.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

De otra parte, D2 se dirige a formulaciones de liberación controlada de péptidos solubles en agua, en particular, análogos de somatostatina. En este sentido me permito resaltar que la persona versada en la materia reconocería que dichos péptidos solubles en agua empleados en D2 son estructuralmente muy distintos al principio activo que hace parte del depósito de la presente invención, por lo que no sería evidente pensar que el comportamiento de estos péptidos sería comparable con el de la N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

En primer lugar, dicha N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida no posee un enlace peptídico, lo que, como sería claro para la persona versada en la materia, le da un comportamiento distinto a los péptidos de D2. En segundo lugar, dicha N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida tiene un peso molecular sustancialmente menor que los péptidos empleados en D2, los cuales al ser preferiblemente octapéptidos (ver columna 5, D2), tienen un peso molecular alrededor de 800 g/mol, mientras que el compuesto empleado como principio activo en el depósito de la presente invención tiene un peso molecular de 419 g/mol, hecho que implica claramente que los dos tipos de moléculas tendrán propiedades muy distintas.

Consecuentemente, **la persona versada en la materia no tomaría como base las enseñanzas de D2 para buscar una composición del compuesto N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, toda vez que se esperaría que este tuviera una solubilidad y perfil de disolución completamente distinto al exhibido por los péptidos solubles empleados en D2, y aún si D2 revelara vehículos de liberación controlada adecuados para los análogos de somatostatina allí empleados esto no sería una sugerencia de una formulación de liberación controlada con PLGA de un principio activo tan distinta química y estructuralmente como el que hace parte del depósito de la presente invención.**

En vista de lo anterior, resulta claro que para la persona versada en la materia no sería obvio pasar de la "solución estéril acuosa u oleosa" de D1 a una formulación de nanopartículas o micropartículas como las de D2, toda vez que las enseñanzas de estos documentos no brindan una expectativa razonable de que la composición resultante sea realmente adecuada para la formulación de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que existe un alto grado de impredecibilidad cuando se formulan composiciones inyectables de nanopartículas o micropartículas, la cual en cierto grado depende de la naturaleza del principio activo en la composición.

Para ilustrar este hecho me permito referirme al documento WO2007024719, el cual se refiere a formulaciones inyectables de acción prolongada, y señala las dificultades que se encuentran al formular principios activos en este tipo de formulaciones:

"Mientras que los agentes bioactivos individuales son bien conocidos en el arte, han existidos en el arte dificultades para proporcionar una formulación inyectable de acción prolongada viable y fácil de usar que contenga dichos agentes bioactivos." (Página 4, líneas 30 a 32, documento WO2007024719).

De hecho, este documento indica que: *"resulta particularmente problemático el uso de polímeros biológicamente aceptables (por ejemplo, copolímero de poli(ácido láctico-ácido glicólico) (PLGA)) para formulaciones inyectables las cuales son útiles para inducir una liberación a largo plazo del agente bioactivo"* (Página 4, líneas 32, 34, WO2007024719).

Así mismo, el documento WO2007024719 indica que un problema significativo con las formulaciones de PLGA del estado del arte es que ellas *"forman una masa sólida, en gel o coagulada"* cuando se formulan para administración inyectable (Página 6, líneas 26 a 29, WO2007024719). En dicho documento, se trata de solucionar estos problemas al formular el agente bioactivo en un *"solvente volátil subcutáneo"* y un polímero biológicamente aceptable.

En este sentido el documento WO2007024719 indica que *"el solvente subcutáneo volátil disuelve el polímero biológicamente activo y el agente bioactivo manteniéndolos en solución antes de la inyección."* (Página 7, líneas 35-38, resaltado fuera de texto).

En conexión con lo anterior, me permito señalar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que este tipo de soluciones solubles para la administración parenteral serían similares a las que son consideradas dentro del documento D1.

En vista de todo lo anterior, **resulta indiscutible que para la persona versada en la materia, a la luz del estado del arte existente en el momento de desarrollar la invención, no sería evidente combinar las enseñanzas de D1 y D2, máxime cuando de dicho estado del arte la persona versada en la**

materia reconocería que las composiciones reveladas en D2 podrían no ser adecuadas para obtener composiciones de liberación controlado en una composición intra-articular de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, especialmente porque las sustancias involucradas en D2 son fisicoquímicamente muy distintas al principio activo que hace parte del depósito de la solicitud en estudio.

