

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

03-112096

54. TITULO

APARATO DE IMPLANTACION DE LIBERACION SOSTENIDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K9/58

71. SOLICITANTE

SMART DRUG SYSTEMS INC.

DOMICILIO

PAWCATUCK, CT 06379, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

SS

PETITORIO

AS: 92.905

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112086 00

Madagascar : 01174094 00000000 Folio: 15A
Fecha (DDMM): 2003-12-22 16:45:03
Transmisor : 011 401-401291 474 402-4021 411 403-403121
Representante: 2020 DIVISION DE REGISTRO DE MARCAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)
Nombre: SMART DRUG SYSTEMS INC.
Dirección: 181 Sout Broad Street, Suite 102, Pawcatuck CT 06379, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: Fax:
E-mail:
IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO
Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE
Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9
Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:
IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 170.322 TP 1003

4 INVENTOR (ES) (72)
Nombre: Serge R. Martinod, Malcolm Brandon
Dirección: 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427, US; 8 Tanami Court, Bulleen, Victoria 3105, Australia
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia (Respectivamente)

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00866 Fecha 01-07-2002
Publicación Internacional No. WO 03/009833 A1 Fecha 06-02-2003

Título (54): APARATO DE IMPLANTACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/50

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>AU</u>	(32) Fecha <u>29-06-2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>PR 6024</u>
---	----------------------------------	---------------------------------	--

9 Comprobante de pago No. 03 71-682 Fecha 22-12-2003

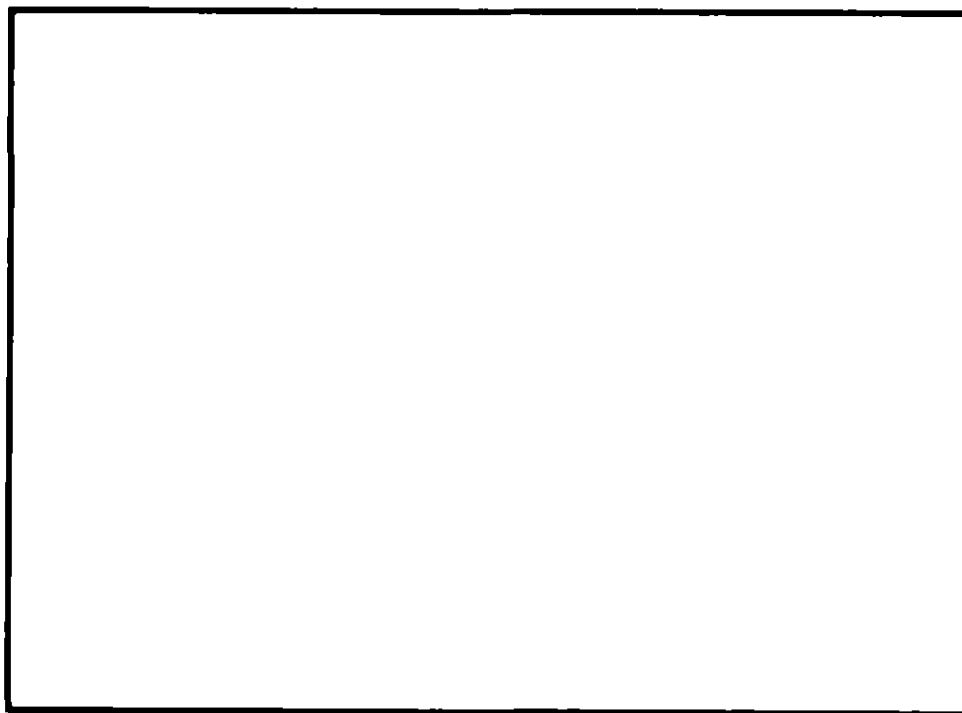
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuera 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.
- ☐ Ante 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 Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12. Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170-322 de Bogotá F.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 71,682
FECHA : OCTUBRE 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1260425	01/10/2003	23.208,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 February 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/009833 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/58, 9/52, 31/365, 38/18, 38/19, 38/37, 38/43, 39/002, 39/02, 39/12, 39/395, 47/48, A61P 1/04, 7/04, 29/00, 33/10, 35/00, 37/06

(74) Agent: FRIKHILL & CARTER SMITH HEADLIE;
Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, VIC 3000 (AU).

(21) International Application Number: PCT/AU02/00866

(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
FR 6024 29 June 2001 (29.06.2001) AU

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): SMART DRUG SYSTEMS INC [US/US]; 181 South Broad Street, Suite 102, Pawcatuck, CT 06379 (US).

Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARTINOD, Sergio, R. [US/US]; 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427 (US). BRANDON, Malcolm [AU/AU]; 8 Tunami Court, Bulleen, Victoria 3105 (AU).

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.

WO 03/009833 A1

(54) Title: SUSTAINED RELEASE DELIVERY SYSTEM

(57) Abstract: A sustained release apparatus including at least one sustained release mini tablet implantable or each mini tablet implant including a pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component, and a carrier therefor, the, or each implant together, being of significantly reduced size and/or payload relative to an equivalent immediate release treatment.

65

SUSTAINED RELEASE DELIVERY SYSTEM

The present invention relates to a sustained release pharmaceutical composition, and in particular a sustained release composition in a tableted, preferably mini-tablet form. More specifically, the present invention relates to a
5 sustained release pharmaceutical composition which provides a significant increase in pharmaceutical payload.

A number of drug delivery systems are known in the prior art. However, where a disease indication requires the achievement of a high threshold blood plasma level and/or requires the delivery of multiple pharmaceuticals and/or
10 requires sustained release to be continued over an extended period at high levels, the drug delivery systems known in the prior art generally exhibit insufficient drug carrying capacity.

Whilst it is theoretically possible to increase the amount of active delivered by increasing the size of the drug delivery systems in one or more dimensions
15 (e.g. length or diameter), this may not achieve the anticipated result, e.g. as this may lead to "dose dumping" which may be harmful or even lethal to the animal to be treated. Alternatively the large size of the apparatus may prevent its use even with relatively large animals, in particular cattle.

For example, such drug delivery implants may be placed subcutaneously in
20 the ear of an animal. This may be physically impossible where the size of the implant becomes too large.

Further, it has been found that use of multiple implants does not provide the required threshold blood level of pharmaceutical required to successfully treat the disease indication to be treated. This also is limiting due to the total bulk of the
25 implants used.

It is, accordingly, an object of the present invention to overcome or at least alleviate one or more of the difficulties and deficiencies related to the prior art.

Accordingly, in a first aspect, there is provided a sustained release

X 6

apparatus including at least one sustained release mini tablet implant;

the or each mini tablet implant including

a pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

5 a carrier therefor; and

optionally a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material, when present;

10 the or each implant together being of significantly reduced size and/or payload relative to an equivalent immediate release treatment.

Applicants have surprisingly found that the sustained release apparatus according to the present invention requires significantly less pharmaceutical active than the equivalent immediate release treatment.

15 Preferably the or each implant has a payload of approximately 30 to 70%, preferably approximately 30 to 50% by weight, of the payload of an equivalent immediate release treatment. For example, for treatment of a pig with a porcine somatotropin (rPST), the recommended daily dosage regimen for injection of growth hormone may be approximately 5 mg/day or 35 mg over the course of 1 week. The sustained release apparatus according to the present invention may
20 provide equivalent results with a mini tablet implant including approximately 12 mg of rPST. This may provide a sustained release profile for approximately 1 week.

Similarly, in a preferred embodiment of the present invention, where a plurality of sustained release mini tablet implants are included, each mini tablet may be of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined
25 required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

Applicants have surprisingly found, in this embodiment, that the threshold blood level of a pharmaceutical active required to treat a particular indication, e.g. a disease indication, may be achieved utilising a plurality of mini tablet implants
30 which individually may not be of substantial value in treating the indication.



Preferably the sustained release apparatus may provide approximately zero order release of pharmaceutical active.

Each sustained release mini-tablet implant according to the present invention may be biodegradable.

- 5 Each sustained release mini-tablet implant according to the present invention may be of the uncoated or coated tablet (caplet), an uncovered or covered rod or matrix type. A tablet or rod-like shape is preferred. A compressed tablet or extruded rod bearing a silicone coating thereover may be used. A compressed tablet is particularly preferred.
- 10 For example each sustained release mini-tablet implant may be approximately 0.1 to 0.5 times, preferably approximately 0.20 to 0.25 times, the length and/or diameter of a single immediate release tablet, depending on the pharmaceutical active selected, and capable of providing the desired threshold blood level.
- 15 In a preferred form, there is provided a sustained release kit including at least one sustained release mini tablet implant packaged for delivery in a single treatment;
- the or each mini tablet implant including
- a pharmaceutically active composition including
- 20 at least one pharmaceutically active component; and
- a carrier therefor;
- optionally a sustained release support material; the pharmaceutically active composition being carried in, or on, the sustained release support material, when present;
- 25 the or each implant together being of significantly reduced size and/or payload relative to an equivalent immediate release treatment.

Preferably each mini tablet implant has a payload of approximately 30 to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment for an equivalent period.

In a preferred embodiment, where a plurality of sustained release mini tablet implants are present, each mini tablet implant is of sufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

- 5 Optionally the sustained release kit according to this aspect of the present invention further includes a delivery apparatus.

For example, in veterinary applications, an injector instrument for subcutaneous or intramuscular delivery of standard size pellets may be used as the delivery apparatus.

- 10 The multiple mini-tablet implants may be provided in a single cartridge for use in a standard injector instrument which in turn disperse as individual mini-tablets within the body of the animal to be treated.

- In a further preferred form of the present invention, the multiple mini-tablet implants may be packaged in a biodegradable sheath. The biodegradable sheath
15 may be formed of a water-soluble material.

The water-soluble material utilised in the biodegradable sheath may be selected from one or more of the water-soluble substances described below.

- Such a multi mini-tablet system permits the treatment of diseases or other indications over an extended period with pharmaceutically active components
20 which have heretofore not been applicable to such indications as it has not been possible to achieve the required threshold blood plasma levels to be efficacious and to maintain those blood levels over an extended period of time.

- For example, in veterinary applications, the pharmaceutically active component may be an anthelmintic, preferably a macrocyclic lactone, e.g.
25 ivermectin, moxidectin, eprinomectin, doramectin and mixtures thereof. Ivermectin is preferred.

Ivermectin is a mixture of not less than 90% ivermectin H_2B_{18} and not

more than 5% ivermectin H₂B₁b having the respective molecular weights 875.10 and 881.07. Ivermectin is a potent macrocyclic lactone disaccharide antiparasitic agent used to prevent and treat parasite infestations in animals. The compound has activity against both internal and external parasites as well as being effective
 6 against arthropods, insects, nematodes, filarioides, platyhelminths and protozoa.

The pharmaceutically active composition, as described above, includes at least one pharmaceutically active component. The pharmaceutically active component may be exemplified by, but not limited to, one or more selected from the group consisting of:

Acetonemile preparations	Anabolic agents
Anaesthetics	Analgesics
Anti-acid agents	Anti-arthritic agents
Antibodies	Anti-convulsants
Anti-fungals	Anti-histamines
Anti-infectives	Anti-inflammatory
Anti-microbials	Anti-parasitic agents
Anti-protozoals	Anti-ulcer agents
Antiviral pharmaceuticals	Behaviour modification drugs
Biologics	Blood and blood substitutes
Bronchodilators and expectorants	Cancer therapy and related pharmaceuticals
Cardiovascular pharmaceuticals	Central nervous system pharmaceuticals
Coccidiostats and coccidiocides	Contraceptives
Contrast agents	Diabetes therapies
Diuretics	Fertility pharmaceuticals
Growth hormones	Growth promoters
Hematincs	Hemostatics
Hormone replacement therapies	Hormones and analogs
Immunostimulants	Minerals
Muscle relaxants	Natural products
Nutraceuticals and nutritionals	Obesity therapeutics
Ophthalmic pharmaceuticals	Osteoporosis drugs
Pain therapeutics	Peptides and polypeptides
Respiratory pharmaceuticals	Sedatives and tranquilizers

Transplantation products
Vaccines and adjuvants

Urinary acidifiers
Vitamins

The pharmaceutically active component may include a water-insoluble pharmaceutical, a water-soluble pharmaceutical or mixtures thereof.

5 The water-soluble pharmaceutical actives useful in the sustained release composition according to the present invention include such drugs as peptides, polypeptides, proteins, glycoproteins, polysaccharides, and nucleic acids.

10 The present invention is particularly appropriate for pharmaceuticals that are very active even in extremely small quantities and whose sustained long-term administration is sought. When used in substantially increased quantities, such pharmaceuticals may be applied to disease indications heretofore untreatable over an extended period. The pharmaceuticals may be exemplified by, but not limited to, one or more selected from the group consisting of cytokines (eg. Interferons and Interleukins), hematopoietic factors (eg. colony-stimulating factors and erythropoietin), hormones (eg. growth hormone, e.g. recombinant porcine
15 somatotropin rPST, growth hormone releasing factor, calcitonin, luteinizing hormone, luteinizing hormone releasing hormone, and insulin), growth factors (eg. somatomedin, nerve growth factor, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor); cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes (eg. asparaginase, superoxide dismutase, tissue
20 plasminogen activating factor, urokinase, and prourokinase), blood coagulating factors (eg. blood coagulating factor VIII), proteins involved in bone metabolism (eg. BMP (bone morphogenetic protein)), and antibodies.

A growth hormone, e.g. recombinant porcine somatotropin is particularly preferred.

25 A cytokine, e.g. Interferon, is also particularly preferred.

The Interferons may include alpha, beta, gamma, or any other Interferons or any combination thereof. Likewise, the Interleukin may be IL-1, IL-2, IL-3, or any

others, and the colony-stimulating factor may be multi-CSF (multipotential CSF), GM-CSF (granulocyte-macrophage CSF), G-CSF (granulocyte CSF), M-CSF (macrophage CSF), or any others.

Vaccines are also particularly preferred. The vaccines useful in the sustained release delivery apparatus according to the present invention may be exemplified by, but not limited to, one or more selected from the group consisting of

Adenovirus	Anthrax
BCG	Chlamydia
Cholera	Circovirus
Classical swine fever	Coronavirus
Diphtheria-Tetanus (DT for children)	Diphtheria-Tetanus (tD for adults)
Distemper virus	DTaP
DTP	E coli
Elmeria (coccidiosis)	Feline immunodeficiency virus
Feline leukemia virus	Foot and mouth disease
Hemophilus	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B/Hib
Herpes virus	Hib
Influenza	Japanese Encephalitis
Lyme disease	Measles
Measles-Rubella	Meningococcal
MMR	Mumps
Mycoplasma	Para influenza virus
Parvovirus	Pasteurella
Pertussis	Pestivirus
Plague	Pneumococcal
Polio (IPV)	Polio (OPV)
Pseudorabies	Rabies
Respiratory syncytial virus	Rotavirus
Rubella	Salmonella
Tetanus	Typhoid

13/12

Varicella

Yellow Fever

Pharmaceuticals that may be applied in pharmaceutically active compositions according to the present invention may be further exemplified by low-molecular-weight drugs such as water-soluble anticancer agents, antibiotics, 5 anti-inflammatory drugs, alkylating agents, and immunosuppressants. Examples of these drugs include adriamycin, bleomycin, mitomycin, fluorouracil, peplomycin sulfate, daunorubicin hydrochloride, hydroxyurea, neocarzinostatin, azofiran, estramustine phosphate sodium, carboplatin, beta-lactams, tetracyclines, aminoglycosides, and phosphomycin.

10 The pharmaceutically active composition of the present invention may contain two or more drugs depending on the disease or other indication and method of application.

For example, in veterinary applications for control of parasitic infections, a combination of ivermectin and praziquantel or a combination of zearanol and 15 trembolone may be used.

Water-insoluble pharmaceutically active components which may be utilised in the sustained release delivery apparatus according to the present invention include lipophilic pharmaceuticals.

A lipophilic pharmaceutical may be any lipophilic substance so long as it is, 20 as a form of a preparation, in a solid state at the body temperature of an animal or a human being to which the preparation is to be administered. The term "Lipophilic" as herein used means that the solubility of a substance in water is low, which specifically includes the following natures, as described in Pharmacopoeia of Japan 13th Edition (1988): practically insoluble (the amount of more than or 25 equal to 10000 ml of solvent is required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute), very hard to dissolve (the amount of more than or equal to 1000 ml and less than 10000 ml of solvent is required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute), or hard to dissolve (the amount of more than or equal to 100 ml and less than 1000 ml of

solvent is required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute).

Specific examples of the lipophilic pharmaceutical include, but are not limited to, anti-parasitocides (e.g. avermectin, ivermectin, spiramycin), antimicrobials (eg. ceftiofur, amoxicillin, erythromycin, oxytetracycline, and lincomycin), anti-inflammatory agents (eg. dexamethasone and phenylbutasone), hormones (eg. levothyroxine), adrenocorticosteroids (eg. dexamethasone palmitate, triamcinolone acetonide, and halopredone acetate), non-steroidal anti-inflammatory agents (eg. indometacin and aspirin), therapeutic agents for arterial occlusion (eg. prostaglandin E1), anticancer drugs (eg. actinomycin and daunomycin), therapeutic agents for diabetes (eg. acetohexamide), and therapeutic agents for osteopathy (eg. estradiol).

Depending on the disease or method for application, multiple lipophilic drugs may be contained. In addition to the lipophilic drug having a direct therapeutic effect, the drug may be a substance with a biological activity, and such a substance as promotes or induces a biological activity, which includes an adjuvant for a vaccine, for example saponin. In such a case, incorporation of a vaccine into an implant results in a sustained release preparation of a vaccine with an adjuvant.

As stated above, the pharmaceutically active composition according to the present invention further includes a carrier for the pharmaceutically active component.

The pharmaceutical carrier may be selected to permit release of the pharmaceutically active component over an extended period of time from the composition.

The carrier may include a water-soluble substance.

A water-soluble substance is a substance which plays a role of controlling infiltration of water into the inside of the drug dispersion. There is no restriction in terms of the water-soluble substance so long as it is in a solid state (as a form of a

15

preparation) at the body temperature of an animal or human being to which it is to be administered, and is a physiologically acceptable, water-soluble substance.

One water-soluble substance, or a combination of two or more water-soluble substances may be used. The water-soluble substance specifically may be selected from one or more of the group consisting of synthetic polymers (eg. polyethylene glycol, polyethylene polypropylene glycol), sugars (eg. sucrose, mannitol, glucose, sodium chondroitin sulfate), polysaccharides (e.g. dextran), amino acids (eg. glycine and alanine), mineral salts (eg. sodium chloride), organic salts (eg. sodium citrate) and proteins (eg. gelatin and collagen and mixtures thereof).

In addition, when the water-soluble substance is an amphipathic substance, which dissolves in both an organic solvent and water, it has an effect of controlling the release of, for example, a lipophilic pharmaceutical by altering the solubility thereof. An amphipathic substance includes, but not limited to, polyethylene glycol or a derivative thereof, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol or a derivative thereof, fatty acid ester and sodium alkylsulfate of sugars, and more specifically, polyethylene glycol, polyoxy stearate 40, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, and sodium desoxycholic acid (sodium desoxycholate (DCA)).

Polyoxyethylene polyoxypropyleneglycol, sucrose, or a mixture of sucrose and sodium desoxycholic acid (or sodium desoxycholate) (DCA) are preferred.

In addition, the water-soluble substance may include a substance which is water-soluble and has any activity in vivo such as low molecular weight drugs, peptides, polypeptides, proteins, glycoproteins, polysaccharides, or an antigenic substance used as vaccines, i.e. water-soluble drugs.

The pharmaceutical carrier may constitute from approximately 1% to 30% by weight, preferably approximately 10% to 20% by weight of the total weight of the pharmaceutically active composition.

2/15

Each sustained release mini tablet implant may include additional carriers or excipients, lubricants, fillers, plasticisers, binding agent, pigments and stabilising agents.

5 Suitable fillers may be selected from the group consisting of talc, titanium dioxide, starch, kaolin, cellulose (microcrystalline or powdered) and mixtures thereof.

Suitable binding agents include polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose and mixtures thereof.

10 The sustained release support material, when present, may take the form of a support matrix, tablet or rod, preferably a coated tablet structure.

The sustained release support material may be formed from a biodegradable or biocompatible material, preferably a biocompatible hydrophobic material. The biocompatible material may be selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones, ethylene-vinyl acetate copolymers and
15 polyvinyl alcohols. Preferably the sustained release support material is a silicone material. A silicone rod is preferred. The silicone material may be a porous silicon or Biosilicon material, for example as described in International patent application PCT/GB99/01185, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference. A mesoporous, microporous or polycrystalline silicon or mixtures
20 thereof may be used.

In a preferred aspect of the present invention the sustained release support material may include

- a solid absorption medium; and optionally
- a viscous polymer component.

25 The solid absorption medium may be a silicon material, e.g. a silicon material including one or more of a fumed silica and a porous silica. The pharmaceutical active may be introduced onto the solid absorption medium in the form of a solution, after which solvent may be removed.

The viscous polymer component when present may include a siloxane polymer.

Biodegradable polymers that may be employed in the present invention may be exemplified by, but not limited to, polyesters such as poly(lactic acid-glycolic acid) copolymers (PLGA), etc. and by hydrophobic polyamino acids such as polyaniline, polyleucine etc., polyanhydride, poly(glycerol-sebacate) (PGS), Biopol, and the like. The hydrophobic polyamino acids mean polymers prepared from hydrophobic amino acids.

Nonbiodegradable polymers that may be employed in the present invention may be exemplified by, but not limited to, silicones, polytetrafluoroethylenes, polyethylenes, polypropylenes, polyurethanes, polyacrylates, polymethacrylates such as polymethylmethacrylates, etc., ethylene-vinyl acetate copolymers, and others.

The sustained release implant according to the present invention may be manufactured according to copending Australian provisional patent application PR7814 entitled "Preparation of sustained release pharmaceutical composition", to Applicants, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

Sustained release implants according to the present invention may preferably have a double-layer structure, in order to achieve long-term zero-order release.

The inner layer of the pharmaceutical formulation of the present invention, viewed in right section, may contain two or more layers containing different water-soluble pharmaceuticals. These layers may take the form of concentric circles with a single center of gravity or may appear as a plural number of inner layers whose respective centers of gravity lie at different points in the cross section. When the pharmaceutical formulation contains more than one inner layer there may be one or more pharmaceuticals present in the inner layers. For example, the pharmaceuticals may be present such that each layer contains a different pharmaceutical or there is more than one pharmaceutical in one or all of the inner

18 17

layers.

The size of the pharmaceutical formulation of the present invention may, e.g. in the case of intramuscular administration, be relatively small, e.g. 0.1 to 0.5 times normal size. For example using an injector-type instrument, the configuration may be circular cylindrical, and the cross-sectional diameter in the case is preferably approximately 0.1 to 4 mm, the axial length being preferably approximately 0.1 to 20 mm, preferably approximately 0.25 to 5 mm, more preferably approximately 1 to 5 mm.

The thickness of the outer layer should be selected as a function of the material properties and the desired release rate. The outer layer thickness is not critical as long as the specified functions of the outer layer are fulfilled. The outer layer thickness is preferably 0.05 mm to 3 mm, more preferably 0.05 mm to 0.25 mm, and even more preferably 0.05 mm to 0.1 mm.

Applicants have further surprisingly found that it is possible to formulate certain macrocyclic lactones, including ivermectin, in a unit dosage, e.g. tablet or implant form.

Accordingly, in a further aspect of the present invention there is provided an anthelmintic pharmaceutical composition including
an anthelmintic component; and
a non-silicone carrier therefor, in a unit dosage form.

The anthelmintic pharmaceutical composition may be utilized alone, or preferably in combination with the sustained release apparatus described above.

The anthelmintic pharmaceutical composition may be included as a further component in the sustained release kit as described above.

The anthelmintic component is preferably an insect growth regulator or a macrocyclic lactone, more preferably ivermectin.

The applicants have surprisingly found that a pharmaceutical composition

may be formulated in a compressed or extruded tablet/implant form without the necessity to include a silicone component.

The pharmaceutical carrier may be the same as, or similar to, the pharmaceutical carriers utilised in the preparation of the mini tablet implants
5 described above.

A water-soluble substance, or a combination of two or more water-soluble substances, is preferred. Sucrose, alkali metal, chloride (e.g. sodium chloride) or sodium deoxycholic acid or a mixture thereof are preferred carriers. A mixture of sucrose and sodium deoxycholic acid (DCA) is preferred.

10 The anthelmintic pharmaceutical composition may take the form of a compressed tablet or extruded rod, optionally a covered rod or tablet. A silicone coating may be applied to the tablet or rod. A mixture of covered and non-covered rod or tablets may be utilised to provide both immediate release and sustained release properties and/or to provide an initial and booster treatment, e.g. for
15 vaccination, in a single treatment.

Applicants have further surprisingly found it is possible to formulate certain growth enhancing materials in a unit dosage, e.g. a tablet or implant form, which exhibit a sustained release profile.

Accordingly, in a still further aspect of the present invention there is
20 provided a sustained release growth enhancing composition including
a growth enhancing component; and
a non-silicone carrier therefor, in a unit dosage form.

The applicants have surprisingly found that a sustained release growth enhancing composition may be formulated in a compressed or extruded
25 tablet/implant form without the necessity to include a silicone component.

The sustained release growth enhancing composition may be utilised alone, or preferably in combination with the sustained release apparatus described above.

20
19

The sustained release growth enhancing composition may be included as a further component in the sustained release kit as described above.

The growth enhancing component may be selected from one or more of the group consisting of hormones (eg. growth hormone, e.g. recombinant porcine somatotrophin rPST, growth hormone releasing factor, calcitonin, leuteinizing hormone, leuteinizing hormone releasing hormone, and insulin), growth factors (eg. somatomedin, nerve growth factor, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor. A growth hormone, e.g. a natural or synthetic human, porcine, bovine, ovine or like growth hormone may be used. A recombinant porcine somatotrophin (rPST) is preferred.

The pharmaceutical carrier may be the same as, or similar to, the pharmaceutical carriers utilised in the preparation of the mini tablet implants described above.

A water-soluble substance, or a combination of two or more water-soluble substances, is preferred. Sucrose, sodium chloride or sodium deoxycholic acid or a mixture thereof are preferred carriers. Sodium chloride or a mixture of sucrose and sodium deoxycholic acid (DCA) is particularly preferred.

The sustained release growth enhancing composition may take the form of a compressed tablet or extruded rod, optionally a covered rod or tablet. A silicone coating may be applied to the tablet or rod, but is not essential.

The compressed tablet formulation may include suitable fillers or excipients as discussed above. A lubricant, such as magnesium stearate, is particularly preferred.

The growth enhancing composition may accordingly include approximately 1% to 20% by weight alkali metal chloride; approximately 0.5% to 5% by weight lubricant; and approximately 75% to 97.5% by weight growth hormone.

Preferably the growth enhancing composition may include

approximately 5% to 15% by weight sodium chloride;
approximately 0.5% to 5% by weight magnesium stearate; and
approximately 80% to 84.5% by weight recombinant porcine somatotropin.

In a still further preferred aspect of the present invention the sustained
5 release kit may further include

a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for
delivery in a single treatment;

each sustained release mini-implant or pellet including

a sustained release support material; and

10 a pharmaceutically active composition carried in, or on, the sustained
release support material;

the pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor;

15 each implant optionally of insufficient size individually to provide a
predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment
of a selected, e.g. disease, indication.

The sustained release mini-implants or pellets may be as described in
copending Australian provisional patent application PR6025 entitled "Sustained
20 release pharmaceutical composition", to Applicants, the entire disclosure of which
is incorporated herein by reference.

The sustained release mini implants or pellets may be incorporated in the
sustained release kit as a separate component and/or may be incorporated into
the sustained release mini tablets as a single component.

25 In a further aspect of the present invention there is provided a method for
the therapeutic or prophylactic treatment of an indication, preferably a disease
indication, in an animal (including a human) requiring such treatment, which
method includes administering to the animal a sustained release delivery
apparatus including at least one sustained release mini tablet implant;

30 the or each implant including

21

a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor; and
optionally a sustained release support material; the pharmaceutically
active composition being carried in or on the sustained release support
material, when present;
the or each implant together being of significantly reduced size and/or
payload relative to an equivalent immediate release treatment.

Preferably the or each mini tablet implant has a payload of approximately
30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release
treatment for an equivalent period.

In a further preferred embodiment, when a plurality of sustained release
mini tablets implants are used, each implant is of insufficient size and/or payload
individually to provide a predetermined required threshold blood level of
pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

As stated above, it has been found in this embodiment, that the
pharmaceutical payload may be increased by the sustained release delivery
apparatus according to the present invention when compared to the prior art.
Diseases which were heretofore untreatable may now be treated over an
extended period of time utilising the apparatus of the present invention.

For example, in animals suffering from parasitic infections such as ticks, the
animals may be treated utilising the sustained release delivery apparatus including
an anti-parasitic drug such as ivermectin. Heretofore, it was not possible to achieve
a required blood concentration threshold to permit treatment of such a parasitic
disease utilising a sustained release approach as the required blood concentration
threshold could not be achieved utilising such a mechanism.

Similarly, for indications relating to growth, animals may be treated utilising
the sustained release delivery apparatus including a growth enhancing component
such as growth hormone including human, porcine, ovine and bovine growth

22

hormones.

Heretofore, it was not possible to achieve a required blood concentration threshold to achieve enhanced growth over an extended period of time.

The method of administration may include subcutaneous or intramuscular
5 injection, intraocular or in the ear, intranasal insertion or indwelling, intravaginal or intradwelling, intrarectal insertion or indwelling, for example as a suppository or utilising oral administration.

The method of administration may be via use of the sustained release kit as described above.

10 The animals to be treated may be selected from the group consisting of sheep, cattle, goats, horses, camels, pigs, dogs, cats, ferrets, rabbits, marsupials, buffaloes, yacks, primates, humans, birds including chickens, geese and turkeys, rodents including rats and mice, fish, reptiles and the like.

The method according to the present invention is particularly applicable to
15 larger animals, e.g. cattle, sheep, pigs, dogs and humans where high dosage levels are required to achieve the prerequisite threshold pharmaceutical active blood levels for successful treatment of selected disease indications.

The present invention will now be more fully described with reference to the accompanying examples. It should be understood, however, that the description
20 following is illustrative only and should not be taken in anyway as a restriction on the generality of the invention described above.

EXAMPLE 1

Laboratory-scale formulation of the Ivermectin-Sucrose and Magnesium Stearate (lubricant) for the tableting was conducted as follows:

- 25 • the "base-formulation" was weighed into a polyethylene terephthalate container (polyethylene lid), and the weight recorded;

24
23

- the requisite amount of magnesium stearate was calculated and weighed into the polyethylene terephthalate container;
 - the formulation was mixed by tumbling for ca. 15 minutes;
 - tablets were prepared (details below); and
- 5
- subsequent to tableting (described below), the tablets were placed in polyethylene sample vials, sealed, labelled (with the sample number, study number, type of sample, date collected, and storage conditions) and placed in storage (4 °C).

The tableting protocol involved:

- 10
- filling the tableting die cavity with powder;
 - compression of the powder;
 - repeat of the above steps until the requisite loading (ca. 5, 10, 30, 40, 60 and 70 mg) was achieved;
 - ejection of the full tablet (or parts thereof) from the die cavity by
- 15
- raising the lower punch.

Pressing pressure : ca 1200 psi

Conditions : Temperature = 20°C
Humidity = ambient

Tablet properties:

- 20
- Dimension : nominal 2.95 mm diameter x length (in mm) as required
- Mass per tablet : nominal 5 mg per 1.0 mm tablet

28 24

Results and concluding remarks:

Details of the tablet batches are provided in Table 1.

TABLE 1

Batch ID #	Ivermectin-Sucrose mass (g) (% Ivermectin-Sucrose)	Mg Stearate mass (g)	Tablet data
1	49.732 (97.02)	1.529	2.6310 g tablets (ca 449 tablets); average length = 1.02 mm/tablet; average mass = 5.88 mg/tablet; 5.75 mg formulation/mm; IVM 4.7 mg
2			4.8155 g tablets (ca 408 tablets); average length = 1.90 mm/tablet; average mass = 11.85 mg/tablet; 6.24 mg formulation/mm; IVM 9.48 mg
3			13.7347 g tablets (ca 420 tablets); average length = 4.80 mm/tablet; average mass = 32.74 mg/tablet; 6.82 mg formulation/mm; IVM 28.1 mg
4			4.8385 g tablets (ca 111 tablets); average length = 5.74 mm/tablet; average mass = 42.0 mg/tablet; 7.31 mg formulation/mm; IVM 33.6 mg
5			6.2821 g tablets (ca 109 tablets); average length = 7.82 mm/tablet; average mass = 57.78 mg/tablet; 7.39 mg formulation/mm; IVM 48.2 mg
6			8.1802 g tablets (ca 112 tablets); average length = 10.07 mm/tablet; average mass = 72.37 mg/tablet; 7.19 mg formulation/mm; IVM 57.9 mg

27
26

All tablets were prepared using Scientec Tablet press (Tool #11). Some tablets, generally shorter length, exhibiting elastic memory from the compression process and were greater than specified length following relaxation/ejection from the press.

- 5 Addition of magnesium stearate to the base formulation was necessary to enable ready release of the tablet from the die (lengths greater than 2.0 mm length) and from the cup of the ejection punch (1 and 2 mm length tablets). For commercial production, routine methods of formulating and "tablet" production are necessary anticipated as being suitable for this formulation.

- 10 All tablets were off-white and "solid" under ambient conditions.

A number of tablets were then implanted into sheep via intra-muscular injection. The results are shown in Table 2, in particular the blood serum levels of ivermectin (mg/ml).

TABLE 2

Pellet Size	Coated Dose IVM			Uncoated Dose IVM		
	12.5 mg	25 mg	50 mg	12.5 mg	25 mg	50 mg
1.9 mm	0.21	0.82	0.82	0.20	0.82	3.00
4.8 mm	-	0.35	0.49	-	0.37	1.87
10 mm	-	-	0.53	-	-	3.28

15

12 groups - 3 sheep/group (all Intramuscular)

- 4 sheep in control group - EAR

1 sheep - 5 pellets x 1.9 mm tablets

1 sheep - 2 pellets x 4.8 mm tablets

20

1 sheep - 1 pellet x 10 mm tablet

1 sheep - True "0" control

28
2x**EXAMPLE 2**

Example 1 was repeated to produce a series of tablets of suitable size and payload for use with cattle.

Details of the tablet batches are provided in Table 3.

5

TABLE 3

Calf No.	Dose IVM	Size	Mg/tablet	No of pellets	Total length
1	100 mg	1 mm	4.7	21	21 mm
2	100 mg	1.9 mm	9.5	11	21 mm
3	100 mg	4.8 mm	28.1	4	19 mm
4	100 mg	5.7 mm	33.8	3	17 mm
5	100 mg	7.8 mm	48.2	3	23 mm
6	100 mg	10 mm	57.9	2	20 mm
7	0	0			

A number of tablets were then implanted into cattle via intra-muscular injection. The results are shown in Table 4, in particular the blood serum levels of ivermectin (mg/ml).

29
28

TABLE 4

Calf No	Treatment No	Treatment	Weeks							
			0	1	2	3	4	6	8	10
1	1	1 mm x 21	ND	4.8	4.8	2.8	2.2			
14	2	1.9 mm x 11	ND	2.9	1.7	1.0	1.0			
52	3	4.8 mm x 4	ND	1.8	1.8	1.1	0.85			
50	4	5.7 mm x 3	ND	4.8	2.3	1.1	0.70			
81	5	7.8 mm x 3	ND	2.3	1.8	1.1	0.91			
18	6	10 mm x 2	ND	24.6	13.3	6.2	3.2			
33	7	Control	ND	ND	ND	ND	ND			

ND = not detected

EXAMPLE 3

Laboratory-scale formulation of compressed tablet implants of recombinant
5 porcine somatotropin (rPST).

The tableting procedure was similar to that described in Example 1. Sodium chloride (NaCl) is finely ground utilizing a mortar and pestle prior to tableting.

Details of the tablet batches are provided in Table 5.

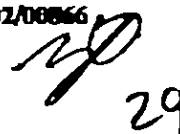


TABLE 5

Batch ID	rPST - NaCl mass (g) (% rPST - NaCl)	Mg stearate mass (g)	Tablet data
1	2.217 (97.3) Smart Tab M	0.062	154 tablets average length = 8 mm / tablet average mass = 14.8 mg / tablet Pure rPST 13 mg / tablet
2	2.325 (97.3) Smart Tab A	0.065	144 tablets average length = 3.4 mm / tablet average mass = 16.8 mg / tablet Pure rPST 13 mg / tablet (PST only 90% pure)

A number of the compressed tablets were implanted via sub-cutaneous injection in pigs. The results illustrating improved feed conversion efficiency, fat reduction, etc are shown in Table 6.

TABLE 6

	No of pigs	Implant size PST	0 - 7 days		
			Feed Intake (kgs)	Weight Increase (kgs)	FCR
Group 1 PST Injection A	6	5 mg/day	16.33	8.30	1.97
Group 2 PST Injection M	6	5 mg/day	16.78	8.43	1.78
Group 3 Sham Control	6	-	17.18	6.03	2.85
Group 4 Smart Tab M	6	13 mg 3 x per week	13.85	7.53	1.85
Group 5 Smart Tab A	6	14 mg 3 x per week	16.77	8.00	2.10

EXAMPLE 3

3X 30

The pig experiments illustrated in Example 2 were repeated over 7, 14 and 21 days with varying numbers of implants.

The results are shown in Tables 7 and 8.

TABLE 7

32
31

				0 - 7 days				
	No pigs	Days	Implant size PST	Feed Intake (kgs)	Weight Increase (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm change
Group 4 Smart Tab M	8	0-7	3 x 13 mg	13.85	7.53	1.85	10.2	-0.1
Group 5 Smart Tab A	8	0-7	3 x 14 mg	16.77	8.00	2.10	11.0	+0.8
Group 8 Sham Control	8		-	17.18	8.03	2.85	12.2	+0.9

				7 - 14 days				
	No pigs	Days	Implant size PST	Feed Intake (kgs)	Weight Increase (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm change
Group 4 Smart Tab M	8	7-14	1 x 6.5mg	14.59	4.58	2.88	10.7	+0.5
Group 5 Smart Tab A	8	7-14	3 x 14 mg	17.68	7.27	2.43	12.2	+1.2
Group 8 Sham Control	8		-	18.10	8.83	2.73	12.9	+0.7

				14 - 21 days				
	No pigs	Days	Implant size PST	Feed Intake (kgs)	Weight Increase (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm change
Group 4 Smart Tab M	8	14-21	1 x 13 mg	18.75	6.97	2.40	11.3	+0.8
Group 5 Smart Tab A	8	14-21	3 x 14 mg	19.50	7.47	2.61	12.1	-0.1
Group 8 Sham Control	8		-	18.64	7.00	2.66	13.1	+0.2

TABLE 8

32

				0 - 21 days				
	No pigs	Days	Implant size P&T	Feed Intake (kgs)	Weight Increase (kgs)	FCR	P2 mm	P2 mm change
Group 4 Smart Tab M	8	0-7 7-14 14-21	3 x 13 mg 1 x 1.8mg 1 x 13mg	45.30	18.27	2.51	11.3	+1.0
Group 5 Smart Tab A	8	0-7 7-14 14-21	3 x 14 mg 3 x 14 mg 3 x 14 mg	53.91	22.73	2.37	12.1	+1.8
Group 6 Sham Control	8	-	-	53.91	19.87	2.74	13.1	+1.8

Surprisingly, for the Smart Tab M formulation, the feed conversion ratio utilising a single 13 mg Implant is approximately equivalent to the daily injection regimen.

The best fat reduction (as measured by P2) is achieved utilising the Smart Tab M formulation.

It will be understood that the invention disclosed and defined in this specification extends to all alternative combinations of two or more of the individual features mentioned or evident from the text or drawings. All of these different combinations constitute various alternative aspects of the invention.

It will also be understood that the term "comprises" (or its grammatical variants) as used in this specification is equivalent to the term "includes" and should not be taken as excluding the presence of other elements or features.

34 33

CLAIMS

1. A sustained release apparatus including at least one sustained release mini tablet implant;
the or each mini tablet implant including
5 a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor;
the, or each implant together, being of significantly reduced size and/or payload relative to an equivalent immediate release treatment.
- 10 2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the or each mini tablet implant has a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent period.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein the
15 payload is approximately 30% to 50% by weight of that of an equivalent immediate release treatment.
4. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini tablet implant further includes a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release
20 support material.
5. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein each tablet implant is of the uncoated or coated tablet, uncovered or covered rod, or matrix type.
6. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein each
25 mini tablet implant takes the form of a compressed tablet or extruded rod.
7. A sustained release apparatus according to Claim 6, wherein the mini tablet implant is a silicone coated compressed tablet.

8. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein, when a plurality of sustained release mini tablet implants are used, each implant is of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

9. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini tablet implant is approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a single immediate release tablet, capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected.

10. A sustained release apparatus according to Claim 9, wherein each mini tablet implant is approximately 0.20 to 0.25 times the length and/or diameter of single immediate release size tablet, capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected.

11. A sustained release apparatus according to Claim 10, wherein the sustained release mini tablet implant is of generally circular cylindrical configuration with a cross-sectional diameter of approximately 0.1 to 4 mm and an axial length of approximately 0.1 to 20 mm.