Dentro de este marco de ideas me permito muy respetuosamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el ya referenciado Oficio estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

De otra parte, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados un depósito farmacéutico con específicamente las características de aquél que es objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos que dicho depósito sería efectivo en la liberación intra-articular de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, es claro que el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto al arte previo más cercano.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a usos o métodos de tratamiento, y cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que el depósito farmacéutico reclamado por la presente invención no podrían de ninguna manera ser evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos, máxime cuando de las revelaciones de D1 y D2 la persona versada en la materia no podría tener certeza de que una formulación de micropartículas o nanopartículas de PLGA sería adecuada para la liberación intra-articular de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

8. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **29 y 30** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **10** reivindicaciones; y

(ii) Copia de la portada y las páginas 1 a 8 del documento WO2007024719, que es referenciado en este memorial.

5

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

1. Un depósito farmacéutico que comprende micropartículas o nanopartículas de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un copolímero biodegradable de ácido láctico-ácido glicólico.
2. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el copolímero de ácido láctico- ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico en el rango de 100:0 a 50:50.
3. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico de 95:5.
4. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el copolímero de ácido láctico:ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico de 50:50.
5. El depósito farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además comprende un mejorador de viscosidad.
6. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 5, donde el mejorador de viscosidad es carboximetilcelulosa sódica.
7. El depósito farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que además comprende un surfactante.
8. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, donde el surfactante es polisorbato 80.
9. El depósito farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida está encapsulada en el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

10. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, donde la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida se dispersa en el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 March 2007 (01.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/024719 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(21) International Application Number:
PCT/US2006/032407

(22) International Filing Date: 18 August 2006 (18.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/207,980 19 August 2005 (19.08.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERIAL LIMITED** [US/US]; 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SOLL, Mark, D.** [US/US]; 605 Newport Shore, Alpharetta, GA 30005 (US). **HANSON, Peter** [US/US]; 159 Woodcliff Drive, Suwanee, GA 30024 (US). **KUMAR, Krishan** [US/US]; 3 Delaney Court, Manalapan, NJ 07720 (US). **TEJWANI-MOTWANI, Monica** [US/US]; 575 EASTON AVENUE, Suite 19e, Somerset, NJ 08873 (US).

(74) Agent: **JARECKI-BLACK, PH.D., Judy**; MERIAL LIMITED, 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

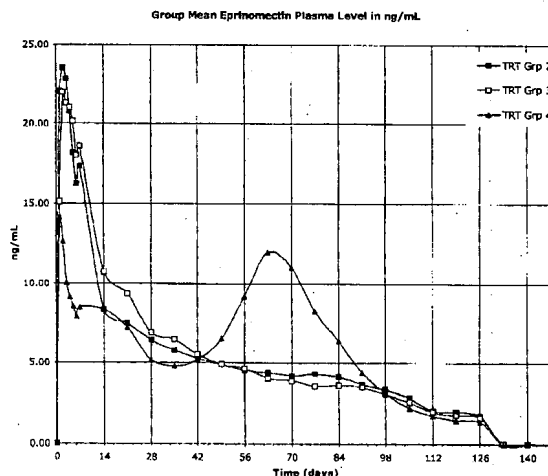
Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: LONG ACTING INJECTABLE FORMULATIONS

Eprinomectin Plasma Levels after Injection Behind the Ear of Cattle



(57) Abstract: This application relates to long acting injectable (LAI) formulations for combating ectoparasites and endoparasites in mammals. In particular, this invention provides for a LAI formulation comprising a subcutaneously volatile solvent, a biologically acceptable polymer, a bioactive agents and optionally one or more anti-ectoparasitically or anti-endoparasitically acceptable additive or excipient. Surprisingly, the liquid long acting injectable formulations of the invention solve the problems associated with previous injectable formulations by having long term stability, being able to accommodate smaller needle diameters and achieving long acting effects in the control of pests in a mammal. The unique formulations of the invention also allow for combating ectoparasites and endoparasites which have become resistant to macrolide antibiotics.

WO 2007/024719 A2

5

LONG ACTING INJECTABLE FORMULATIONS**RELATED APPLICATIONS/PATENTS & INCORPORATION BY REFERENCE**

This application claims priority to US Patent Application 11/207,980 filed August 19,
10 2005, the contents of which are hereby expressly incorporated herein by reference.

Mention is made of U.S. Patent No. 6,733,767 entitled "Liquid Polymeric
Compositions for Controlled Release of Bioactive Substances" which is hereby incorporated
by reference.

Any foregoing applications, and all documents cited therein or during their
15 prosecution ("application cited documents") and all documents cited or referenced in the
application cited documents, and all documents cited or referenced herein ("herein cited
documents"), and all documents cited or referenced in herein cited documents, together with
any manufacturer's instructions, descriptions, product specifications, and product sheets for
any products mentioned herein or in any document incorporated by reference herein, are
20 hereby incorporated herein by reference, and may be employed in the practice of the
invention.

FIELD OF THE INVENTION

This application relates to long acting injectable (LAI) formulations for combating
ectoparasites and endoparasites in mammals. In particular, this invention provides for a LAI
25 formulation comprising a subcutaneously volatile solvent or mixtures thereof, a biologically
acceptable polymer, bioactive agents including optionally one and/or more anti-
ectoparasitically or anti-endoparasitically acceptable additive or excipient and optionally an
antioxidant.

BACKGROUND OF THE INVENTION

30 The bioactive agents which are used in the inventive formulations are well known to
the practitioner to which this invention pertains. Classes of bioactive agents contemplated by
the inventive antibiotic formulations include anthelmintics, insecticides, acaricides,
parasiticides, growth enhancers, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS).
Specific classes of compounds which fall within these classes of bioactive agents include, for
35 example, avermectins, milbemycins, nodulisporic acid and its derivatives, estrogens,
progestins, androgens, substituted pyridylmethyl derivatives, phenylpyrazoles, and COX-2
inhibitors.

5 The avermectin and milbemycin series of compounds are potent anthelmintic and antiparasitic agents against a wide range of internal and external parasites. The compounds which belong to this series are either natural products or are semi-synthetic derivatives thereof. The structure of these two series of compounds are closely related and they both share a complex 16-membered macrocyclic lactone ring; however, the milbemycins do not
10 contain the disaccharide substituent in the 13-position of the lactone ring. The natural product avermectins are disclosed in U.S. Patent No. 4,310,519 to Albers-Schonberg, et al., and the 22, 23-dihydro avermectin compounds are disclosed in Chabala, et al., U.S. Patent No. 4,199,569. For a general discussion of avermectins, which include a discussion of their uses in humans and animals, see "Ivermectin and Abamectin," W. C. Campbell, ed.,
15 Springer-Verlag, N.Y. (1989). Naturally occurring milbemycins are described in Aoki et al., U.S. Patent No. 3,950,360 as well as in the various references cited in "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. (1996). Semi-synthetic derivatives of these classes of compounds are well known in the art and are described, for example, in U.S. Patent No. 5,077,308, U.S. Patent No. 4,859,657, U.S. Patent No.
20 4,963,582, U.S. Patent No. 4,855,317, U.S. Patent No. 4,871,719, U.S. Patent No. 4,874,749, U.S. Patent No. 4,427,663, U.S. Patent No. 4,310,519, U.S. Patent No. 4,199,569, U.S. Patent No. 5,055,596, U.S. Patent No. 4,973,711, U.S. Patent No. 4,978,677, and U.S. Patent No. 4,920,148.

 European Patent Application 413,538 relates to an injectable formulation containing
25 an avermectin compound and triacetin. European Patent Application 535,734 relates to an injectable formulation containing an avermectin compound and hydrogenated castor oil in a hydrophobic carrier such as triacetin. The formulations in both European Patent Applications are said to provide efficacy against external and internal parasites in animals only for up to 42 days. Neither of these applications suggests or teaches how to manipulate the composition of
30 the formulation in order to achieve efficacy beyond 42 days.

 Nodulisporic acid and its derivatives are a class of acaricidal, antiparasitic, insecticidal and anthelminthic agents known to a practitioner of the art. These compounds are used to treat or prevent infections in humans and animals. These compounds are described, for example, in U.S. Patent No. 5,399,582 and WO 96/29073. Additionally, the compounds
35 can be administered in combination with other insecticides, parasiticides, and acaricides. Such combinations include anthelminthic agents, such as those discussed above which include abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepipimectin and selamectin, as well as other agents such as thiabendazole, febantel or morantel;

5 phenylpyrazoles such as fipronil; and insect growth regulators such as lufenuron. Such combinations are also contemplated in the present invention.