12. A sustained release apparatus according to Claim 11, wherein the axial length of the mini tablet implant is approximately 0.25 to 5 mm.

13. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the apparatus provides approximately zero order release of pharmaceutical active.

14. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the pharmaceutically active composition includes at least one pharmaceutically active component selected from the group consisting of acetonaemia preparations, anabolic agents, anaesthetics, analgesics, anti-acid agents, anti-arthritic agents, antibodies, anti-convulsants, anti-fungals, anti-histamines, anti-infectives, anti-inflammatory, anti-microbials, anti-parasitic agents, anti-protozoals, anti-ulcer agents, antiviral pharmaceuticals, behaviour modification drugs, biologicals, blood

and blood substitutes, bronchodilators and expectorants, cancer therapy and related pharmaceuticals, cardiovascular pharmaceuticals, central nervous system pharmaceuticals, coccidiostats and coccidiocidal, contraceptives, contrast agents, diabetes therapies, diuretics, fertility pharmaceuticals, growth hormones, 5 growth promoters, hematinics, hemostatics, hormone replacement therapies, hormones and analogs, immunostimulants, minerals, muscle relaxants, natural products, nutraceuticals and nutritionals, obesity therapeutics, ophthalmic pharmaceuticals, osteoporosis drugs, pain therapeutics, peptides and polypeptides, respiratory pharmaceuticals, sedatives and tranquilizers, 10 transplantation products, urinary acidifiers, vaccines and adjuvants and vitamins.

15. A sustained release apparatus according to Claim 14, wherein the pharmaceutically active component includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; 15 cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, and antibodies.

16. A sustained release apparatus according to Claim 15, wherein the pharmaceutically active component includes a growth hormone.

17. A sustained release apparatus according to Claim 16, wherein the 20 growth hormone is a natural or synthetic human, bovine, ovine or porcine growth hormone.

18. A sustained release apparatus according to Claim 14, wherein the pharmaceutically active component includes a vaccine component selected from one or more of the group consisting of vaccines against adenovirus, anthrax, 25 BCG, chlamydia, cholera, circovirus, classical swine fever, coronavirus, diphtheria-Tetanus (DT for children), diphtheria-Tetanus (tD for adults), distemper virus, DTaP, DTP, E coli, salmonella (coccidiostats), feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, foot and mouth disease, hemophilus, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis B/Hib, herpes virus, Hib, influenza, Japanese encephalitis, Lyme disease, 30 measles, measles-Rubella, meningococcal, MMR, mumps, mycoplasma, para

influenza virus, parvovirus, pasteurilla, pertussis, pestivirus, plague, pneumococcal, polio (IPV), polio (OPV), pseudorabies, rabies, respiratory syncytial virus, rotavirus, rubella, salmonella, tetanus, typhoid, varicella and yellow Fever.

19. A sustained release apparatus according to Claim 14, wherein the
5 pharmaceutically active component includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasiticide, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, proteins, peptides, polypeptides, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for
10 diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

20. A sustained release apparatus according to Claim 19 wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasiticide which is a macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.

21. A sustained release apparatus according to Claim 20 wherein the
15 macrocyclic lactone component includes ivermectin.

22. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the pharmaceutical carrier is selected to permit release of the pharmaceutically active component from the composition over an extended period of time.

23. A sustained release apparatus according to Claim 22, wherein the
20 pharmaceutical carrier includes a water-soluble substance which is in a solid state in the pharmaceutically active composition at the body temperature of an animal or human to which it is to be administered.

24. A sustained release apparatus according to Claim 23, wherein the pharmaceutical carrier is selected from one or more of the group consisting of
25 synthetic polymers, sugars, amino acids, mineral salts, organic salts and proteins.

25. A sustained release apparatus according to Claim 24, wherein the pharmaceutical carrier is a sugar or mineral salt or mixture thereof.

37

26. A sustained release apparatus according to Claim 24, wherein, when the pharmaceutically active composition includes a lipophilic pharmaceutical, the pharmaceutical carrier includes one or more amphipathic substances selected from the group consisting of one or more of polyethylene glycol, polyoxy stearate
5 40, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, and sodium deoxycholic acid (sodium deoxycholic acid (DCA)).

27. A sustained release apparatus according to Claim 23, wherein the pharmaceutical carrier constitutes from approximately 10 to 30% by weight based
10 on the total weight of the pharmaceutically active composition.

28. A sustained release apparatus according to Claim 4, wherein the sustained release support material takes the form of a support matrix, tablet or rod.

29. A sustained release apparatus according to Claim 28, wherein the
15 sustained release support material has a tablet structure.

30. A sustained release apparatus according to Claim 29, wherein the sustained release support material is a coated tablet.

31. A sustained release apparatus according to Claim 28, wherein the sustained release support material is formed from a biocompatible material
20 selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones, ethylene-vinyl acetate copolymers and polyvinyl alcohols.

32. A sustained release apparatus according to Claim 31, wherein the sustained release support material includes a silicone material.

33. A sustained release apparatus according to Claim 4, wherein the
25 sustained release support material includes
a solid absorption medium and
a viscous polymeric component.

34
38

34. A sustained release apparatus according to Claim 33, wherein the solid absorption medium is a fumed silica or porous silica or mixture thereof, the pharmaceutically active component being introduced into the silica.

35. A sustained release kit including at least one sustained release mini
5 tablet implant packaged for delivery in a single treatment,
the or each mini tablet implant including
a pharmaceutically active composition including at least one
pharmaceutically active component; and
a carrier therefor;
10 the or each implant together being of significantly reduced size and/or
payload relative to an equivalent immediate release treatment.

36. A sustained release kit according to Claim 35, wherein the or each
mini tablet implant has a payload of approximately 30% to 70% by weight of the
total payload of an equivalent immediate release treatment for an equivalent
15 period.

37. A sustained release apparatus according to Claim 35, wherein, when
a plurality of sustained release mini tablets implants are used, each implant is of
insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required
threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected
20 indication.

38. A sustained release kit according to Claim 35, wherein the or each
implant includes a sustained release support material, the pharmaceutically active
composition being carried in or on the sustained release support material.

39. A sustained release kit according to Claim 37, wherein the multiple
25 sustained release mini tablet implants are packaged in a biodegradable sheath.

40. A sustained release kit according to Claim 39, wherein the
biodegradable sheath is formed of a water soluble substance.

41. A sustained release kit according to Claim 35, further including a

40
39

delivery apparatus.

42. A sustained release kit according to Claim 41, wherein the delivery apparatus includes an injector instrument for subcutaneous or intramuscular delivery of implants.

5 43. A sustained release kit according to Claim 35, wherein the pharmaceutically active component includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors,
10 proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

44. A sustained release kit according to Claim 35, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitoides, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, proteins, peptides, polypeptides, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-
15 cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

45. A sustained release kit according to Claim 35, further including a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for
20 delivery in a single treatment;
each sustained release mini-implant or pellet including
a sustained release support material; and
a pharmaceutically active composition carried in, or on, the sustained release support material;
25 the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor;
each mini implant optionally of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment
30 of a selected indication.

46. A sustained release kit according to Claim 45, wherein the pharmaceutically active component in the mini-implants or pellets includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and
5 hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

47. A sustained release kit according to Claim 45, wherein the pharmaceutically active component in the mini implants or pellets includes one or
10 more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasiticide, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

15 48. An anthelmintic pharmaceutical composition including an anthelmintic component; and a non-silicone carrier therefor in a unit dosage form.

49. An anthelmintic pharmaceutical composition according to Claim 48, in a compressed or extruded tablet form.

20 50. An anthelmintic pharmaceutical composition according to Claim 49, wherein the anthelmintic component includes a macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.

51. An anthelmintic pharmaceutical composition according to Claim 50, wherein the macrocyclic lactone includes ivermectin.

25 52. An anthelmintic pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein the carrier includes a water soluble substance or combination of two or more water soluble substances.

53. An anthelmintic pharmaceutical composition according to Claim 52,

42
41

wherein the carrier includes sucrose, sodium chloride or sodium deoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.

54. An anthelmintic pharmaceutical composition according to Claim 48, wherein the composition takes the form of a compressed tablet or extruded rod.

- 5 55. A sustained release growth enhancing composition including a growth enhancing component; and a non-silicone carrier therefor, in a unit dosage form.

- 10 56. A growth enhancing composition according to Claim 55, wherein the growth enhancing component is selected from one or more of the group consisting of hormones, growth factors and cell adhesion factors.

57. A growth enhancing composition according to Claim 56, wherein the hormone is selected from the group consisting of one or more of growth hormones, growth hormone releasing factor, calcitonin, luteinizing hormone, luteinizing hormone releasing hormone and insulin.

- 15 58. A growth enhancing composition according to Claim 57, wherein the growth hormone is a natural or synthetic human, porcine, bovine or ovine growth hormone.

- 20 59. A growth enhancing composition according to Claim 55, wherein the carrier includes a water soluble substance or a combination of two or more water soluble substances.

60. A growth enhancing composition according to Claim 59, wherein the carrier includes sucrose, alkali metal chloride or sodium deoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.

- 25 61. A growth enhancing composition according to Claim 60, including approximately 1% to 20% by weight alkali metal chloride; approximately 0.5% to 5% by weight lubricant; and approximately 75% to 97.5% by weight growth hormone.

62. A growth enhancing composition according to Claim 61, including approximately 5% to 15% by weight sodium chloride; approximately 0.5% to 5% by weight magnesium stearate; and approximately 80% to 94.5% by weight recombinant porcine somatotropin.

5 63. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of an indication in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini tablet implants;

the or each tablet implant including

10 a pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component; and a carrier therefor; and

the or each implant together being of significantly reduced size and/or payload relative to an equivalent immediate release treatment.

15 64. A sustained release kit according to Claim 63, wherein the or each mini tablet implant has a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent period.

20 65. A sustained release apparatus according to Claim 63, wherein, when a plurality of sustained release mini tablets implants are used, each implant is of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

25 66. A method according to Claim 63, wherein each mini tablet implant further includes a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material.

67. A method according to Claim 66, wherein each mini tablet implant takes the form of a compressed tablet or extruded rod.

44
43

68. A method according to Claim 63, wherein the pharmaceutically active component includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; 5 immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

69. A method according to Claim 63, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasiticide, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, 10 adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

70. A method according to Claim 63, wherein the animal to be treated may be selected from the group consisting of sheep, cattle, goats, horses, camels, 15 pigs, dogs, cats, ferrets, rabbits, marsupials, buffaloes, yacks, primates, humans, birds including chickens, geese and turkeys, rodents including rats and mice, fish, reptiles and the like.

45
44

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA PATENTES (PCT)



(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de febrero de 2003 (06.01.2003)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 03/009833 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente⁷: A61K 9/58, 9/52, 31/365, 38/18, 38/19, 38/37, 38/43, 39/002, 39/02, 39/12, 39/395, 47/48, A61P 1/04, 7/04, 29/00, 33/10, 35/00, 37/06 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/AU02/00866 (22) Fecha de Presentación Internacional: 1 de julio 2002 (1.07.2002) (25) Idioma de la Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Datos de la Prioridad: PR 6025 Junio 29 2001 (29.06.2001) AU (71) Solicitante (Para todos los estados designados salvo USA): SMART DRUG SYSTEMS INC [US/US], 181 South Broad Street, Suite 102, Pawcatuck, CT 06379 (US) (72) Inventores; o (75) Inventores/Solicitantes (solamente para USA): MARTINOD, Serge R. [US/US]; Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427 (US); BRANDON, Malcolm [AU/AU]; 8 Tanami Court, Bullen, Victoria 3105 (AU) (74) Agente: FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE; Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, Victoria 3000 (AU). (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,	US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. (84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada: — con informe de búsqueda internacional Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT.
--	---

(54) Título: SISTEMA DE IMPLANTACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

(57) Extracto: Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante; la o cada mini-tableta de implante incluyendo una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; el o cada implante conjuntamente, siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil relativa al equivalente de un tratamiento de liberación inmediata.

46
45

APARATO DE IMPLANTACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

La presente invención hace referencia a una composición farmacéutica de liberación sostenida, y en particular en forma de tableta o preferiblemente de mini-tableta. Más específicamente, la presente invención hace referencia a una composición farmacéutica de liberación sostenida que aumenta significativamente la carga farmacéutica efectivamente útil.

En el arte previo se conoce un sinnúmero de sistemas de implantación. Sin embargo cuando la indicación de una enfermedad requiere alcanzar un nivel de plasma sanguíneo umbral alto y / o requiere la administración de múltiples farmacéuticos y / o requiere la continuación de la liberación sostenida durante un periodo de tiempo extendido a niveles altos, los sistemas de administración de fármacos conocidos en el arte previo generalmente muestran una insuficiente capacidad de transporte de fármaco.

Aunque en teoría es posible incrementar la cantidad del elemento activo suministrado aumentando el tamaño de los sistemas de suministro de los fármacos en una o varias dimensiones (por ejemplo, la longitud o el diámetro), es posible que no se alcance el resultado esperado, por ejemplo porque se puede producir un "vaciado" el cual puede ser nocivo o incluso letal para el animal que se va a tratar. Alternativamente el gran tamaño del aparato puede impedir su utilización incluso en animales bastante grandes, en particular en el ganado.

Por ejemplo estos implantes para el suministro de fármacos se pueden colocar subcutáneamente en la oreja de un animal. Esto podría ser imposible si el tamaño del implante es demasiado grande.

Además se ha encontrado que la utilización de múltiples implantes no provee el nivel sanguíneo umbral deseado de los productos farmacéuticos

para tratar la enfermedad indicada con éxito. De igual manera es limitante en cuanto al volumen total de los implantes utilizados.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es el de superar o por lo menos aliviar una o varias dificultades y deficiencias relacionadas con el arte previo.

Así, en un primer aspecto de la presente invención, se suministra un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y

un medio de transporte del mismo; y

opcionalmente un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida, cuando se encuentre presente;

el o cada implante conjuntamente, siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil relativa al equivalente de un tratamiento de liberación inmediata.

Preferiblemente el o cada implante tiene una carga efectivamente útil aproximadamente de 30 a 70%, preferiblemente de 30 a 50% por peso de la carga efectivamente útil de un tratamiento de liberación inmediata equivalente. Por ejemplo, para el tratamiento de un cerdo con somatotropina porcina (rPST), el régimen recomendado de dosis diarias para la inyección de una hormona de crecimiento puede ser aproximadamente de 5 mg/día o de 35 mg durante el transcurso de una semana. El aparato de liberación sostenida, de conformidad con la presente invención, puede proveer resultados equivalentes con una mini-tableta de implante incluyendo

48
47

aproximadamente 12 mg de rPST. Esto podría producir un perfil de liberación sostenida aproximadamente para una semana.

En forma similar, en una incorporación preferida de la presente invención, en la cual se incluye una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada mini-tableta puede ser de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

Con sorpresa los solicitantes encontraron, en esta incorporación, que el nivel sanguíneo umbral de un activo farmacéutico requerido para tratar una indicación en particular, por ejemplo una indicación de una enfermedad, se puede alcanzar empleando una serie de implantes de mini-tabletas que en forma individual prácticamente no tienen mayor valor en el tratamiento de la indicación.

Preferiblemente el aparato de liberación sostenida puede proveer aproximadamente una orden de liberación cero de un activo farmacéutico.

De conformidad con la presente invención, cada mini-tableta de implante de liberación sostenida puede ser biodegradable.

De conformidad con la presente invención, cada mini-tableta de implante de liberación sostenida puede ser del tipo de tableta cubierta (tableta recubierta) o sin recubrir, de bastoncillo cubierto o sin recubrir o de tipo matriz. Se prefiere la tableta o la forma de bastoncillo. Se puede emplear una tableta comprimida o un bastoncillo moldeado por extrusión con una recubierta de silicona. Particularmente se prefiere una tableta comprimida.

48

Por ejemplo, cada mini-tableta de implante de liberación sostenida puede ser aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces, preferiblemente aproximadamente de 0.20 a 0.25 veces, el largo o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado, y capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado.

En una forma preferida, se dispone un estuche de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida empacada para su administración en un solo tratamiento; la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo
por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y

un medio de transporte del mismo; y

opcionalmente un material de soporte de liberación sostenida; la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida, cuando se encuentre presente;

el o cada implante conjuntamente, siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil relativa al equivalente de un tratamiento de liberación inmediata.

Preferiblemente cada mini-tableta de implante tiene una carga efectivamente útil aproximadamente de 30 a 70%, por peso de la carga efectivamente útil total de un tratamiento de liberación inmediata equivalente para un periodo equivalente.

En una incorporación preferida, cuando se encuentra presente una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada mini-tableta de implante es de tamaño suficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

49

Opcionalmente, el estuche de liberación sostenida de acuerdo con este aspecto de la presente invención incluye además un aparato de implantación.

Por ejemplo en las aplicaciones veterinarias, se puede utilizar como aparato de implantación, un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de unos comprimidos de tamaño estándar.

Las múltiples mini-tabletas de implante se pueden suministrar en un solo cartucho para utilizarlo en un instrumento inyector estándar que a su vez se dispersa como mini-tabletas individuales en el cuerpo del animal que se va a tratar.

En otra forma preferida de la presente invención, las múltiples mini-tabletas de implante se pueden empacar en una cubierta biodegradable. La cubierta biodegradable se puede formar a partir de un material soluble en agua.

El material soluble en agua empleado en la cubierta biodegradable se puede seleccionar entre una o varias de las sustancias solubles en agua descritas más abajo.

Este sistema de múltiples mini-tabletas permite el tratamiento de enfermedades u otras indicaciones durante un periodo de tiempo extenso con componentes farmacéuticamente activos que hasta ahora no habían sido aplicables para estas indicaciones puesto que no había sido posible alcanzar los niveles de plasma sanguíneo umbral requeridos para que fueran eficaces y para preservar esos niveles en sangre durante un periodo de tiempo extendido.

Por ejemplo en las aplicaciones veterinarias, el componente farmacéuticamente activo puede ser un antihelmíntico, preferiblemente una

5X
50

lactona macrocíclica, por ejemplo ivermectina, moxidectina, eprinomectina, doramectina y combinaciones de los mismos. Se prefiere ivermectina.

Ivermectina es una combinación de no menos del 90% de Ivermectina H_2B_{1a} y no más de 5% de Ivermectina H_2B_{1b} cuyos respectivos pesos moleculares son de 875.10 y 861.07. Ivermectina es un potente agente antiparasitario disacárido de lactona macrocíclica empleado para prevenir y tratar la infestación de parásitos de los animales. El compuesto actúa tanto contra los parásitos internos como contra los externos e igualmente es efectivo contra los artrópodos, insectos, nematodos, filarioidea, platelmintos y protozoarios.

La composición farmacéuticamente activa, como se describe arriba, incluye por lo menos un componente farmacéuticamente activo. El componente farmacéuticamente activo se puede ejemplificar por, pero no se limita a, uno o varios seleccionados entre el grupo conformado por:

Preparaciones de acetonemia	Agentes anabólicos
Anestésicos	Analgésicos
Agentes antiácidos	Agentes antiartríticos
Anticuerpos	Anticonvulsivos
Antimicóticos	Antihistamínicos
Antiinfecciosos	Antiinflamatorios
Antimicrobianos	Agentes antiparasitarios
Antiprotozoarios	Agentes antiulcerosos
Farmacéuticos antivirales	Fármacos que modifican el comportamiento
Biológicos	
Broncodiladores y expectorantes	Sangre y sustitutos sanguíneos
Farmacéuticos cardiovasculares	Farmacéuticos para terapia de cáncer y relacionados
Coccidiostáticos y coccidiocidas	
Agentes de contraste	Farmacéuticos del sistema nervioso central
Diuréticos	

ST
51

Hormonas de crecimiento	Anticonceptivos
Hematínicos	Terapias para la diabetes
Terapias de sustitución hormonal	Farmacéuticos para fertilidad
Inmunoestimulantes	Estimulantes de crecimiento
Relajantes musculares	Hemostáticos
Nutracéuticos y nutricionales	Hormonas y análogos
Farmacéuticos oftálmicos	Minerales
Terapéuticos para dolor	Productos naturales
Farmacéuticos respiratorios	Terapéuticos para obesidad
Productos de transplante	Fármacos para la osteoporosis
Vacunas y adyuvantes	Peptidas y polipeptidas
	Sedantes y tranquilizantes
	Acidificantes urinarios
	Vitaminas

El componente farmacéuticamente activo puede incluir un fármaco insoluble en agua, un fármaco soluble en agua, o una combinación de los mismos.

De conformidad con la presente invención, los activos farmacéuticos solubles en agua útiles en la liberación sostenida incluyen fármacos tales como peptidas, polipeptidas, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos.

La presente invención es particularmente apropiada para los fármacos muy activos, incluso en cantidades extremadamente pequeñas y donde se busca una administración sostenida a largo plazo. Cuando se emplea en cantidades sustancialmente aumentadas, estos fármacos se pueden aplicar a indicaciones de enfermedades que hasta ahora no se podían tratar durante un periodo de tiempo prolongado. Los fármacos se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a uno o varios de los seleccionados entre el grupo conformado por citocinas (por ejemplo

51
52

interferonas e interleuquinas), factores hematopoyéticos (por ejemplo factores de estimulación de colonias y eritropoietina), hormonas (por ejemplo la hormona de crecimiento, por ejemplo la somatotropina recombinante porcina rPST, el factor de liberación de la hormona de crecimiento, calcitonina, hormona leuteinizante, la hormona de liberación de la hormona leuteinizante e insulina), factores de crecimiento (por ejemplo somatomedina, el factor de crecimiento de los nervios, los factores neurotróficos, el factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocitos); factores de adhesión de células; inmunosupresores; enzimas (por ejemplo asparaginasa, superóxido dismutasa, factor de activación de tejido plasminógeno, uroquinasa, y prouroquinasa), factores de coagulación de la sangre (por ejemplo el factor VIII de coagulación sanguínea), proteínas comprometidas en el metabolismo óseo (por ejemplo BMP (proteína ósea morfogénica)), y anticuerpos.

Se prefiere particularmente una hormona de crecimiento, por ejemplo una somatotropina recombinante porcina.

Igualmente también se prefiere particularmente una citocina, por ejemplo interferona.

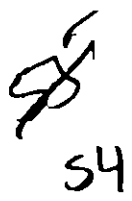
Las interferonas pueden incluir interferonas alfa, beta, gamma, o cualquier otra interferona o combinación de las mismas. De igual manera, la interleuquina puede ser IL-1, IL-2, IL-3, o cualquier otra, y el factor estimulante de la colonia puede ser multi-CSF (CSF multipotencial), GM-CSF (CSF granulocito-macrófago), G-CSF (CSF granulocito), M-CSF (CSF macrófago) o cualquier otro.

En particular se prefieren las vacunas. De acuerdo con la presente invención, las vacunas útiles con el aparato de implantación para la liberación sostenida se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a una o varias de las que se seleccionan entre el grupo conformado por:

34
53

Adenovirus	Antrax
BCG	Clamidia
Cólera	Circovirus
Fiebre porcina clásica	Coronavirus
Difteria-Tétano (DT para niños)	Difteria-Tétano (tD para adultos)
Moquillo	DTaP
DTP	E coli
Eimeria (coccidiosis)	Virus de inmunodeficiencia felina
Virus de leucemia felina	Fiebre aftosa
Hemófila	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B/Hib
Herpes virus	Hib
Influenza	Encefalitis japonesa
Enfermedad de Lyme	Sarampión
Sarampión - Rubéola	Meningococal
MMR	Paperas
Micoplasma	Para influenza virus
Parvovirus	Pasteurela
Tosferina	Pestivirus
Peste	Neumococo
Polio (IPV)	Polio (OPV)
Pseudorabia	Rabia
Virus respiratorio sincitial	Rotavirus
Rubéola	Salmonela
Tétano	Fiebre tifoidea
Varicela	Fiebre amarilla

De conformidad con la presente invención, los farmacéuticos que se pueden aplicar en composiciones farmacéuticamente activas se pueden ejemplificar además por fármacos de bajo peso molecular como agentes



anticancerígenos solubles en agua, antibióticos, fármacos antiinflamatorios, agentes alquilantes e inmunosupresores. Los ejemplos de estos fármacos incluyen adriamicina, bleomicinas, mitomicinas, fluorouracil, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorubicina, hidroxiaurea, neocarcinostatina, sizofiran, fosfato sódico de estramustina, carboplatina, beta-lactamo, tetraciclinas, aminoglicosidas y fosfomicina.

La composición farmacéuticamente activa de la presente invención puede contener dos o más fármacos dependiendo de la enfermedad u otra indicación, y del método de aplicación.

Por ejemplo, en las aplicaciones veterinarias para el control de infecciones parasitarias se puede emplear una combinación de ivermectina y prazicuantel o una combinación de zeranol y trembolona.

De acuerdo con la presente invención, los componentes farmacéuticamente activos insolubles en agua que se pueden emplear con el aparato de implantación para la liberación sostenida incluyen los farmacéuticos lipofílicos.

Un farmacéutico lipofílico puede ser cualquier sustancia lipofílica siempre que sea en forma de preparación, en un estado sólido a la temperatura del cuerpo del animal o del humano al cual se le va administrar la preparación. El término "Lipofílico" como se emplea en la presente, significa que la solubilidad de una sustancia en agua es baja, lo cual específicamente incluye los siguientes estados, como se describe en la Farmacopea de Japón, Edición 13 (1996): prácticamente insoluble (se requiere la cantidad de más de o igual a 10000 ml de solvente para disolver 1 g o un 1 ml de un soluto), muy difícil de disolver (se requiere la cantidad de más de o igual a 1000 ml y menos de 10000 ml de solvente para disolver 1 g o 1 ml de un soluto), o difícil de disolver (se requiere la cantidad de más

5/0
55

de o igual a 100 ml y menos de 1000 ml de solvente para disolver 1 g o 1 ml de un soluto).

Los ejemplos específicos de los farmacéuticos lipofílicos incluyen pero no se limitan a agentes antiparasitarios (por ejemplo avermectina, ivermectina, espiromicina), antimicrobianos (por ejemplo cefiofur, amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina y lincomicina), agentes antiinflamatorios (por ejemplo dexametasona y fenilbutasona), hormonas (por ejemplo levotiroxina), adrenocorticoesteroides (por ejemplo palmitato de dexametasona, triamcinolona acetona y acetato de halopredona), agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo indometacina y aspirina), agentes terapéuticos para oclusión arterial (por ejemplo prostaglandina E1), fármacos contra el cáncer (por ejemplo actinomicina y daunomicina), agentes terapéuticos para la diabetes (por ejemplo acetohexamida) y agentes terapéuticos para la osteopatía (por ejemplo estradiol).

Dependiendo de la enfermedad o del método de aplicación, pueden contener múltiples fármacos lipofílicos. El fármaco lipofílico, además de su efecto terapéutico directo, puede ser una sustancia con una actividad biológica, y la citada sustancia promueve o induce una actividad biológica que incluye un adyuvante para una vacuna, por ejemplo la saponina. En ese caso, la incorporación de una vacuna en un implante resulta en una preparación de una vacuna con un adyuvante de liberación sostenida.

De acuerdo con la presente invención, como se manifestó arriba la composición farmacéuticamente activa incluye además un transportador para el componente farmacéuticamente activo.

El transportador farmacéutico se puede seleccionar para permitir la liberación del componente farmacéuticamente activo durante un periodo de tiempo extendido desde la composición.

57
56

El transportador puede incluir una sustancia soluble en agua.

Una sustancia soluble en agua es una sustancia que juega el papel de controlar la filtración de agua al interior del fármaco de dispersión. No existe ninguna restricción en términos de la sustancia soluble en agua siempre que se encuentre en forma sólida (como en una forma de preparación) a la temperatura del cuerpo del animal o del ser humano al cual se le va administrar y una sustancia soluble en agua fisiológicamente aceptable.

Se puede utilizar una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. Específicamente, la sustancia soluble en agua se puede seleccionar entre una o varias del grupo conformado por polímeros sintéticos (por ejemplo polietilen glicol, polietilen polipropilen glicol), azúcares (por ejemplo sacarosa, manitol, glucosa, sulfato sódico de condroitina), polisacáridos (por ejemplo dextrano), amino ácidos (por ejemplo glicina y alanina), sales minerales (por ejemplo cloruro de sodio), sales orgánicas (por ejemplo citrato sódico) y proteínas (por ejemplo gelatina y colágeno) y combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, cuando la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática, que se disuelve en un solvente orgánico y en el agua, tiene el efecto de controlar la liberación de, por ejemplo, un fármaco lipofílico al alterar su solubilidad. Una sustancia anfipática incluye, pero no se limita a polietilen glicol o un derivado del mismo, polioxietilen polioxipropilen glicol o un derivado del mismo, éster de ácido graso y alquilo sulfatos de azúcares, y más específicamente polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen polioxipropilen glicol, ésteres sacarosas de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico y ácido sódico desoxicólico (o ácido sódico deoxicólico (DCA)).

57
57

Se prefieren polioxietilen polioxipropilenglicol, sacarosa, o una combinación de sacarosa y ácido sódico desoxicólico (o ácido sódico deoxicólico (DCA).

Adicionalmente, la sustancia soluble en agua puede incluir una sustancia soluble en agua y con alguna actividad en vivo como los fármacos de bajo peso molecular como las peptidas, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, o una sustancia antigénica empleada como vacunas, es decir fármacos solubles en agua.

El transportador farmacéutico se puede constituir a partir aproximadamente de 1% a 30% por peso, preferiblemente aproximadamente de 10% a 20% por peso del peso total de la composición farmacéuticamente activa.

Cada mini-tableta de implante de liberación sostenida puede incluir transportadores adicionales o excipientes, lubricantes, sustancias de llenado, plasticizadores, agentes aglomerantes, pigmentos y agentes estabilizadores.

Las sustancias de llenado apropiadas se pueden seleccionar entre el grupo conformado por talco, dióxido de titanio, almidón, caolín, celulosa (microcristalina o en polvo) y combinaciones de los mismos.

Los agentes aglomerantes apropiados incluyen polivinil pirrolidina, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa y combinaciones de los mismos.

El material de soporte de liberación sostenida, cuando se encuentra presente, puede tomar la forma de una matriz de soporte, una tableta, un bastoncillo, preferiblemente una estructura de tableta recubierta.

54
58

El material de soporte de liberación sostenida se puede formar a partir de un material biodegradable o biocompatible, preferiblemente un material hidrófobo biocompatible. El material biocompatible se puede seleccionar entre el grupo conformado por poliésteres, ácidos poliaminos, siliconas, copolímeros de acetato de etilen-vinilo y alcoholes polivinilos. Preferiblemente el material de soporte de liberación sostenida es un material de silicona. Se prefiere un bastoncillo de silicona. El material de silicona puede ser una silicona porosa o un material de Biosilicon, por ejemplo como se describe en la Solicitud de Patente Internacional PCT/GB99/01185, donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia. Se puede emplear una silicona mesoporosa, microporosa o policristalina o combinaciones de estos.

En un aspecto preferido de la presente invención, el material de soporte de liberación sostenida puede incluir

un medio de absorción sólido; y opcionalmente
un componente polímero viscoso.

El medio de absorción sólido puede ser un material de silicona, por ejemplo un material de silicona incluyendo uno o varios de un vapor de sílice y una sílice porosa. Se puede introducir el activo farmacéutico en el medio de absorción sólido en forma de solución, y luego se puede retirar el solvente.

El componente de polímero viscoso, cuando se encuentra presente, puede incluir un polímero xiloxano.

Los polímeros biodegradables que se pueden emplear en la presente invención se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a, poliésteres tales como copolímeros (PLGA) etc. y por ácidos poliamino hidrófobos como poliaranina, polileucina, polianhidro, poli(glicerol-sebacato) (PGS), Biopol,

y similares. Los ácidos poliamino hidrófobos significan polímeros preparados a partir de ácidos amino hidrófobos.

Los polímeros no biodegradables que se pueden emplear en la presente invención, se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a, siliconas, politetrafluoroetilenos, polietilenos, polipropilenos, poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como polimetilmetacrilatos, etc., copolímeros de etilen-vinilo acetato y otros.

De conformidad con la presente invención, el implante de liberación sostenida se puede manufacturar según la Solicitud Australiana de Patente Provisional Co-pendiente PR7614 denominada "Preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida", a los Solicitantes, donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia.

De conformidad con la presente invención, los implantes de liberación sostenida pueden tener preferiblemente una estructura de doble capa, con el fin de alcanzar una orden de liberación cero a largo plazo.

La capa interna de la formulación farmacéutica de la presente invención, vista en la sección derecha, puede contener dos o más capas conteniendo diferentes farmacéuticos solubles en agua. Estas capas pueden tomar la forma de unos círculos concéntricos con un sólo centro de gravedad o pueden aparecer en un número plural de capas internas cuyos respectivos centros de gravedad se encuentran en diferentes puntos de la sección transversa. Cuando la formulación farmacéutica contiene más de una capa interna, puede haber uno o varios farmacéuticos presentes en las capas internas. Por ejemplo, los farmacéuticos pueden estar presentes de manera de cada capa contenga un farmacéutico diferente o que haya más de un farmacéutico en una o en todas las capas internas.

El tamaño de la formulación farmacéutica de la presente invención puede, por ejemplo en el caso de una administración subcutánea, ser relativamente pequeño, por ejemplo 0.1 a 0.5 veces el tamaño normal. Por ejemplo, empleando un instrumento de tipo inyector, cuya configuración puede ser circular cilíndrica, y el diámetro de la sección transversa del caso es preferiblemente aproximadamente de 0.1 a 4 mm, la longitud axial siendo preferiblemente aproximadamente de 0.1 a 20 mm, preferiblemente aproximadamente de 0,25 a 5 mm, más preferiblemente aproximadamente de 1 a 5 mm.

El espesor de la capa externa se debe seleccionar como una función de las propiedades del material y la proporción de liberación deseada. El espesor de la capa externa no es crítico siempre que se cumplan las funciones especificadas para la capa externa. El espesor de la capa externa es preferiblemente 0.05 mm a 3 mm, más preferiblemente 0.05 mm a 0.25 mm y aún más preferiblemente, 0.05 mm a 0.1 mm.

Además con sorpresa los Solicitantes encontraron que es posible formular ciertas lactonas macrocíclicas, incluyendo ivermectina, en una dosis por unidad, por ejemplo en forma de tableta o de implante.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención, se dispone una composición farmacéutica antihelmíntica incluyendo

un componente antihelmíntico; y

un transportador que no sea silicona para el mismo en forma de una dosis unitaria.

La composición farmacéutica antihelmíntica se puede utilizar sola, o preferiblemente en combinación con el aparato de liberación sostenida descrito arriba.

62
61

La composición farmacéutica antihelmíntica se puede incluir como otro componente en el estuche de liberación sostenida, como se describe arriba.

El componente antihelmíntico es preferiblemente un regulador de crecimiento de insectos o una lactona macrocíclica, más preferiblemente ivermectina.

Con sorpresa los Solicitantes encontraron que una composición farmacéutica se puede formular en forma de tableta / implante comprimido o moldeado por extrusión sin necesidad de incluir un componente de silicona.

El transportador farmacéutico puede ser el mismo que, o similar a los transportadores farmacéuticos empleados en la preparación de las mini-tabletas de implante descritas arriba.

Se prefiere una sustancia soluble en agua, o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. Los transportadores preferidos son sacarosa, un metal alcalino, cloruro (ejemplo cloruro de sodio) o ácido sódico deoxicólico o una combinación de los mismos. Se prefiere una combinación de sacarosa y de ácido sódico deoxicólico (DCA).

La composición farmacéutica antihelmíntica puede tomar la forma de una tableta comprimida o de un bastoncillo moldeado por extrusión, opcionalmente un bastoncillo o una tableta recubiertos. Se puede aplicar una cubierta de silicona a la tableta o al bastoncillo. Se puede utilizar una combinación de bastoncillos o tabletas sin recubrir para obtener las propiedades de una liberación inmediata y de una liberación sostenida y / o para suministrar un tratamiento inicial y de refuerzo, por ejemplo para la vacunación en un solo tratamiento.

b3
62

Además con sorpresa los Solicitantes encontraron que es posible formular ciertos materiales que estimulan el crecimiento en una dosis unitaria, por ejemplo en forma de tableta o de implante, que muestra un perfil de liberación sostenida.

Por lo tanto, en aún otro aspecto de la presente invención, se dispone una composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento incluyendo

un componente que estimula el crecimiento; y

un transportador del mismo que no sea silicona, en forma de dosis unitaria.

Con sorpresa los Solicitantes encontraron que se puede formular una composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento en forma de tableta / implante comprimida o moldeado por extrusión sin necesidad de incluir un componente de silicona.

La composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento se puede emplear sola, o preferiblemente en combinación con el aparato de liberación sostenida descrito arriba.

La composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento se puede incluir como otro componente en el estuche de liberación sostenida como se describe arriba.

El componente de liberación sostenida que estimula el crecimiento se puede seleccionar entre uno o varios del grupo conformado por hormonas (por ejemplo la hormona de crecimiento, por ejemplo la somatotropina recombinante porcina rPST, el factor de liberación de la hormona de crecimiento, calcitonina, hormona leuteinizante, la hormona de liberación de la hormona leuteinizante e insulina), los factores de crecimiento (por ejemplo somatomedina, el factor de crecimiento de los nervios, los factores

neurotróficos, el factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocitos). Se puede emplear una hormona de crecimiento, por ejemplo una hormona de crecimiento natural o sintética humana, porcina, bovina, ovina o similar. Se prefiere una somatotropina recombinante porcina (rPST).

El transportador farmacéutico puede ser el mismo que, o similar a los transportadores farmacéuticos empleados en la preparación de las mini-tabletas de implante descritas arriba.

Se prefiere una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. Los transportadores preferidos son sacarosa, cloruro de sodio, cloruro (ejemplo cloruro de sodio) o ácido sódico deoxicólico o una combinación de los mismos. Se prefiere particularmente el cloruro de sodio o una combinación de sacarosa y de ácido sódico deoxicólico (DCA).

La composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento puede tomar la forma de una tableta comprimida o de un bastoncillo moldeado por extrusión, opcionalmente un bastoncillo o una tableta recubiertos. Se puede aplicar una cubierta de silicona a la tableta o al bastoncillo, pero no es indispensable.

La formulación de tableta comprimida puede incluir agentes de llenado o excipientes adecuados, como se manifestó arriba. Particularmente se prefiere un lubricante como estearato de magnesio.

Por lo tanto, la composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento puede incluir

- aproximadamente 1% a 20% por peso de cloruro de metal alcalino;
- aproximadamente 0.5% a 5% por peso de lubricante; y
- aproximadamente 75% a 97.5% por peso de hormona de crecimiento.

65
64

Preferiblemente la composición de liberación sostenida que estimula el crecimiento puede incluir

aproximadamente 5% a 15% por peso de cloruro de sodio;

aproximadamente 0.5% a 5% por peso de estearato de magnesio; y

aproximadamente 80% a 94.5% por peso de somatotropina recombinante porcina.

Aún en otro aspecto preferido de la presente invención, el estuche de liberación sostenida puede incluir además

una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para su administración en un solo tratamiento;

cada mini-implante o comprimido de liberación sostenida incluyendo un material de soporte de liberación sostenida; y

una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

la composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

un transportador del mismo;

cada implante opcionalmente puede ser de tamaño insuficiente para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada, por ejemplo una enfermedad.

Los mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida pueden ser como se describen en la Solicitud Australiana de Patente Provisional Copendiente PR7614, denominada "Preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida", a los Solicitantes, donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia.

Los mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida se pueden incorporar en el estuche de liberación sostenida como un componente

66
65

separado y / o se pueden incorporar en mini-tabletas de liberación sostenida como un solo componente.

En otro aspecto de la presente invención, se dispone un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una indicación en un animal (incluyendo un humano) que requiera el referido tratamiento, cuyo método comprende la administración al animal de un aparato de implantación para la liberación sostenida comprendiendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

el o cada implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo
por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
un transportador para el mismo; y

opcionalmente un material de soporte de liberación sostenida; la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida, cuando se encuentre presente;

el o cada implante conjuntamente siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil equivalente a un tratamiento de liberación inmediata.

Preferiblemente el o cada mini-tableta de implante tiene una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga efectivamente útil total de un tratamiento equivalente de liberación inmediata para un periodo equivalente.

En otra incorporación preferida, cuando se emplea una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante es de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

Como se declaró arriba, en esta incorporación se encontró que se puede aumentar la carga efectivamente útil por medio del aparato de implantación de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, cuando se compara con el arte previo. Las enfermedades que hasta ahora no se podían tratar ya se pueden tratar durante un periodo extendido de tiempo utilizando el aparato de la presente invención.

Por ejemplo, en animales que sufren de infecciones parasitarias como garrapatas, se pueden tratar los animales utilizando el aparato de implantación de liberación sostenida incluyendo un fármaco antiparasitario como ivermectina. Hasta ahora no era posible alcanzar una concentración en nivel sanguíneo umbral requerido para permitir el tratamiento de dicha enfermedad parasitaria utilizando un enfoque de liberación sostenida puesto que no era posible alcanzar la concentración en nivel sanguíneo umbral requerido utilizando este mecanismo.

En forma similar, para indicaciones relacionadas con el crecimiento, se pueden tratar animales utilizando el aparato de implantación de liberación sostenida incluyendo un componente que mejora el crecimiento, tal como una hormona de crecimiento incluyendo hormonas de crecimiento humanas, porcinas, ovinas y bovinas.