Generally, all classes of insecticides are provided for in this invention. One example of this class include substituted pyridylmethyl derivatives such as imidacloprid. Agents of this class are described, for example, in U.S. Patent No. 4,742,060 or in EP 892,060. It would
10 be well within the skill level of the practitioner to decide which individual compound can be used in the inventive formulation to treat a particular infection of an insect.

Phenylpyrazoles are another class of insecticides which possess excellent insecticidal activity against all insect pests including blood-sucking pests such as ticks, fleas etc., which are parasites on animals. This class of agents kills insects by acting on the gamma-butyric
15 acid receptor of invertebrates. Such agents are described, for example, in U.S. Patent No. 5,567,429, U.S. Patent No. 5,122,530, and EP 295,117. It would be well within the skill level of the practitioner to decide which individual compounds can be used in the inventive formulations.

Insect growth regulators are another class of insecticides or acaricides, which are also
20 provided for in the inventive formulations. Compounds belonging to this group are well known to the practitioner and represent a wide range of different chemical classes. These compounds all act by interfering with the development or growth of the insect pests. Insect growth regulators are described, for example, in U.S. Patent No. 3,748,356; U.S. Patent No. 3,818,047; U.S. Patent No. 4,225,598; U.S. Patent No. 4,798,837; and U.S. Patent No.
25 4,751,225, as well as in EP 179,022 or U.K. 2,140,010. Again, it would be well within the skill level of the practitioner to decide which individual compounds can be used in the inventive formulation.

Estrogens, progestins, and androgens refers to classes of chemical compounds which are also well known to a practitioner in this art. In fact, estrogens and progestins are among
30 the most widely prescribed drugs and are used, for example, alone or in combination for contraception or hormone replacement therapy in post menopausal women. Estrogens and progestins occur naturally or are prepared synthetically. This class of compounds also includes estrogens or progesterone receptor antagonists. Antiestrogens, such as tamoxifen and clomiphene, are used to treat breast cancer and infertility. Antiprogestives are used as
35 contraceptives and anticancer drugs, as well as to induce labor or terminate a pregnancy.

The androgens and antiandrogens structurally related to the estrogens and progestins as they are also biosynthesized from cholesterol. These compounds are based on testosterone. Androgens are used for hypogonadism and promote muscle development. Antiandrogens are

5 used, for example, in the management of hyperplasia and carcinoma of the prostate, acne, and male pattern baldness as well as in the inhibition of the sex drive in men who are sex offenders. Estrogen, progestins, and androgens are described, for example, in "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 10th ed., J. G. Hardman and Limbird, eds., Chapters 58 and 59, pp. 1597-1648, McGraw-Hill, N.Y. (2001) or in "Principles of
10 Medicinal Chemistry," ed., W. O. Foye, ed., Ch. 21, pp. 433-480, Lea & Febiger, Philadelphia (1989).

Estrogens, progestins and androgens are also used in animal husbandry as growth promoters for food animals. It is known in the art that compounds of these classes act as growth-promoting steroids in animals such as cattle, sheep, pigs, fowl, rabbits, etc. Delivery
15 systems to promote the growth of animals are described, for example, in U.S. Patent No. 5,401,507, U.S. Patent No. 5,288,469, U.S. Patent No. 4,758,435, U.S. Patent No. 4,686,092, U.S. Patent No. 5,072,716 and U.S. Patent No. 5,419,910.

NSAIDS are well known in the art. The classes of compounds which belong to this group include salicylic acid derivatives, para-aminophenol derivatives, indole and indene
20 acetic acids, heteroaryl acetic acids, arylpropionic acids, anthranilic acids (fenamates), enolic acids, and alkanones. NSAIDS exert their activity by interfering with prostaglandin biosynthesis by irreversibly or reversibly inhibiting cyclooxygenase. Also included are COX-2 inhibitors which act by inhibiting the COX-2 receptor. Compounds of this group possess analgesic, antipyretic and nonsteroidal anti-inflammatory properties. Compounds belonging
25 to these classes are described, for example, in Chapter 27 of Goodman and Gilman on pages 687-731 or in Chapter 22 of Foye on pages 503-530 as well as in U.S. Patent No. 3,896,145; U.S. Patent No. 3,337,570; U.S. Patent No. 3,904,682; U.S. Patent No. 4,009,197; U.S. Patent No. 4,223,299; and U.S. Patent No. 2,562,830, as well as the specific agents listed in The Merck Index.