Hasta ahora no era posible alcanzar una concentración en nivel sanguíneo umbral requerido para alcanzar un crecimiento mejorado durante un periodo de tiempo extendido.

El método de administración puede incluir una inyección subcutánea o intramuscular, intraocular o en el oído, una inserción o permanencia intranasal, intravaginal o intra-permanente, una inserción o permanencia intrarectal, por ejemplo como un supositorio o por medio de una administración oral.

68
67

El método de administración puede ser por medio del uso del estuche de liberación sostenida como se describe arriba.

Los animales que se van a tratar se pueden seleccionar entre el grupo conformado por carneros, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, bueyes, primates, humanos, aves incluyendo pollos, gansos y pavos, roedores incluyendo ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

El método de conformidad con la presente invención es particularmente aplicable en animales más grandes, por ejemplo en ganado vacuno, carneros, cerdos, perros y humanos donde se requieren altas dosis para alcanzar el prerrequisito del nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico para tratar con éxito las indicaciones de la enfermedad seleccionada.

Ahora la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los ejemplos adjuntos. Sin embargo se deberá entender que la siguiente descripción únicamente tiene fines ilustrativos y no se debe tomar, de modo alguno, como una restricción de la generalidad de la invención descrita más arriba.

EJEMPLO 1

Se preparó una formulación a escala de laboratorio de Ivermectina-Sacarosa y Estearato de Magnesio (lubricante) para la fabricación de tabletas, como sigue:

- La "formulación base" se pesó en un contenedor de polietilen tereftalato (con tapa de polietileno) y el peso registró:
- Se calculó la cantidad requerida de estearato de magnesio y se pesó en el contenedor de polietilen tereftalato;

- La formulación se mezcló en un tambor giratorio por aprox. 15 minutos;
- Se prepararon las tabletas (detalles a continuación); y
- Después de la preparación de las tabletas (descrito abajo) las tabletas se colocaron en frascos de polietileno, sellados y marcados (con el número de la muestra, el número del estudio, el tipo de muestra, la fecha de recolección y las condiciones de almacenamiento (4 °C)

El protocolo de la fabricación de tabletas comprendió:

- Llenar la cavidad del troquel para fabricar tabletas con polvo;
- Comprimir el polvo;
- Repetir los pasos anteriores hasta que se complete la carga requerida (aproximadamente 5, 10, 30, 40, 60 y 70 mg);
- Eyectar la totalidad de la tableta (o partes de la misma) de la cavidad de compresión levantando el punzón inferior.

Presión de prensado: aprox. 1200 psi

Condiciones: Temperatura = 20 °C

 Humedad = ambiente

Propiedades de la tableta:

Dimensión: nominal 2.95 mm de diámetro x largo (en mm)
 como se requiere

Masa por tableta: nominal 5 mg por tableta de 1.0 mm

Resultados y comentarios concluyentes:

Los detalles de los lotes de tabletas se encuentran en la Tabla 1.

TABLA 1

No. de Id. del lote	Masa (g) Ivermectina- Sacarosa	Masa (g) Estearato de Mg	Datos de las tabletas
1	49.732 (97.02)	1.529	2.6310 g tabletas (aprox 449 comprimidos); largo promedio = 1.02 mm/tableta; masa promedio = 5.86 mg/tableta; 5.75 mg formulación/mm IVM 4.7 mg
2			4.8155 g tabletas (aprox 406 comprimidos); largo promedio = 1.90 mm/tableta; masa promedio = 11.85 mg/tableta; 6.24 mg formulación/mm IVM 9.48 mg
3			13.7347 g tabletas (aprox 420 tabletas); largo promedio = 4.80 mm/tableta; masa promedio = 32.74 mg/tableta; 6.82 mg formulación/mm IVM 26.1 mg
4			4.6395 g tabletas (aprox 111 tabletas); largo promedio = 5.74 mm/tableta; masa promedio = 42.0 mg/tableta; 7.31 mg formulación/mm IVM 33.6 mg
5			6.2921 g tabletas (aprox 109 comprimidos); largo promedio = 7.82 mm/tableta; masa promedio = 57.78 mg/tableta; 7.39 mg formulación/mm IVM 46.2 mg
6			8.1602 g tabletas (aprox 112 comprimidos); largo promedio = 10.07 mm/tableta; masa promedio = 72.37 mg/tableta; 7.19 mg formulación/mm IVM 57.9 mg

Se prepararon todas las tabletas utilizando la Prensa de Tabletts Scientec (Herramienta #11). Algunas tabletas, generalmente más cortas, exhibieron una memoria elástica del proceso de compresión y mostraron una longitud mayor que la especificada después de la relajación / eyección de la prensa.

Fue necesario agregar estearato de magnesio a la formulación de base para permitir una fácil liberación de la tableta de la matriz (longitudes

7/20

superiores a 2.0 mm) y del orificio del punzón de eyección (tabletas de 1 mm y de 2 mm de largo). Para la producción comercial, es necesario anticipar los métodos de rutina para la formulación y la producción de “tabletas” como los adecuados para esta formulación.

Todas las tabletas eran casi blancas y “sólidas” bajo condiciones ambientales.

Luego se implantaron varias tabletas en los carneros por medio de una inyección intramuscular. Los resultados se encuentran en la Tabla 2, en particular los niveles de suero en sangre de ivermectina (mg/ml).

Tamaño del Comprimido	Dosis de IVM Recubierta			Dosis de IVM sin Recubrir		
	12.5 mg	25 mg	50 mg	12.5 mg	25 mg	50 mg
1.9 mm	0.21	0.62	0.62	0.20	0.82	3.00
4.8 mm	-	0.35	0.49	-	0.37	1.67
10 mm	-	-	0.53	-	-	3.26

12 grupos - 3 carneros / grupo (todos intramuscular)

- 4 carneros en el grupo de control -EAR

1 carnero – 5 comprimidos x tabletas de 1.9 mm

1 carnero – 2 comprimidos x tabletas de 4.8 mm

1 carnero – 1 comprimido x tableta de 10 mm

1 carnero – Verdadero control “0”

EJEMPLO 2

Se repitió el Ejemplo 1 para producir una serie de tabletas de tamaño y carga efectivamente útil adecuada para ser utilizada en ganado vacuno.

Los detalles de los lotes de las tabletas se describen en la Tabla 3

21

TABLA 3

No. ternero	Dosis IVM	Tamaño	Mg/tableta	No. comprimidos	Largo total
1	100 mg	1 mm	4.7	21	21 mm
2	100 mg	1.9 mm	9.5	11	21 mm
3	100 mg	4.8 mm	26.1	4	19 mm
4	100 mg	5.7 mm	33.6	3	17 mm
5	100 mg	7.8 mm	46.2	3	23 mm
6	100 mg	10 mm	57.9	2	20 mm
7	0	0			

Luego se implantaron varias tabletas en ganado vacuno por medio de una inyección intramuscular. Los resultados se encuentran en la Tabla 4, en particular los niveles de suero en sangre de ivermectina (mg/ml).

TABLA 4

No. ternero	Trat. No.	Tratamiento	Semanas							
			0	1	2	3	4	6	8	10
1	1	1 mm x 21	ND	4.9	4.9	2.8	2.2			
14	2	1.9 mm x 11	ND	2.9	1.7	1.0	1.0			
52	3	4.9 mm x 4	ND	1.6	1.8	1.1	0.85			
50	4	5.7 mm x 3	ND	4.8	2.3	1.1	0.70			
61	5	7.8 mm x 3	ND	2.3	1.9	1.1	0.91			
18	6	10 mm x 2	ND	24.6	13.3	5.2	3.2			
33	7	Control	ND	ND	ND	ND	ND			

ND = No detectado

EJEMPLO 3

La formulación a escala de laboratorio de implantes de tabletas comprimidas de somatotropina recombinante porcina (rPST).

23
22

El procedimiento para la fabricación de tabletas fue similar al descrito en el Ejemplo 1. Cloruro de sodio (NaCl) se molió finamente empleando un mortero y un majadero antes de fabricar las tabletas.

Los detalles de los lotes de las tabletas se describen en la Tabla 5.

Id Lote	Masa rPST -- NaCl (g)	Masa Estearato de Mg (g)	Datos de la Tableta
1	2.217 (97.3) Smart Tab M	0.062	154 tabletas largo promedio = 3 mm/tableta masa promedio = 14.8 mg/tableta rPST Puro 13 mg/tableta
2	2.325 (97.3) Smart Tab A	0.065	144 tabletas largo promedio = 3.4 mm/tableta masa promedio = 16.6 mg/tableta rPST Puro 13 mg/tableta (PST únicamente 90% puro)

Se implantó una serie de tabletas comprimidas por medio de una inyección subcutánea en cerdos. Los resultados ilustrando una mejorada eficiencia de conversión del alimento, una reducción de grasa, etc. aparecen en la Tabla 6.

TABLA 6

			0 - 7 Dias		
			Alimento recibido	Aumento de peso	FCR
Grupo 1 Inyección PST A	6	5mg/día	16.33	8.30	1.97
Grupo 2 Inyección PST M	6	5mg/día	16.78	9.43	1.78
Grupo 3 Control Sham	6	-	17.18	6.03	2.85
Grupo 4 Smart Tab M	6	13 mg 3 x por semana	13.95	7.53	1.85
Grupo 5 Smart Tab M	6	14 mg 3 x semana	16.77	8.00	2.10

24
23

EJEMPLO 3

Los experimentos con cerdos ilustrados en el Ejemplo 2 se repitieron a los 7, 14 y 21 días con diferentes números de implantes.

Los resultados aparecen en las Tablas 7 y 8.

TABLA 7

				0 – 7 Días				
	No. de cerdos	Días	Tamaño Implante PST	Alimento Recibido (kg)	Aumento de Peso (kg)	FCR	P2 mm	Variación P2 mm
Grupo 4 Smart Tab M	6	0-7	3 x 13 mg	13.95	7.53	1.85	10.2	-0.1
Grupo 5 Smart Tab A	6	0-7	3 x 14 mg	16.77	8.00	2.10	11.0	+0.8
Grupo 8 Sham control	6		-	17.18	6.03	2.85	12.2	+0.9

				7 – 14 Días				
	No. de cerdos	Días	Tamaño Implante PST	Alimento Recibido (kg)	Aumento de Peso (kg)	FCR	P2 mm	Variación P2 mm
Grupo 4 Smart Tab M	6	7-14	1 x 6.5mg	14.59	4.53	2.69	10.7	+0.5
Grupo 5 Smart Tab A	6	7-14	3 x 14 mg	17.68	7.27	2.43	12.2	+1.2
Grupo 8 Sham control	6		-	18.10	6.63	2.73	12.9	+0.7

				14 – 21 Días				
	No. de cerdos	Días	Tamaño Implante PST	Alimento Recibido (kg)	Aumento de Peso (kg)	FCR	P2 mm	Variación P2 mm
Grupo 4 Smart Tab M	6	14-21	3 x 13 mg	16.75	6.97	2.40	11.3	+0.6
Grupo 5 Smart Tab A	6	14-21	3 x 14 mg	19.50	7.47	2.61	12.1	-0.1
Grupo 8 Sham control	6		-	18.64	7.00	2.66	13.1	+0.2



TABLA 8

	No. de cerdos	Días	Tamaño Implante PST	0 - 21 Días				
				Alimento Recibido (kg)	Aumento de Peso (kg)	FCR	P2 mm	Variación P2 mm
Grupo 4 Smart Tab M	6	0-7 7-14 14-21	3 x 13 mg 1 x 1.6mg 1 x 13 mg	45.30	18.27	2.51	11.3	+1.0
Grupo 5 Smart Tab A	6	0-7 7-14 14-21	3 x 14 mg 3 x 14 mg 3 x 14 mg	53.91	22.73	2.37	12.1	+1.8
Grupo 8 Sham control	6	-	-	53.91	19.67	2.74	13.1	+1.8

Sorprendió que para la formulación Smart Tab M, la proporción de la conversión de alimento empleando un solo implante de 13 mg es aproximadamente equivalente al régimen de inyección diaria.

La mejor reducción de grasa (medida por P2) se alcanza empleando la formulación Smart Tab M.

Se entenderá que la invención divulgada y definida en estas especificaciones se extiende a todas las combinaciones alternas posibles de dos o más características individuales citadas o evidentes del texto o de los dibujos. Todas estas diferentes combinaciones constituyen diversos aspectos alternos de la invención.

Igualmente se entenderá que el término "comprende" (o sus variables gramaticales) como se utilizan en estas especificaciones es equivalente al término "incluye" y su empleo se puede intercambiar y no se debe tomar como la exclusión de la presencia de otros elementos o características.

76
75

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador para el mismo;

el o cada implante conjuntamente, siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil relativa al equivalente de un tratamiento de liberación inmediata.

2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la o cada mini-tableta de implante tiene una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente.

3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde la carga efectivamente útil es aproximadamente de 30% a 50% por peso del de un tratamiento equivalente de liberación inmediata.

4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-tableta de implante incluye además un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada tableta de implante es del tipo de tableta recubierta o sin recubrir, bastoncillo recubierto o sin recubrir, o de tipo matriz.

77
76

6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 5, donde cada mini-tableta de implante toma la forma de una tableta comprimida o de un bastoncillo moldeado por extrusión.
7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 6, donde la mini-tableta de implante es una tableta comprimida recubierta de silicona.
8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cuando se emplea un pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante es de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.
9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 9, donde cada mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.20 a 0.25 veces, preferiblemente aproximadamente de 0.20 a 0.25 veces, el largo o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
11. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 10, donde la mini-tableta de implante por lo general tiene una configuración circular cilíndrica y el diámetro de la sección transversa

26
27

es aproximadamente de 0.1 a 4 mm, y una longitud axial aproximadamente de 0.1 a 20 mm.

12. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11, donde la longitud axial de la mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.25 a 5 mm.

13. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el aparato produce una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

14. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la composición farmacéuticamente activa incluye por lo menos un componente farmacéuticamente activo seleccionado entre el grupo conformado por preparaciones de acetonemia, agentes anabólicos, anestésicos, analgésicos, agentes antiácidos, agentes antiartríticos, anticuerpos, anticonvulsivos, antimicóticos, antihistamínicos, antiinfecciosos, antiinflamatorios, antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antiprotozoarios, agentes antiulcerosos, farmacéuticos antivirales, fármacos que modifican el comportamiento, biológicos, sangre y sustitutos sanguíneos, broncodilatadores y expectorantes, farmacéuticos para terapia de cáncer y relacionados, farmacéuticos cardiovasculares, farmacéuticos del sistema nervioso central; coccidiostáticos y coccidiocidales, anticonceptivos, agentes de contraste, terapias para la diabetes, diuréticos, farmacéuticos para fertilidad, hormonas de crecimiento, estimulantes de crecimiento, hematínicos, hemostáticos, terapias de sustitución hormonal, hormonas y análogos, inmunoestimulantes, minerales, relajantes musculares, productos naturales, nutracéuticos y nutricionales, terapias para la obesidad, farmacéuticos oftálmicos, fármacos para la osteoporosis, terapéuticos para el dolor, peptidas y polipeptidas, farmacéuticos respiratorios, sedantes y tranquilizantes, productos de transplante, acidificantes urinarios, vacunas y adyuvantes y vitaminas.

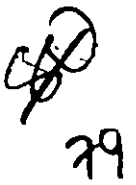
9
78

15. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios seleccionado del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo y anticuerpos.

16. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 15, donde el componente farmacéuticamente activo incluye una hormona de crecimiento.

17. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, donde la hormona de crecimiento es una hormona de crecimiento natural o sintética humana, bovina, ovina o porcina.

18. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, un componente de vacuna seleccionado entre uno o varios del grupo conformado por vacunas contra Adenovirus, Antrax, BCG, Clamidia, Cólera, Circovirus, Fiebre Porcina Clásica, Coronavirus, Difteria-Tétano, Moquillo, DTaP, DTP, E coli, Eimeria (Coccidiosis), Virus de Inmunodeficiencia Felina, Virus de Leucemia Felina, Fiebre Aftosa, Hemófila, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis B/Hib, Herpes Virus, Hib, Influenza, Encefalitis Japonesa, Enfermedad de Lyme, Sarampión, Sarampión-Rubéola, Meningococal, MMR, Paperas, Micoplasma, Para Influenza Virus, Parvovirus, Pasteurela, Tosferina, Pestivirus, Peste, Neumococo, Polio (IPV), Polio (OPV), Pseudorabia, Rabia, Virus Respiratorio Sincitial, Rotavirus, Rubéola, Salmonela, Tétano, Fiebre Tifoidea, Varicela y Fiebre Amarilla.



19. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos, seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

20. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 19, donde el componente farmacéuticamente activo incluye un antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de un insecto, o combinaciones de ambos.

21. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 20, donde el componente de lactona macrocíclica incluye ivermectina.

22. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el transportador farmacéutico se selecciona para permitir la liberación del componente farmacéuticamente activo desde la composición durante un periodo de tiempo extendido.

23. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 22, donde el transportador farmacéutico incluye una sustancia soluble en agua que está en estado sólido en la composición farmacéuticamente activa a la temperatura del cuerpo de un animal o de un humano al cual se le va a administrar.

24. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 23, donde el transportador farmacéutico se selecciona entre

80

uno o varios del grupo conformado por polímeros sintéticos, azúcares, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas y proteínas.

25. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de estos.

26. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde cuando la composición farmacéuticamente activa incluye un farmacéutico lipofílico, el transportador farmacéutico incluye una o varias sustancias anfipáticas conformado por uno o varios de polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen polioxipropilen glicol, ésteres sacarosas de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico y ácido sódico desoxicólico (o ácido sódico deoxicólico (DCA)).

27. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 23, donde el transportador farmacéutico se constituye aproximadamente de 10 a 30% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.

28. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 4, donde el material de soporte de liberación sostenida toma la forma de una matriz de soporte, tableta o bastoncillo.

29. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 28, donde el material de soporte de liberación sostenida tiene una estructura de tableta.

30. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, donde el material de soporte de liberación sostenida es una tableta recubierta.



81

31. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 28, donde el material de soporte de liberación sostenida se forma partir de un material biocompatible seleccionado entre el grupo conformado por poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, copolímeros de acetato de etilen-vinilo y alcoholes polivinilos.

32. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye un material de silicona.

33. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 4, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye

- un medio de absorción sólido; y
- un componente polímero viscoso.

34. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 33, donde el medio de absorción sólido es un vapor de sílice o una sílice porosa o una combinación de estos, el componente farmacéuticamente activo siendo introducido en la sílice.

35. Un estuche de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida empacada para su administración en un solo tratamiento,

- la o cada mini-tableta de implante incluyendo
 - una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
 - un transportador del mismo; y

el o cada implante conjuntamente, siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil relativa al equivalente de un tratamiento de liberación inmediata.

83
32

36. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, donde el o cada mini-tableta de implante tiene una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga efectivamente útil total de un tratamiento equivalente de liberación inmediata para un periodo equivalente.

37. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, donde cuando se emplea una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante puede ser de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

38. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, donde el o cada implante incluye un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa siendo transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

39. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 37, donde las múltiples mini-tabletas de implante de liberación sostenida se empacan en una cubierta biodegradable.

40. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 39, donde la cubierta biodegradable está formada por una sustancia soluble en agua.

41. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, incluyendo además un aparato de implantación.



42. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 41, donde el aparato de implantación incluye un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.

43. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

44. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, donde el activo farmacéutico incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

45. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, incluyendo además una pluralidad de mini-tabletas de implante o de comprimidos de liberación sostenida empacadas para su administración en un solo tratamiento,

 cada mini-tableta de implante o comprimido incluyendo

 un material de soporte de liberación sostenida; y

 una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

 la composición farmacéuticamente activa incluyendo

 por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

/ 
84

un transportador del mismo;
cada mini-implante opcionalmente de tamaño insuficiente para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

46. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 45, donde el componente farmacéuticamente activo en los mini-implantes o comprimidos incluye uno o varios seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

47. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 45, donde el componente farmacéuticamente activo en los mini-implantes o comprimidos incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

48. Una composición farmacéutica antihelmíntica incluyendo un
componente antihelmíntico; y
un transportador del mismo que no sea silicona en forma de una dosis unitaria.

49. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 48, en forma de tableta comprimida o moldeada por extrusión.



50. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 49, donde el componente antihelmíntico incluye una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos o una combinación de estos.

51. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 50, donde la lactona macrocíclica incluye ivermectina.

52. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 48, donde el transportador incluye una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua.

53. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 52, donde el transportador incluye sacarosa, cloruro de sodio o ácido sódico deoxicólico o una combinación de dos o más de los mismos.

54. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 48, donde la composición toma la forma de una tableta comprimida o de bastoncillo moldeado por extrusión.

55. Una composición que mejora el crecimiento y de liberación sostenida incluyendo un componente que mejora el crecimiento; y

un transportador del mismo que no sea de silicona, en forma de dosis unitaria.

56. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 55, donde el componente que mejora el crecimiento se selecciona entre uno o varios del grupo conformado por hormonas, factores de crecimiento y factores de adhesión de células.



57. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 56, donde la hormona se selecciona entre el grupo conformado por una o varias hormonas de crecimiento, factores de liberación de hormonas de crecimiento, calcitonina, hormona leutinizante, hormona de liberación de la hormona leutinizante e insulina.

58. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 57, donde la hormona de crecimiento es una hormona de crecimiento natural o sintética humana, porcina, bovina u ovina.

59. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 55, donde el transportador incluye una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua.

60. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 59, donde el transportador incluye sacarosa, cloruro de metal alcalino o ácido sódico deoxicólico o una combinación de dos o más de los mismos.

61. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 60, incluyendo

aproximadamente 1% a 20% por peso de cloruro de metal alcalino;
aproximadamente 0.5% a 5% por peso de lubricante; y
aproximadamente 75% a 97.5% por peso de hormona de crecimiento.

62. Una composición que mejora el crecimiento de conformidad con la Reivindicación 61, incluyendo

aproximadamente 5% a 15% por peso de cloruro de sodio;
aproximadamente 0.5% a 5% por peso de estearato de magnesio; y
aproximadamente 80% a 94.5% por peso de somatotropina recombinante porcina.

63. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición de enfermedad de un animal (incluyendo un humano) requiriendo este tratamiento, cuyo método incluye la implantación al animal de un aparato de implantación de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida;

la o cada tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador del mismo; y

el o cada implante conjuntamente, siendo de tamaño significativamente reducido y / o con una carga efectivamente útil relativa al equivalente de un tratamiento de liberación inmediata.

64. Un estuche de liberación inmediata de conformidad con la Reivindicación 63, donde la o cada mini-tableta de implante tiene una carga efectivamente útil aproximadamente de 30 a 70%, por peso de la carga efectivamente útil total de un tratamiento de liberación inmediata equivalente para un periodo equivalente.

65. Un estuche de liberación inmediata de conformidad con la Reivindicación 63, donde cuando se emplean mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante es de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

66. Un método de la Reivindicación 63, donde cada mini-tableta de implante incluye además un material de soporte de liberación sostenida, el componente farmacéuticamente activo estando transportado en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

67. Un método de conformidad con la Reivindicación 66, donde cada mini-tableta de implante toma la forma de una tableta comprimida o de un bastoncillo moldeado por extrusión.

68. Un método de conformidad con la Reivindicación 63, donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o varios seleccionados entre el grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo vacunas y anticuerpos.

69. Un método de conformidad con la Reivindicación 63, donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o varios farmacéuticos lipofílicos seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

70. Un método de conformidad con la Reivindicación 63, donde el animal que se va a tratar se puede seleccionar entre el grupo conformado por carneros, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, bueyes, primates, humanos, aves incluyendo pollos, gansos y pavos, roedores incluyendo ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

cf

AMENDED

CLAIMS

ad

CLAIMS

1. A sustained release apparatus including at least one sustained release mini tablet implant;
the or each mini tablet implant including
5 a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the
coated tablet or covered rod type;
the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the
10 length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing
the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active
selected, and
having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total
payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent
15 period;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of
pharmaceutical active.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
payload is approximately 30% to 50% by weight of that of an equivalent immediate
20 release treatment.
3. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each
mini tablet implant further includes a sustained release support material, the
pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release
support material.
- 25 4. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the or
each mini tablet implant takes the form of a coated compressed tablet or covered
extruded rod.
5. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein, when
a plurality of sustained release mini tablets implants are used, each implant is of
30 insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required

Comentario: Page: 2

threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

6. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini tablet implant is approximately 0.20 to 0.25 times the length and/or diameter of single immediate release size tablet, capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected.

7. A sustained release apparatus according to Claim 7, wherein the sustained release mini tablet implant is of generally circular cylindrical configuration with a cross-sectional diameter of approximately 0.1 to 4 mm and an axial length of approximately 0.1 to 20 mm.

8. A sustained release apparatus according to Claim 8, wherein the axial length of the mini tablet implant is approximately 0.25 to 5 mm.

9. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the pharmaceutically active composition includes at least one pharmaceutically active component selected from the group consisting of acetoneemia preparations, anabolic agents, anaesthetics, analgesics, anti-acid agents, anti-arthritis agents, antibodies, anti-convulsants, anti-fungals, anti-histamines, anti-infectives, anti-inflammatories, anti-microbials, anti-parasitic agents, anti-protozoals, anti-ulcer agents, antiviral pharmaceuticals, behaviour modification drugs, biologicals, blood and blood substitutes, bronchodilators and expectorants, cancer therapy and related pharmaceuticals, cardiovascular pharmaceuticals, central nervous system pharmaceuticals, coccidiostats and coccidiocidal, contraceptives, contrast agents, diabetes therapies, diuretics, fertility pharmaceuticals, growth hormones, growth promoters, hematinics, hemostatics, hormone replacement therapies, hormones and analogs, immunostimulants, minerals, muscle relaxants, natural products, nutraceuticals and nutritionals, obesity therapeutics, ophthalmic pharmaceuticals, osteoporosis drugs, pain therapeutics, peptides and polypeptides, respiratory pharmaceuticals, sedatives and tranquilizers, transplantation products, urinary acidifiers, vaccines and adjuvants and vitamins.

a2

10. A sustained release apparatus according to Claim 9, wherein the growth hormone is a natural or synthetic human, bovine, ovine or porcine growth hormone.
11. A sustained release apparatus according to Claim 9 wherein the
5 pharmaceutically active component includes an anti-parasiticide which is a macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.
12. A sustained release apparatus according to Claim 11 wherein the macrocyclic lactone component includes ivermectin.
13. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
10 pharmaceutical carrier includes a water-soluble substance which is in a solid state in the pharmaceutically active composition at the body temperature of an animal or human to which it is to be administered.
14. A sustained release apparatus according to Claim 13, wherein the pharmaceutical carrier is a sugar or mineral salt or mixture thereof.
15. 15. A sustained release apparatus according to Claim 3, wherein the sustained release support material includes a silicone material.
16. A sustained release apparatus according to Claim 15, wherein the solid absorption medium is a fumed silica or porous silica or mixture thereof, the pharmaceutically active component being introduced into the silica.
- 20 17. A sustained release kit including at least one sustained release mini tablet implant packaged for delivery in a single treatment,
the or each mini tablet implant including
a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
25 a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the coated tablet or covered rod type;
the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing

the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected, and

having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent
5 period;

the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutical active.

18. A sustained release kit according to Claim 17, further including a delivery apparatus including an injector instrument for subcutaneous or
10 intramuscular delivery of implants.

19. A sustained release kit according to Claim 17, wherein the pharmaceutically active component includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor;
15 cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

20. A sustained release kit according to Claim 17, further including a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for delivery in a single treatment;
20 each sustained release mini-implant or pellet including
a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor.

21. A sustained release anthelmintic apparatus including at least one
25 sustained release compressed mini tablet implant;
the or each mini tablet implant including
an anthelmintic pharmaceutical composition including
an anthelmintic component; and
a non-silicone carrier therefor and including
30 a anthelmintic pharmaceutical composition including

at least one anthelmintic pharmaceutical component; and
a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the
coated tablet or covered rod type;

the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the
5 length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing
the desired threshold blood level depending on the anthelmintic pharmaceutical
selected, and

having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total
payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent
10 period;

the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of
anthelmintic pharmaceutical.

22. A sustained release anthelmintic apparatus according to Claim 21,
wherein the anthelmintic component includes a macrocyclic lactone or insect
15 growth regulator, or mixtures thereof.

23. A sustained release anthelmintic apparatus according to Claim 22,
wherein the macrocyclic lactone includes ivermectin.

24. A sustained release apparatus including at least one sustained
release mini tablet implant;

20 the or each tablet implant including
a growth enhancing composition including
a growth enhancing component; and
a non-silicone carrier therefor, said carrier comprising a water
soluble substance or a combination of two or more water soluble
25 substances;

wherein the or each tablet implant is in a compressed or extruded tablet
form.

25. A sustained release apparatus according to Claim 24, wherein the
growth enhancing component is selected from one or more of the group consisting
30 of hormones, growth factors and cell adhesion factors.

95

26. A sustained release apparatus according to Claim 25, wherein the growth hormone is a natural or synthetic human, porcine, bovine or ovine growth hormone.
27. A sustained release apparatus according to Claim 24, wherein the carrier includes sucrose, alkali metal chloride or sodium deoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.
28. A sustained release apparatus according to Claim 27, wherein said growth enhancing composition includes
- approximately 5% to 15% by weight sodium chloride;
 - approximately 0.5% to 5% by weight magnesium stearate; and
 - approximately 80% to 94.5% by weight recombinant porcine somatotropin.
29. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of an indication in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini tablet implants;
- each mini tablet implant including
 - a pharmaceutically active composition including
 - at least one pharmaceutically active component; and
 - a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the coated tablet or covered rod type;
 - each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected, and
 - having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent period;
 - the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutical active;
 - each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for

treatment of a selected indication.

30. A method according to Claim 29, wherein the animal to be treated may be selected from the group consisting of sheep, cattle, goats, horses, camels, pigs, dogs, cats, ferrets, rabbits, marsupials, buffalos, yacks, primates, humans, 5 birds including chickens, geese and turkeys, rodents including rats and mice, fish, reptiles and the like.

REIVINDICACIONES

CORREGIDAS

26

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador para el mismo; donde la o cada tableta de implante sea del tipo de tableta recubierta o del tipo de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la carga efectivamente útil es aproximadamente de 30% a 50% por peso del de un tratamiento equivalente de liberación inmediata.

3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-tableta de implante incluye además un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la o cada mini-tableta de implante toma la forma de una tableta comprimida o de un bastoncillo moldeado por extrusión.

5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cuando se emplea un pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante es de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.20 a 0.25 veces, el largo o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.

7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 7, donde la mini-tableta de implante por lo general tiene una configuración circular cilíndrica y el diámetro de la sección transversa es aproximadamente de 0.1 a 4 mm, y una longitud axial aproximadamente de 0.1 a 20 mm.

8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 8, donde la longitud axial de la mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.25 a 5 mm.

9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la composición farmacéuticamente activa incluye por lo menos un componente farmacéuticamente activo seleccionado entre el grupo conformado por preparaciones de acetonemia, agentes anabólicos, anestésicos, analgésicos, agentes antiácidos, agentes antiartríticos, anticuerpos, anticonvulsivos, antimicóticos, antihistamínicos, antiinfecciosos, antiinflamatorios, antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antiprotozoarios, agentes antiulcerosos, farmacéuticos antivirales, fármacos

que modifican el comportamiento, biológicos, sangre y sustitutos sanguíneos, broncodilatadores y expectorantes, farmacéuticos para terapia de cáncer y relacionados, farmacéuticos cardiovasculares, farmacéuticos del sistema nervioso central; coccidiostáticos y coccidiocidas, anticonceptivos, agentes de contraste, terapias para la diabetes, diuréticos, farmacéuticos para fertilidad, hormonas de crecimiento, estimulantes de crecimiento, hematínicos, hemostáticos, terapias de sustitución hormonal, hormonas y análogos, inmunoestimulantes, minerales, relajantes musculares, productos naturales, nutracéuticos y nutricionales, terapias para la obesidad, farmacéuticos oftálmicos, fármacos para la osteoporosis, terapéuticos para el dolor, peptidas y polipeptidas, farmacéuticos respiratorios, sedantes y tranquilizantes, productos de transplante, acidificantes urinarios, vacunas y adyuvantes y vitaminas.

10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 9, donde la hormona de crecimiento es una hormona de crecimiento natural o sintética humana, bovina, ovina o porcina.

11. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 9, donde el componente farmacéuticamente activo incluye un antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de un insecto, o combinaciones de ambos.

12. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11, donde el componente de lactona macrocíclica incluye ivermectina.

13. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el transportador farmacéutico incluye una sustancia soluble en agua que está en estado sólido en la composición farmacéuticamente activa a la temperatura del cuerpo de un animal o de un humano al cual se le va a administrar.



14. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 13, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de estos.

15. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye un material de silicona.

16. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 15, donde el medio de absorción sólido es un vapor de sílice o una sílice porosa o una combinación de estos, el componente farmacéuticamente activo siendo introducido en la sílice.

17. Un estuche de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida empacada para su administración en un solo tratamiento,

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

un transportador del mismo; donde la o cada tableta de implante es del tipo de tableta recubierta o de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

18. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17, donde el aparato de implantación incluye un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.

19. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios seleccionado del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo y anticuerpos.

20. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17, incluyendo además una pluralidad de mini-tabletas de implante o de comprimidos de liberación sostenida empacadas para su administración en un solo tratamiento;

cada mini-tableta de implante o comprimido incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

un transportador para el mismo.

21. Un aparato antihelmíntico de liberación sostenido incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante comprimida y de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéutica antihelmíntica incluyendo

un componente antihelmíntico; y

un transportador para el mismo que no sea silicona e incluyendo

una composición farmacéutica antihelmíntica incluyendo

por lo menos un componente farmacéutico antihelmíntico; y

un transportador para el mismo, donde cada tableta de implante es del tipo de tableta recubierta o de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del antihelmíntico farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

22. Un aparato antihelmíntico de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 21, donde el componente antihelmíntico incluye una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos o una combinación de estos.

23. Un aparato antihelmíntico de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 22, donde la lactona macrocíclica incluye ivermectina.

24. Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición que mejora el crecimiento incluyendo

un componente que mejora el crecimiento; y

transportador para el mismo que no sea de silicona; el citado transportador comprendiendo una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua;

donde la o cada tableta de implante sea de forma de tableta recubierta o de forma de bastoncillo recubierto.

25. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde el componente que mejora el crecimiento se

seleccione entre uno o varios del grupo conformado por hormonas, factores de crecimiento y factores de adhesión de células.

26. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 25, donde la hormona de crecimiento es una hormona de crecimiento natural o sintética humana, porcina, bovina u ovina.

27. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde el transportador incluye sacarosa, cloruro de metal alcalino o ácido sódico deoxicólico o una combinación de dos o más de los mismos.

28. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 27, donde la citada composición que mejora el crecimiento incluye

aproximadamente 5% a 15% por peso de cloruro de sodio;

aproximadamente 0.5% a 5% por peso de estearato de magnesio; y

aproximadamente 80% a 94.5% por peso de somatotropina recombinante porcina.

29. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una indicación en un animal (incluyendo un humano) requiriendo este tratamiento, cuyo método incluye la implantación al animal de un aparato de implantación de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida;

cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y un transportador del mismo; donde la o cada tableta de implante es del tipo de tableta recubierta o de bastoncillo recubierto;

cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata,

capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del antihelmíntico farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico;

cada implante siendo de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

30. Un método de conformidad con la Reivindicación 29, donde el animal que se va a tratar se puede seleccionar entre el grupo conformado por carneros, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, bueyes, primates, humanos, aves incluyendo pollos, gansos y pavos, roedores incluyendo ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M80320713:DLT:ag	FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IEPA/416).
International Application No. PCT/AU02/00866	International Filing Date (day/month/year) 1 July 2002	Priority Date (day/month/year) 29 June 2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int. Cl. ⁷ A61K 9/58, 9/52, 31/365, 38/18, 38/19, 38/37, 38/43, 39/002, 39/02, 39/12, 39/395, 47/48; A61P 1/04, 7/04, 29/00, 33/10, 35/00, 37/06			
Applicant SMART DRUG SYSTEMS INC et al			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 12 sheet(s).

3. This report contains indications relating to the following items:
- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| I | ☒ | Basis of the report |
| II | ☐ | Priority |
| III | ☐ | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| IV | ☐ | Lack of unity of invention |
| V | ☒ | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| VI | ☒ | Certain documents cited |
| VII | ☐ | Certain defects in the international application |
| VIII | ☒ | Certain observations on the international application |

Date of submission of the demand 7 January 2003	Date of completion of the report 21 October 2003	RECIBIDO 6 3 DIC 2003 BRIGARD & CASTRO
Name and mailing address of the IPRA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6283 3929	Authorized Officer JASON MACKENZIE Telephone No. (02) 6283 7934	

RECIBIDO
63 DIC 2003
BRIGARD & CASTRO
RECEIVED

10X

PCT/AL02/00866

1. With regard to the elements of the international application:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

- 106
- * Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).
 - ** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00866

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-45, 53-57	YES
	Claims 46-52	NO
Inventive step (IS)	Claims 41-45	YES
	Claims 1-40, 46-57	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-57	YES
	Claims	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

D1 EP 0990450 A2

D2 US 5028430 A

D3 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (book). 1995 by Mack Publishing Company, edited by AR Gennaro. See page 1671 column 2 under implants - page 1672 column 1 end of first paragraph.

D5 WO 99/51201 A1

D6 WO 00/18374 A1

D7 WO 01/37811 A1

D8 US 4331652 A

D9 WO 00/03660 A1

D10 WO 00/13666 A1

D11 WO 01/10421 A1

D12 The Merck Index, 12th edition published (1996) by Merck Research Laboratories Division of MERCK & CO., Inc. See entry 1: Abamectin.

New Citations:

D13 US 4777033 A (Ikura et al) 11 October 1988

D14 US 4786501 A (Janski et al) 22 November 1988

General comments regarding independent claims 1, 29, 41, 46 and 53.

Claim 1 defines at least one sustained release coated tablet implant (ie a tablet that is at least suitable for implantation) comprising an active component and a carrier therefore, being shorter or thinner and having less active and/or carrier than a single immediate release tablet (see box VIII). The mini tablet implant is distinguished by the desired result, wherein it has a zero-order release profile when used.

Claim 29 basically defines the sustained release coated tablet implant of claim 1 in kit form.

Claim 41 defines at least one sustained release coated tablet implant (ie a tablet that is at least suitable for implantation) comprising an anthelmintic and a non-silicone carrier therefore, and a further anthelmintic and a carrier therefore, wherein the mini tablet implant is shorter or thinner and has less active and/or carrier than a single immediate release anthelmintic tablet. The mini tablet implant is distinguished by the desired result, wherein it has a zero order release profile of the anthelmintic/s when used.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of V

General comments regarding independent claims 1, 29, 41, 46 and 54 (continued).

Claim 46 defines a sustained release apparatus comprising a sustained release mini tablet implant, which further comprises a growth enhancing component and non-silicone carrier therefor, in compressed or extruded tablet form. The non-silicone carrier also comprises at least one water-soluble substance. The tablet of claim 46 is not directed to any particular form of administration, nor release characteristic.

Claim 53 defines a method of treatment or prophylaxis of any indication comprising administration of at least two sustained release coated tablet implants (to tablets that are at least suitable for implantation) comprising an active component and a carrier therefore, being shorter or thinner and having less active and/or carrier than a single immediate release tablet. The mini-tablet implants are distinguished by the desired result, wherein they have a zero order release profile when used.

For the purpose of preliminary examination, zero order release (during use) is considered to indicate that the plasma concentration (for example) of an active remains constant during the period of administration.

Novelty (N): claims 46-52

This International Preliminary Examination Authority considers that when a composition is known, then any amount and/or shape of that composition is also known. Therefore the use of one or more coated tablets having a zero order of release profile that is at least suitable for implantation may deprive claims 1, 29 and 33 of novelty.

D7 discloses the growth formulation as claimed in claim 46 (see the whole document, particularly page 5 lines 1-21, page 6 line 1 - page 8 line 25, and page 13 lines 6-10) that provides for the predetermined and controlled release of a growth promoter over 4-12 months (ie sustained release). Therefore claims 46 and appended claims 47-52 are not considered to be novel.

D14 discloses the growth formulation as claimed in claim 46 (see the whole document, particularly column 3 lines 9-26, column 6 lines 15-65, and example 4). The growth formulation of example 4 comprises sucrose, a water soluble substance. Therefore claims 46 and appended claims 47-52 are not considered to be novel.

D1 provides an implantable parasitocidal system that may be coated with a lubricant, and which is used for the immediate and long term control of parasites. D1 does not disclose a zero order of release, and therefore claims 1-57 appear novel and inventive in light of this document.

D2 provides an implantable polymeric delivery system for controlled and continuous administration of a reproductive hormone. D2 does not teach an implant with zero order release, and therefore claims 1-57 appear novel and inventive in light of this document.

D3 discloses the Norplant system, and teaches that a plurality of implants may be used in contraception. There is no disclosure of zero order release, and therefore claims 1-57 appear novel and inventive in light of this document.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of box V

Novelty (N): claims 46-52 (continued)

D5 provides an implantable compressed pellet system (see the whole document, particularly examples 5 and 6, and in vivo studies on pages 8-12) which is very similar to the claimed invention, but lacks a coating and zero order of release profile in vivo (see Tables 1 and 3 and Figures 3 and 4). The claimed invention appears both novel and inventive in light of this document.