30 While the individual bioactive agents are well-known in the art, there has been difficulties in the art to provide for a viable, easy to use, long acting injectable formulation containing these bioactive agents. Particularly problematic is the use of biologically acceptable polymers (e.g. poly(lactic-co-glycolic) acid copolymer (PLGA)) for injectable formulations which are useful for inducing long term release of the bioactive agent.

35 European Patent Application 0537559 concerns polymeric compositions having a thermoplastic polymer, rate modifying agent, water soluble bioactive material and water-miscible organic solvent. Upon exposure to an aqueous environment (e.g. body fluids) the liquid composition is capable of forming a biodegradable microporous, solid polymer matrix

5 for controlled release of water soluble or dispersible bioactive materials over about four weeks. The thermoplastic polymer may be, among many listed, polylactide, polyglycolide, polycaprolactone or copolymers thereof, and is used in high concentration (45 to 50%). The rate modifying agent may be, among many others listed, glycerol triacetate (triacetin); however, only ethyl heptanoate is exemplified; and the amount of the rate modifying agent is
10 no more than 15%.

Indeed, with respect to the patent literature, reference is made to:

	4,150,108	Graham
	4,329,332	Couvreux et al.
15	4,331,652	Ludwig et al.
	4,333,919	Kleber et al.
	4,389,330	Tice et al.
	4,489,055	Couvreux et al.
	4,526,938	Churchill et al.
20	4,530,840	Tice et al.
	4,542,025	Tice et al.
	4,563,489	Urist
	4,675,189	Kent et al.
	4,677,191	Tanaka et al.
25	4,683,288	Tanaka et al.
	4,758,435	Schaaf
	4,857,335	Bohm
	4,931,287	Bae et al.
	5,178,872	Ohtsubo et al.
30	5,252,701	Jarrett et al.
	5,275,820	Chang
	5,478,564	Wantier et al.
	5,540,912	Roorda et al.
	5,447,725	Damani et al.
35	5,599,852	Scopelianos et al.
	5,607,686	Totakura et al.
	5,609,886	Wantier et al.
	5,631,015	Bezawada et al.
	5,654,010	Herbert et al.
40	5,700,485	Johnson et al.
	5,702,717	Berde et al.
	5,711,968	Tracy et al.
	5,733,566	Lewis
	4,938,763	Dunn et al.
45	5,077,049	Dunn et al.
	5,278,201	Dunn et al.
	5,278,202	Dunn et al.
	5,288,496	Lewis
	5,324,519	Dunn et al.
50	5,324,520	Dunn et al.

5	5,340,849	Dunn et al.
	5,368,859	Dunn et al.
	5,401,507	Lewis
	5,419,910	Lewis
	5,427,796	Lewis
10	5,487,897	Polson et al.
	5,599,552	Dunn et al.
	5,632,727	Tipton et al.
	5,643,595	Lewis
	5,660,849	Polson et al.
15	5,686,092	Lewis et al.
	5,702,716	Dunn et al.
	5,707,647	Dunn et al.
	5,717,030	Dunn et al.
	5,725,491	Tipton et al.
20	5,733,950	Dunn et al.
	5,736,152	Dunn et al.
	5,744,153	Yewey et al.
	5,759,563	Yewey et al.
25	5,780,044	Yewey et al.

These documents tend to provide compositions that form a solid, gel or coagulated mass; for instance, a significant amount of polymer is contemplated in these documents, akin to European Patent Application 0537559, which makes them wholly unsuitable for injectable formulations.

- 30 Shah et al (J. Controlled Release, 1993, 27:139-147), as relating to formulations for sustained release of bioactive compounds containing various concentrations of poly(lactic-co-glycolic) acid copolymer (PLGA) dissolved in vehicles such as triacetin; Lambert and Peck (J. Controlled Release, 1995, 33:189-195), as a study of the release of protein from a 20% PLGA solution in N-methylpyrrolidone exposed to aqueous fluid; and Shivley et al (J. Controlled Release, 1995, 33:237-243), as a study of the solubility parameter of poly(lactide-co-glycolide) copolymer in a variety of solvents, and the *in vivo* release of naltrexone from two injectable implants (5% naltrexone in either 57% PLGA and 38% N-methylpyrrolidone or 35% PLGA and 60% N-methylpyrrolidone).