D6 provides a coated tablet similar to that defined in claim 1, which is suitable for implantation (see the whole document, particularly examples 1-17, Figures 5-10 and claim 18). The disclosed tablets have an in vitro zero order of release profile which is lacking in vivo (see examples 12, 14 and Figures 10 and 11). The claimed invention appears both novel and inventive in light of this document, as zero order of release is not attained and there is evidence of dose dumping of the active.

D8 provides controlled release formulations comprising anthelmintics and non-silicone carriers, but which are administered in steel capsules, or implanted as dry powders. Therefore claims 1-57 appear novel and inventive in light of this document.

D9 and D10 provide controlled release formulations comprising various therapeutics and non-silicone carriers in biodegradable microspheres. There is no disclosure nor teaching of tablet implants, and therefore claims 1-57 appear novel and inventive in light of this document.

D11 provides three dimensional matrices for growing cells. Claims 1-57 appear novel and inventive in light of this document, as there is no teaching of tablet implants nor zero order release.

D12 teaches abamectin, and does not deprive claims 1-57 of novelty nor inventive step.

D13 teaches sustained release growth hormone preparations. Following amendment to the claims, this document no longer deprives any of claims 1-57 of novelty nor inventive step.

Inventive step (IS): claims 1-40, 46-57

D7 provides a compressed mini tablet implant (see the whole document, particularly page 5 lines 1-21, page 6 line 1 - page 8 line 25, and page 13 lines 6-10) that provides for the predetermined and controlled release of an active over 4-12 months. The exemplified mini tablet implants of this document (see examples 1-18) are very similar to those in example 1 of the current application. They contain ivermectin, a sugar (lactose), magnesium stearate, and additional components of a sustained release support material. It is noted that the currently claimed invention having zero order release may also contain a sustained release support material (see for example appended claim 3), and in the absence of any evidence to the contrary, it is considered that the disclosed mini tablet implants would share the same zero order release profile as those which are claimed. Claims 1, 29, and 53 are directed to coated tablets or implants. The art is replete with tablet coatings, which may impart many different properties ranging from colour (product identity) to the modification of release. The application of such a coating is well within the grasp of the skilled artisan, and does not confer patentability to the claims as currently drafted. Therefore claims 1, 29, and 53 lack an inventive step, and appended claims 2-28, 30-40, and 54-57 are not considered to import any patentability.

Claims 46-52 are already deprived of novelty, and subsequently lack an inventive step when compared to documents D7 and D14. As discussed above, all claims appear inventive in light of D1-D3, D5-D6, and D8-D13.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00066

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
P, X WO 01/76558	18 October 2001	6 April 2001	7 April 2000

With regard to the document(s) listed in Box VI under "certain documents cited", these are documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed but which would otherwise be considered to be of particular relevance.

Under the PCT, novelty is considered only in respect of documents published before the priority date. The relevance of a document published after the priority date is dependent upon national law. Such documents are excluded from consideration in preliminary examination, under the PCT Guidelines but have been included here for information.

This document teaches therapeutic proteins including growth hormone, deposited onto small particles, which are then embedded in an implantable polymeric matrix - see the whole document, particularly examples 6, 8, and --A-- in Figure 5.

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

VIII. Certain observations on the international application

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

Clarity of claims and sufficiency of description

The current drafting of claims 1, 29, 41, and 53 place an unnecessary burden upon the public. To determine the scope of these claims, the reader would require all of prior art within this technical field placed before him or her, in order to fully appreciate the scope of these claims. For the purposes of international examination, claim 1 has been construed as defining a sustained release apparatus having a zero order release profile, and including at least one sustained release mini tablet implant as defined, with no particular attention placed upon length, diameter or payload. Claims 29, 41, and 54 have been further construed in a likewise manner.

Claims 1, 29, 41 and 54 are not clear. In claim 1 for instance, the claimed apparatus (Y) is predetermined by the payload, and the size or diameter of an immediate release tablet (X). However, Y can only be determined if X is fully defined. In the absence of a properly defined X, the claims lack clarity and the invention lacks full description. In essence, it seems that an attempt has been made to couch the invention of claim 1 (and similarly claims 29, 41, and 54) in terms which imply that the claimed apparatus, formulation or method, is inherently different from any other in the prior art by virtue of its different size, payload and/or release characteristics.

It is noted that the application lacks any evidence showing zero order of release when using the mini tablet implants according to the invention (see the examples). Furthermore, the exemplified mini tablet implants lack a coating or covering. It is questionable as to whether the exemplified product of the invention possesses a zero order of release during use, or even if the application provides sufficient information to perform the invention as claimed.

CLAIMS

1. A sustained release apparatus including at least one sustained release mini tablet implant;
the or each mini tablet implant including
5 a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the coated tablet or covered rod type;
the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the
10 length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected, and
having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent
15 period;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutical active.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the payload is approximately 30% to 50% by weight of that of an equivalent immediate
20 release treatment.
3. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini tablet implant further includes a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material.
- 25 4. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the or each mini tablet implant takes the form of a coated compressed tablet or covered extruded rod.
5. A sustained release apparatus according to Claim 4, wherein the mini tablet implant is a silicone coated compressed tablet.

AMENDED SHEET
IPEA/AU

6. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein, when a plurality of sustained release mini tablets implants are used, each implant is of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

7. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini tablet implant is approximately 0.20 to 0.25 times the length and/or diameter of single immediate release size tablet, capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected.

8. A sustained release apparatus according to Claim 7, wherein the sustained release mini tablet implant is of generally circular cylindrical configuration with a cross-sectional diameter of approximately 0.1 to 4 mm and an axial length of approximately 0.1 to 20 mm.

9. A sustained release apparatus according to Claim 8, wherein the axial length of the mini tablet implant is approximately 0.25 to 5 mm.

10. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the pharmaceutically active composition includes at least one pharmaceutically active component selected from the group consisting of acetoneemia preparations, anabolic agents, anaesthetics, analgesics, anti-acid agents, anti-arthritis agents, antibodies, anti-convulsants, anti-fungals, anti-histamines, anti-infectives, anti-inflammatory, anti-microbials, anti-parasitic agents, anti-protozoals, anti-ulcer agents, antiviral pharmaceuticals, behaviour modification drugs, biologicals, blood and blood substitutes, bronchodilators and expectorants, cancer therapy and related pharmaceuticals, cardiovascular pharmaceuticals, central nervous system pharmaceuticals, coccidiostats and coccidiocides, contraceptives, contrast agents, diabetes therapies, diuretics, fertility pharmaceuticals, growth hormones, growth promoters, hematinics, hemostatics, hormone replacement therapies, hormones and analogs, immunostimulants, minerals, muscle relaxants, natural products, nutraceuticals and nutritionals, obesity therapeutics, ophthalmic pharmaceuticals, osteoporosis drugs, pain therapeutics, peptides and

AMENDED SHEET
IPEA/WJ

polypeptides, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

16. A sustained release apparatus according to Claim 15 wherein the
5 pharmaceutically active component includes an anti-parasiticide which is a
macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.

17. A sustained release apparatus according to Claim 16 wherein the macrocyclic lactone component includes ivermectin.

18. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
10 pharmaceutical carrier is selected to permit release of the pharmaceutically active
component from the composition over an extended period of time.

19. A sustained release apparatus according to Claim 18, wherein the pharmaceutical carrier includes a water-soluble substance which is in a solid state in the pharmaceutically active composition at the body temperature of an animal or 15 human to which it is to be administered.

20. A sustained release apparatus according to Claim 19, wherein the pharmaceutical carrier is selected from one or more of the group consisting of synthetic polymers, sugars, amino acids, mineral salts, organic salts and proteins.

21. A sustained release apparatus according to Claim 20, wherein the
20 pharmaceutical carrier is a sugar or mineral salt or mixture thereof.

22. A sustained release apparatus according to Claim 19, wherein, when the pharmaceutically active composition includes a lipophilic pharmaceutical, the pharmaceutical carrier includes one or more amphipathic substances selected from the group consisting of one or more of polyethylene glycol, polyoxy stearate 40, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, and sodium desoxycholic acid (sodium deoxycholic acid (DCA)).

AMENDED SHEET
IPAAU

23. A sustained release apparatus according to Claim 19, wherein the pharmaceutical carrier constitutes from approximately 10 to 30% by weight based on the total weight of the pharmaceutically active composition.

24. A sustained release apparatus according to Claim 3, wherein the
5 sustained release support material takes the form of a support matrix, tablet or rod.

25. A sustained release apparatus according to Claim 24, wherein the
sustained release support material is formed from a biocompatible material
selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones,
10 ethylene-vinyl acetate copolymers and polyvinyl alcohols.

26. A sustained release apparatus according to Claim 25, wherein the
sustained release support material includes a silicone material.

27. A sustained release apparatus according to Claim 3, wherein the
sustained release support material includes
15 a solid absorption medium and
a viscous polymeric component.

28. A sustained release apparatus according to Claim 27, wherein the
solid absorption medium is a fumed silica or porous silica or mixture thereof, the
pharmaceutically active component being introduced into the silica.

20 29. A sustained release kit including at least one sustained release mini
tablet implant packaged for delivery in a single treatment,
the or each mini tablet implant including
a pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and
25 a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the
coated tablet or covered rod type;
the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the
length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing

AMENDED SHEET
IP/AU

the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected, and

having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent
5 period;

the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutical active.

30. A sustained release apparatus according to Claim 29, wherein, when a plurality of sustained release mini tablet implants are used, each implant is
10 insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

31. A sustained release kit according to Claim 29, wherein the or each implant includes a sustained release support material, the pharmaceutically active
15 composition being carried in or on the sustained release support material.

32. A sustained release kit according to Claim 31, wherein the multiple sustained release mini tablet implants are packaged in a biodegradable sheath.

33. A sustained release kit according to Claim 32, wherein the biodegradable sheath is formed of a water soluble substance.

20 34. A sustained release kit according to Claim 32, further including a delivery apparatus.

35. A sustained release kit according to Claim 34, wherein the delivery apparatus includes an injector instrument for subcutaneous or intramuscular delivery of implants.

25 36. A sustained release kit according to Claim 29, wherein the pharmaceutically active component includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor;

AMENDED SHEET
IPE/AU

cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors; proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

37. A sustained release kit according to Claim 28, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitides, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, proteins, peptides, polypeptides, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

38. A sustained release kit according to Claim 29, further including a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for delivery in a single treatment; each sustained release mini-implant or pellet including a pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component; and a carrier therefor.

39. A sustained release kit according to Claim 38, wherein the pharmaceutically active component in the mini-implants or pellets includes one or more selected from the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

40. A sustained release kit according to Claim 38, wherein the pharmaceutically active component in the mini implants or pellets includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitides, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

AMENDED SHEET
IPEAKU

41. A sustained release anthelmintic apparatus including at least one sustained release compressed mini tablet implant;

the or each mini tablet implant including

an anthelmintic pharmaceutical composition including

an anthelmintic component; and

a non-silicone carrier therefor and including

a anthelmintic pharmaceutical composition including

at least one anthelmintic pharmaceutical component; and

a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the

coated tablet or covered rod type;

the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing the desired threshold blood level depending on the anthelmintic pharmaceutical selected, and

having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent period;

the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anthelmintic pharmaceutical.

42. A sustained release anthelmintic apparatus according to Claim 41, wherein the anthelmintic component includes a macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.

43. A sustained release anthelmintic apparatus according to Claim 42, wherein the macrocyclic lactone includes ivermectin.

44. A sustained release anthelmintic apparatus according to Claim 41, wherein the carrier includes a water soluble substance or combination of two or more water soluble substances.

45. A sustained release anthelmintic apparatus according to Claim 44, wherein the carrier includes sucrose, sodium chloride or sodium deoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.

AMENDED SHEET
IPB/AU

46. A sustained release apparatus including at least one sustained
release mini tablet implant;
the or each tablet implant including
a growth enhancing composition including
5 a growth enhancing component; and
a non-silicone carrier therefor, said carrier comprising a water
soluble substance or a combination of two or more water soluble
substances;
wherein the or each tablet implant is in a compressed or extruded tablet
10 form.

47. A sustained release apparatus according to Claim 46, wherein the
growth enhancing component is selected from one or more of the group consisting
of hormones, growth factors and cell adhesion factors.

48. A sustained release apparatus according to Claim 47, wherein the
15 hormone is selected from the group consisting of one or more of growth
hormones, growth hormone releasing factor, osteonin, leuteinizing hormone,
leuteinizing hormone releasing hormone and insulin.

49. A sustained release apparatus according to Claim 48, wherein the
growth hormone is a natural or synthetic human, porcine, bovine or ovine growth
20 hormone.

50. A sustained release apparatus according to Claim 48, wherein the
carrier includes sucrose, alkali metal chloride or sodium deoxycholate solid or a
mixture of two or more thereof.

51. A sustained release apparatus according to Claim 50, wherein said
25 growth enhancing composition includes
approximately 1% to 20% by weight alkali metal chloride;
approximately 0.5% to 5% by weight lubricant; and
approximately 75% to 87.5% by weight growth hormone.

AMENDED SHEET
IP/AU

217
123

52. A sustained release apparatus according to Claim 51, wherein said growth enhancing composition includes
- approximately 5% to 15% by weight sodium chloride;
 - approximately 0.5% to 5% by weight magnesium stearate; and
 - 5 approximately 80% to 94.5% by weight recombinant porcine somatotropin.
53. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of an indication in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini tablet implants;
- 10 each mini tablet implant including
- a pharmaceutically active composition including
 - at least one pharmaceutically active component; and
 - a carrier therefor a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the coated tablet or covered rod type;
- 15 each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected, and
- having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent period;
- 20 the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutical active;
- each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide
- 25 a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.
54. A method according to Claim 53, wherein each mini tablet implant further includes a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material.
- 30 55. A method according to Claim 53, wherein the pharmaceutically active component includes one or more selected from the group consisting of cytokines,

AMENDED SHEET
IP/EAU

hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

- 5 56. A method according to Claim 53, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitocides, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and
- 10 therapeutic agents for osteopathy.

57. A method according to Claim 53, wherein the animal to be treated may be selected from the group consisting of sheep, cattle, goats, horses, camels, pigs, dogs, cats, ferrets, rabbits, marsupials, buffaloes, yacks, primates, humans, birds including chickens, geese and turkeys, rodents including rats and mice, fish,
- 15 reptiles and the like.

AMENDED SHEET
EP/02/00866

12 14 00000000

19910000 010 0700 01000000

ABSTRACT

A sustained release apparatus including at least one sustained release mini tablet implant;

the or each mini tablet implant including

5

a pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor, wherein the or each tablet implant is of the coated tablet or covered rod type;

10 the or each mini tablet implant being approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a single immediate release tablet capable of providing the desired threshold blood level depending on the pharmaceutical active selected, and

16 having a payload of approximately 30% to 70% by weight of the total payload of an equivalent immediate release treatment conducted for an equivalent period;

the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutical active.

AMENDED SHEET
IPENAU

126

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M80320713:PWag	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/AU0200866	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 1 de julio de 2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 29 de junio de 2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC Cl. Int. ⁷ A61K 9/58, 9/52, 31/356, 38/18, 3/19, 38/37, 38/43, 39/002, 39/02, 39/12, 39/395, 47/48, A61P 1/04, 7/04, 29/00, 33/10, 35/00, 37/08.		
Solicitante SMART DRUG SYSTEMS INC y colaboradores		

1.	Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2.	Este INFORME comprende un total de 8 hojas, inclusive esta portada. ☒ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas ante esta Oficina (véase Regla 70.18 y Sección 807 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT). Estos anexos comprenden un total de 12 hojas.
3.	Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: I ☒ Base del Informe II ☐ Prioridad III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial IV ☐ Falta de unidad de la invención V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación VI ☒ Ciertos documentos enumerados VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional VIII ☒ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 7 de enero de 2003	Fecha de la conclusión de este informe 21 de octubre de 2003
Nombre y dirección postal de la IPEA OFICINA AUSTRALIANA DE PATENTES Apartado Postal 200, WODEN ACT 2608, AUSTRALIA Correo electrónico pct@ipaustralia.gov.au Fax No (02) 6285-3929	Empleado Autorizado JASON MACKENZIE Teléfono : +(02) 6283 7634

1256
127

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00868

I. Bases del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional*

- ☐ La solicitud internacional como se presentó originalmente
- ☒ La descripción, páginas 1-28 como se presentaron originalmente,
páginas _____ presentadas con la petición,
páginas 40 presentadas el 25 de junio de 2003 con la carta de Junio 25
de 2003
- ☒ Las reivindicaciones: páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ modificadas (junto con cualquier declaración)
bajo el Artículo 19
páginas _____ presentadas con la petición
páginas 29-32 y 34-36 recibidas el 25 de junio de 2003 con la carta del
25 de junio de 2003
páginas 33 recibidas el 19 de septiembre de 2003 con la carta del
24 de septiembre de 2003
páginas 37-39 recibidas el 16 de octubre de 2003 con la carta del
15 de octubre de 2003
- ☐ Los dibujos: páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la petición
páginas _____ presentadas con la carta de _____
- ☐ La parte del listado de secuencias de la descripción:
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la petición
páginas _____ presentadas con la carta de _____

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de esta Oficina o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto. Estos elementos estuvieron a disposición de esta Oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente _____, que es:

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a esta Oficina, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a esta Oficina, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.
- ☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acausado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
- ☐ de las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ de los dibujos, hojas/fig:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención (regla 70.2 (c))**

~~120~~
123

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00868

* Las hojas intercambiables que se han suministrado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se mencionan en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17)).

** Se debe citar cualquier hoja intercambiable conteniendo la citada modificación bajo el punto I y se debe anexar a este informe.

130

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IAU02/00868

V. Comprobación justificada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la posibilidad de aplicación Industrial; citaciones y explicaciones sustentando la referida comprobación.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-45, 53-57	SI
	Reivindicaciones 46-52	NO
Actividad Inventiva (AI)	Reivindicaciones 41-45	SI
	Reivindicaciones 1-40, 46-57	NO
Aplicación Industrial (A Ind.)	Reivindicaciones 1-57	SI
	Reivindicaciones	NO

2. Enumeraciones y Explicaciones (Regla 70.7)

D1 EP 0990450 A2
D2 US 5028430 A
D3 Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia (libro) 1995, por Mack Publishing Company, Publicado por AR Gennaro. Consultar página 1671, columna 2, bajo Implantes – página 1672 columna l final del primer párrafo.
D5 WO 99/51201 A1
D6 WO 00/18374 A1
D7 WO 01/37811 A1
D8 US 4331852 A
D9 WO 00/03880 A1
D10 WO 00/13888 A1
D11 WO 01/10421
D12 El Índice Merck, Edición 12, publicado (1998) por la Merck Research Laboratories División de MERCK y Co., Inc. consultar anotación 1; Abamectina.

Nuevas enumeraciones:
D13 US 4777033 A (Ikura y colaboradores) 11 de octubre de 1988
D15 US 4788501 A (Janski y colaboradores) 22 de noviembre de 1988

Comentarios generales sobre las reivindicaciones independientes 1, 29, 41, 46 y 53.
La reivindicación 1 define por lo menos una tableta recubierta de implante de liberación sostenida (es decir una tableta que es por lo menos apta para ser implantada) comprendiendo un componente activo y un transportador para el mismo; siendo más corto o más angosto y teniendo menos activo y/o transportador que una sola tableta de liberación inmediata (consultar casilla VIII). La mini-tableta de implante se distingue por el resultado deseado, donde tiene un perfil de orden de liberación cero cuando se emplea.
Básicamente la reivindicación 29 define la tableta recubierta de implante de liberación sostenida de la Reivindicación 1 en forma de estuche.
La Reivindicación 41 define por lo menos una tableta recubierta de Implante de liberación sostenida (es decir una tableta que es por lo menos apta para ser implantada), comprendiendo un antihelmíntico y un transportador del mismo que no sea de silicona, y otro antihelmíntico y un transportador del mismo, donde la mini-tableta de implante es más corta o más angosta y tiene menos activo y/o transportador que una sola tableta antihelmíntica de liberación inmediata. La mini-tableta de implante se distingue por el resultado deseado, donde tiene un perfil de orden de liberación cero del antihelmíntico cuando se emplea.
La Reivindicación 46 define un aparato de liberación sostenida comprendiendo una mini-tableta de implante de liberación sostenida que además comprende un componente que mejora el crecimiento y un transportador del mismo que no sea de silicona, en forma de tableta comprimida o de bastoncillo moldeado por extrusión. El transportador que no sea de silicona también comprende por lo menos una sustancia soluble en agua. La tableta de la Reivindicación 46 no se refiere a ninguna forma de administración en particular, ni a una característica de liberación.
La Reivindicación 53 define un método de tratamiento o de profilaxis para cualquier indicación comprendiendo la administración de por lo menos dos tabletas recubiertas de implante de liberación sostenida (es decir tabletas que por lo menos son aptas para la implantación) comprendiendo un componente activo y un transportador del mismo, siendo más corto o más angosto y teniendo menos activo y/o transportador que una sola tableta de liberación inmediata. Las mini-tabletas de implante se distinguen por el resultado deseado, donde tienen un perfil de orden de liberación cero del antihelmíntico cuando se emplean.