- 40 Controlled release of hydrophobic bioactive substance *in vivo* over an extended period of time is referred to in U.S. Patent 6,733,767 which includes a polymer such as PLGA with a mixture of hydrophilic and lipophilic solvents. However, these formulations also suffer from problems of long term shelf stability and also with plugging of the needles used to inject the formulation.

5 An additional problem in the art is that some strains of ectoparasites and endoparasites have become resistant to antiparasitic agents administered in conventional formulations rendering them unsuitable for combating ectoparasites and endoparasites.

There is still a need in the art for long acting formulations which are suitable for injection and which have long term shelf stability. In addition, an ideal injectable
10 formulation would not only be usable with smaller needle diameters but would have a long acting effect that would have a season long effect during the breeding period for livestock mammals such as cattle, sheep and pigs or minimize the number of injections when applying to domestic mammals such as dogs and cats. It would also be beneficial if formulations could be developed which are able to treat ectoparasites and endoparasites which have
15 become resistant to antiparasitic agents including macrocyclic lactones.

Citation or identification of any document in this application is not an admission that such document is available as prior art to the present invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the invention is to provide a liquid long acting injectable formulation for
20 combating ectoparasites and/or endoparasites. This object is achieved by formulations which comprise:

- (a) a therapeutically effective amount of a bioactive agent;
- (b) a subcutaneously volatile solvent or mixture of subcutaneously volatile solvents;
- (c) a biologically acceptable polymer;
- 25 (d) optionally, at least one anti-ectoparasitically or anti-endoparasitically acceptable additive, excipient or mixtures thereof; and
- (e) optionally, an antioxidant.

Surprisingly, the liquid long acting injectable formulations of the invention solve the problems associated with previous injectable formulations by having long term stability in a
30 liquid form thereby being able to accommodate smaller needle diameters and providing a convenient dosage form for achieving long acting effects in the control of pests in a mammal. The unique formulations of the invention also allow for combating ectoparasites and endoparasites which have become resistant to antiparasitic agents administered in a standard dosage form.

35 While not wishing to be bound by any particular theory, it is believed that the beneficial effects of the invention occur because the subcutaneously volatile solvent is able to sufficiently dissolve the biologically acceptable polymer and bioactive agent keeping it in solution prior to injection. However, upon injection of the formulation, the subcutaneously

- 5 volatile solvent dissipates and allows for better distribution within the matrix of the
biologically acceptable polymer which in turn allows for better release of the bioactive agent
over longer periods of time than previously achievable.

For the purposes of this application, the term "season long" defines a time period
which is at least about 4 months up to about one year . The term "month" as used in this
10 application is equivalent to about 30 days and "one year" is equivalent to about 365 days.

It is noted that in this disclosure and particularly in the claims and/or paragraphs,
terms such as "comprises", "comprised", "comprising" and the like can have the meaning
attributed to it in U.S. Patent law; e.g., they can mean "includes", "included", "including",
and the like; and that terms such as "consisting essentially of" and "consists essentially of"
15 have the meaning ascribed to them in U.S. Patent law, e.g., they allow for elements not
explicitly recited, but exclude elements that are found in the prior art or that affect a basic or
novel characteristic of the invention.

These and other embodiments are disclosed or are apparent from and encompassed
by, the following Detailed Description.

20 **BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

The following detailed description, given by way of example, but not intended to limit
the invention solely to the specific embodiments described, may best be understood in
conjunction with the accompanying drawings, in which:

Figure 1 shows the mean eprinomectin plasma level after injecting the long acting injectable
25 formulation behind the ear of cattle.

Figure 2 shows the mean eprinomectin plasma level after injecting the long acting injectable
formulation in the right neck in front of the shoulder of cattle

Figure 3 shows the mean eprinomectin plasma level after injecting the long acting injectable
formulation in the left shoulder of cattle

30 Figure 4 shows a comparison of the eprinomectin plasma levels between ear and shoulder
injection

Figure 5 shows the plasma depletion of emamectin after injection.

Figure 6 shows the plasma depletion of moxidectin after injection.

Figure 7 shows the plasma depletion of eprinomectin in sheep after injection.

35 Figure 8 shows the plasma depletion of eprinomectin in dogs after injection.

Figure 9 shows the plasma depletion of ivermectin in dogs after injection.