25
130

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00868

Casilla adicional

(Se puede utilizar cuando el espacio de cualquiera de las casillas anteriores no es suficiente).

Continuación de la casilla V

Para los fines del examen preliminar, se considera que una orden de liberación cero (durante la utilización) indica que la concentración en plasma (por ejemplo) de un activo permanece constante durante el periodo de la administración.

Novedad (N): Reivindicaciones 48-52

Esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional considera que cuando se conoce una composición, también se conoce cualquier cantidad y/o forma de esa composición. Por lo tanto, la utilización de una o varias tabletas recubiertas con un perfil de orden de liberación cero que es por lo menos adecuado para su implantación puede despojar las Reivindicaciones 1, 29 y 53 de novedad.

El D7 describe las formulaciones de crecimiento como se reivindican en la Reivindicación 48 (consultar todo el documento, particularmente página 5, líneas 1-21, página 8 línea 1, página 8 línea 25 y página 13 líneas 8-10) que dispone la liberación determinada de antemano y controlada de un estimulante de crecimiento entre 4-12 meses (es decir una liberación sostenida). Por lo tanto, la Reivindicación 48 y las reivindicaciones dependientes 47-52 no se consideran novedosas.

El D14 describe las formulaciones de crecimiento como se reivindican en la Reivindicación 48 (consultar todo el documento, particularmente la columna 3 líneas 8-28, columna 8 líneas 15-65, y el ejemplo 4). La formulación de crecimiento del ejemplo 4 comprende sacarosa, una sustancia soluble en agua. Por lo tanto, la Reivindicación 48 y las reivindicaciones dependientes 47-52 no se consideran novedosas.

El D1 dispone un sistema parasítico implantable que puede estar recubierto con un lubricante, y el cual se emplea para el control inmediato y a largo plazo de los parásitos. El D1 no divulga una orden de liberación cero y por lo tanto las Reivindicaciones 1-57 parecen novedosas e inventivas a la luz de este documento.

El D2 dispone un sistema de implantación polimérico implantable para una administración controlada y continua de una hormona reproductiva. El D2 no enseña un implante con orden de liberación cero, y por lo tanto, las Reivindicaciones 1-57 parecen novedosas e inventivas a la luz de este documento.

El D3 revela el sistema "Norplant" y enseña que se puede emplear una pluralidad de implantes como anticonceptivos. No se divulga una orden de liberación cero, y por lo tanto, a la luz de este documento las reivindicaciones 1-57 parecen novedosas e inventivas.

El D5 dispone un sistema implantable de comprimidos que se comprimieron (consultar todo el documento, particularmente los ejemplos 5 y 6 y los estudios en vivo, en las páginas 8-12) que es muy similar a la invención reivindicada, pero que en vivo carece del perfil de orden de liberación cero (consultar Tablas 1 y 3, Figuras 3 y 4). La invención reivindicada parece ser tanto novedosa como inventiva.

El D6 dispone una tableta recubierta similar a la que se define en la reivindicación 1 que es apta para ser implantada (consultar todo el documento, particularmente los ejemplos 1-17, las Figuras 5-10 y la Reivindicación 18). Las tabletas divulgadas tienen un perfil de orden de liberación cero in vitro que carece de en vivo (consultar los ejemplos 12, 14 y las Figuras 10 y 11). La invención reivindicada parece ser tanto novedosa como inventiva a la luz de este documento puesto que no se alcanza una orden de liberación cero y no hay evidencia de un "vaciado" de dosis del activo.

El D8 dispone formulaciones de liberación controlada comprendiendo antihelmínticos y transportadores que no sean siliconas pero que se administran en cápsulas de acero o que se implantan como polvos secos. Por lo tanto, a la luz de este documento, las Reivindicaciones 1-57 parecen ser novedosas e inventivas.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00868
Casilla adicional (Se puede utilizar cuando el espacio de cualquiera de las casillas anteriores no es suficiente).	
Continuación de la casilla V	
El D9 y el D10 disponen formulaciones de liberación controlada comprendiendo varios terapéuticos y transportadores micro esferas biodegradables. No hay ninguna divulgación o enseñanza de tabletas de implante y por lo tanto las Reivindicaciones 1-57 parecen ser novedosas e inventivas a la luz de este documento. El D11 dispone matrices tridimensionales para las células en crecimiento. Las Reivindicaciones 1-50 parecen novedosas e inventivas a la luz de este documento, puesto que no hay ninguna enseñanza sobre las tabletas de implantes ni de una orden de liberación cero. El D12 enseña Abamectina, y no despoja las Reivindicaciones 1-57 de novedad ni de actividad inventiva. El D13 enseña preparaciones de liberación sostenida de la hormona de crecimiento. Después de las correcciones a las Reivindicaciones, este documento ya no despoja a ninguna de las Reivindicaciones 1-57 de novedad o actividad inventiva. Actividad Inventiva (AI): Reivindicaciones 1-40, 48-57 El D7 dispone una mini-tableta de implante (consulta todo el documento, particularmente la página 5 líneas 1-21, página 8 línea 1, página 8 línea 25 y página 13 líneas 8-10) que disponen la liberación determinada de antemano y controlada de un activo entre 4 y 12 meses. Las mini-tabletas de implante ejemplificadas en este documento (consulta los ejemplos 1-18) son muy similares a aquellos del ejemplo 1 de la presente solicitud. Contienen ivermectina, una sacarosa (lactosa), estearato de magnesio y unos componentes adicionales de un material de soporte de liberación sostenida. Se nota que la invención actualmente reivindicada con una orden de liberación cero, también puede contener un material de soporte de liberación sostenida (consultar por ejemplo la Reivindicación 3 adjunta), y en ausencia de cualquier evidencia en contrario, se considera que las mini-tabletas de implante divulgadas compartirían el mismo perfil de orden de liberación cero que aquellas reivindicadas. Las Reivindicaciones 1, 29 y 53 se refieren a tabletas o implantes recubiertos. El arte está repleto de cubiertas para tabletas, que pueden impartir muchas propiedades diferentes, desde el color (identidad del producto) hasta la modificación de la liberación. La aplicación de estas cubiertas se encuentra dentro del alcance de un artesano con destrezas, y no confiere patentabilidad a la reivindicaciones como se exponen actualmente. Por lo tanto, las Reivindicaciones 1, 29 y 53 carecen de actividad inventiva y las reivindicaciones dependientes 2-28, 30-40 y 54-57 no se consideran conteniendo ninguna patentabilidad. Las Reivindicaciones 48-52 ya se encuentran desprovistas de novedad y por lo tanto carecen de actividad inventiva cuando se comparan con los documentos D7 y D14. Como se discutió anteriormente, parece que todas las reivindicaciones son inventivas a la luz de D1-D3, D5-D8 y D8-D13.	

235
132

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00888	
VI Ciertos documentos enumerados			
1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)			
Solicitud No. Patente No.	Fecha Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PX WO 01/78558	18 de octubre de 2001	8 de abril de 2001	7 de abril de 2000
Con respecto a el (los) documento(s) enumerado(s) en la Casilla V bajo "ciertos documentos enumerados", estos documentos fueron publicados antes de la fecha de solicitud internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada pero que de otra manera se podría considerar como de particular relevancia. Bajo el PCT, únicamente se considera la novedad con respecto a los documentos publicados antes de la fecha de prioridad. La relevancia de un documento publicado después de la fecha de prioridad depende de la legislación nacional. Estos documentos se excluyen de la consideración en el examen preliminar, bajo las Pautas del PCT pero se incluyeron en el presente para efectos informativos. Este documento enseña las proteínas terapéuticas incluyendo la hormona de crecimiento, depositadas en pequeñas partículas, que luego se engasta en una matriz polimérica implantable – consultar todo el documento, particularmente los ejemplos 6, 8 y A en la figura 4.			
2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)			
Tipo de divulgación no escrita	Fecha de divulgación no escrita (día/mes/año)	Fecha de divulgación haciendo Referencia a una divulgación No escrita (día/mes/año)	

134

133

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00968
---	---

VIII Clertas observaciones sobre la solicitud internacional
--

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre si las reivindicaciones están absolutamente sustentadas por la descripción:

La redacción actual de las reivindicaciones 1, 29, 41 y 53 imponen una pesada carga al público. Para determinar el alcance de estas reivindicaciones, el lector requeriría todo el arte previo dentro de este campo técnico para poder comprender en su totalidad el alcance de estas reivindicaciones. Para los efectos del examen internacional, la Reivindicación 1 se interpretó como la definición de un aparato de liberación sostenida con un perfil de orden de liberación de cero; e incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida como se define, sin poner ninguna atención en particular al largo, al diámetro o a la carga efectivamente útil. Las Reivindicaciones 29, 41 y 54 fueron también interpretadas de la misma forma.

Las Reivindicaciones 1, 29, 51 y 54 no son claras. Por ejemplo en la Reivindicación 1, el aparato reivindicado (Y) está predeterminado por la carga efectivamente útil y el tamaño o el diámetro de una tableta de liberación inmediata (X). Sin embargo únicamente se puede determinar Y si X está totalmente determinado. En ausencia de un X debidamente determinado, las reivindicaciones carecen de claridad y la invención carece de una descripción plena. En esencia parece que se intentó formular la invención reivindicada de la reivindicación 1 (e igualmente reivindicaciones 29, 41 y 54) en términos que impliquen que el aparato, la formulación o el método reivindicado es inherentemente diferente a cualquier otro en el arte previo en virtud de su tamaño diferente, carga efectivamente útil y/o las características de liberación.

Se nota que la aplicación carece de cualquier evidencia mostrando una orden de liberación cero cuando se emplean las mini-tabletas de implante de conformidad con la invención (consultar los ejemplos). Adicionalmente, las mini-tabletas de implante ejemplificadas carecen de una cubierta o recubierta. Se puede cuestionar si el producto ejemplificado de la invención posee una orden de liberación cero durante el uso, o incluso si la aplicación provee suficiente información para efectuar la invención como se reivindica.

134

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador para el mismo; donde la o cada tableta de implante sea del tipo de tableta recubierta o del tipo de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la carga efectivamente útil es aproximadamente de 30% a 50% por peso del de un tratamiento equivalente de liberación inmediata.

3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-tableta de implante incluye además un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la o cada mini-tableta de implante toma la forma de una tableta comprimida o de un bastoncillo moldeado por extrusión.

5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 4, donde la mini-tableta de implante es una tableta comprimida recubierta de silicona.
6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cuando se emplea una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante es de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.
7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.20 a 0.25 veces, el largo o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 7, donde la mini-tableta de implante por lo general tiene una configuración circular cilíndrica y el diámetro de la sección transversa es aproximadamente de 0.1 a 4 mm, y una longitud axial aproximadamente de 0.1 a 20 mm.
9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 8, donde la longitud axial de la mini-tableta de implante es aproximadamente de 0.25 a 5 mm.
10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde la composición farmacéuticamente activa incluye por lo menos un componente farmacéuticamente activo seleccionado entre el grupo conformado por preparaciones de acetonemia, agentes anabólicos, anestésicos, analgésicos, agentes antiácidos, agentes antiartríticos, anticuerpos, anticonvulsivos, antimicóticos, antihistamínicos, antiinfecciosos,

27

136

antiinflamatorios, antimicrobianos, agentes antiparasitarios, antiprotozoarios, agentes antiulcerosos, farmacéuticos antivirales, fármacos que modifican el comportamiento, biológicos, sangre y sustitutos sanguíneos, broncodilatadores y expectorantes, farmacéuticos para terapia de cáncer y relacionados, farmacéuticos cardiovasculares, farmacéuticos del sistema nervioso central; coccidiostáticos y coccidiocidas, anticonceptivos, agentes de contraste, terapias para la diabetes, diuréticos, farmacéuticos para fertilidad, hormonas de crecimiento, estimulantes de crecimiento, hematínicos, hemostáticos, terapias de sustitución hormonal, hormonas y análogos, inmunoestimulantes, minerales, relajantes musculares, productos naturales, nutracéuticos y nutricionales, terapias para la obesidad, farmacéuticos oftálmicos, fármacos para la osteoporosis, terapéuticos para el dolor, peptidas y polipeptidas, farmacéuticos respiratorios, sedantes y tranquilizantes, productos de transplante, acidificantes urinarios, vacunas y adyuvantes y vitaminas.

11. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 10, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios seleccionado del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo y anticuerpos.

12. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11, donde el componente farmacéuticamente activo incluye una hormona de crecimiento.

13. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 12, donde la hormona de crecimiento es una hormona de crecimiento natural o sintética humana, bovina, ovina o porcina.

137

14. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 10, un componente de vacuna seleccionado entre uno o varios del grupo conformado por vacunas contra Adenovirus, Antrax, BCG, Clamidia, Cólera, Circovirus, Fiebre Porcina Clásica, Coronavirus, Difteria-Tétano, Moquillo, DTaP, DTP, E coli, Eimeria (Coccidiosis), Virus de Inmunodeficiencia Felina, Virus de Leucemia Felina, Fiebre Aftosa, Hemófila, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis B/Hib, Herpes Virus, Hib, Influenza, Encefalitis Japonesa, Enfermedad de Lyme, Sarampión, Sarampión-Rubéola, Meningococal, MMR, Paperas, Micoplasma, Para Influenza Virus, Parvovirus, Pasteurela, Tosferina, Pestivirus, Peste, Neumococo, Polio (IPV), Polio (OPV), Pseudorabia, Rabia, Virus Respiratorio Sincitial, Rotavirus, Rubéola, Salmonela, Tétano, Fiebre Tifoidea, Varicela y Fiebre Amarilla.

15. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 10, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos, seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

16. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 15, donde el componente farmacéuticamente activo incluye un antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de un insecto, o combinaciones de ambos.

17. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, donde el componente de lactona macrocíclica incluye ivermectina.

18. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el transportador farmacéutico se selecciona para permitir la

13X
138

liberación del componente farmacéuticamente activo desde la composición durante un periodo de tiempo extendido.

19. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 18, donde el transportador farmacéutico incluye una sustancia soluble en agua que está en estado sólido en la composición farmacéuticamente activa a la temperatura del cuerpo de un animal o de un humano al cual se le va a administrar.

20. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 19, donde el transportador farmacéutico se selecciona entre uno o varios del grupo conformado por polímeros sintéticos, azúcares, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas y proteínas.

21. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 20, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de estos.

22. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 19, donde cuando la composición farmacéuticamente activa incluye un farmacéutico lipofílico, el transportador farmacéutico incluye una o varias sustancias anfipáticas conformado por uno o varios de polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen polioxipropilen glicol, ésteres sacarosas de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico y ácido sódico desoxicólico (o ácido sódico deoxicólico (DCA)).

23. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 19, donde el transportador farmacéutico se constituye aproximadamente de 10 a 30% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.

139

24. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde el material de soporte de liberación sostenida toma la forma de una matriz de soporte, tableta o bastoncillo.

25. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde el material de soporte de liberación sostenida se forma partir de un material biocompatible seleccionado entre el grupo conformado por poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, copolímeros de acetato de etilen-vinilo y alcoholes polivinilos.

26. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 25, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye un material de silicona.

27. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye

un medio de absorción sólido; y
un componente polímero viscoso.

28. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 27, donde el medio de absorción sólido es un vapor de sílice o una sílice porosa o una combinación de estos, el componente farmacéuticamente activo siendo introducido en la sílice.

29. Un estuche de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida empacada para su administración en un solo tratamiento,

la o cada mini-tableta de implante incluyendo
una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo
menos un componente farmacéuticamente activo; y
un transportador del mismo; donde la o cada tableta de implante
es del tipo de tableta recubierta o de bastoncillo recubierto;

140
X
X

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

30. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, donde cuando se emplea una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida, cada implante es de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

31. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, donde el o cada implante incluye un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa siendo transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

32. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde las múltiples mini-tabletas de implante de liberación sostenida se empacan en una cubierta biodegradable.

33. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, donde la cubierta biodegradable está formada por una sustancia soluble en agua.

34. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, incluyendo además un aparato de implantación.

142
141

35. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 34, donde el aparato de implantación incluye un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.

36. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

37. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, donde el activo farmacéutico incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

38. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, incluyendo además una pluralidad de mini-tabletas de implante o de comprimidos de liberación sostenida empacadas para su administración en un solo tratamiento,

 cada mini-tableta de implante o comprimido incluyendo
 una composición farmacéuticamente activa incluyendo
 por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
 un transportador del mismo.

142

39. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 38, donde el componente farmacéuticamente activo en los mini-implantes o comprimidos incluye uno o varios seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

40. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 38, donde el componente farmacéuticamente activo en los mini-implantes o comprimidos incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

41. Un aparato antihelmíntico de liberación sostenido incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante comprimida y de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéutica antihelmíntica incluyendo

un componente antihelmíntico; y

un transportador para el mismo que no sea silicona e incluyendo

una composición farmacéutica antihelmíntica incluyendo

por lo menos un componente farmacéutico antihelmíntico; y

un transportador para el mismo, donde cada tableta de implante es del tipo de tableta recubierta o de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del antihelmíntico farmacéutico seleccionado; y

143

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

42. Un aparato antihelmíntico de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 41, donde el componente antihelmíntico incluye una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos o una combinación de estos.

43. Un aparato antihelmíntico de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 42, donde la lactona macrocíclica incluye ivermectina.

44. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 41, donde el transportador incluye una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua.

45. Una composición farmacéutica antihelmíntica de conformidad con la Reivindicación 44, donde el transportador incluye sacarosa, cloruro de sodio o ácido sódico deoxicólico o una combinación de dos o más de los mismos.

46. Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición que mejora el crecimiento incluyendo

un componente que mejora el crecimiento; y

transportador para el mismo que no sea de silicona;

el citado transportador comprendiendo una sustancia soluble en agua o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua;

donde la o cada tableta de implante sea de forma de tableta recubierta o de forma de bastoncillo recubierto.

244
144

47. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 46, donde el componente que mejora el crecimiento se seleccione entre uno o varios del grupo conformado por hormonas, factores de crecimiento y factores de adhesión de células.

48. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 47, donde la hormona se selecciona entre el grupo conformado por una o varias hormonas de crecimiento, factores de liberación de hormonas de crecimiento, calcitonina, hormona leutinizante, hormona de liberación de la hormona leutinizante e insulina.

49. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 48, donde la hormona de crecimiento es una hormona de crecimiento natural o sintética humana, porcina, bovina u ovina.

50. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 46, donde el transportador incluye sacarosa, cloruro de metal alcalino o ácido sódico deoxicólico o una combinación de dos o más de los mismos.

51. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 50, donde la citada composición que mejora el crecimiento incluye
aproximadamente 1% a 20% por peso de cloruro de metal alcalino;
aproximadamente 0.5% a 5% por peso de lubricante; y
aproximadamente 75% a 97.5% por peso de hormona de crecimiento.

52. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 51, donde la citada composición que mejora el crecimiento incluye
aproximadamente 5% a 15% por peso de cloruro de sodio;
aproximadamente 0.5% a 5% por peso de estearato de magnesio; y
aproximadamente 80% a 94.5% por peso de somatotropina recombinante porcina.

144b
145

53. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una indicación en un animal (incluyendo un humano) requiriendo este tratamiento, cuyo método incluye la implantación al animal de un aparato de implantación de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-tabletas de implante de liberación sostenida;

 cada mini-tableta de implante incluyendo

 una composición farmacéuticamente activa incluyendo

 por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y un transportador del mismo; donde la o cada tableta de implante es del tipo de tableta recubierta o de bastoncillo recubierto;

 cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del antihelmíntico farmacéutico seleccionado; y

 teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

 el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico;

 cada implante siendo de tamaño insuficiente y / o de carga efectivamente útil para suministrar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de un activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.

54. Un método de conformidad con la Reivindicación 53, donde cada mini-tableta de implante incluye además un material de soporte de liberación sostenida, el componente farmacéuticamente activo estando transportado en o dentro del material de soporte de liberación sostenida.

55. Un método de conformidad con la Reivindicación 53, donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o varios seleccionados

147
146

entre el grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de proliferación de hepatocito; factores de adhesión de células; inmunosupresores, enzimas, factores de coagulación de la sangre, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo vacunas y anticuerpos.

56. Un método de conformidad con la Reivindicación 53, donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o varios farmacéuticos lipofílicos seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios, antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, hormonas, adrenocorticoesteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.

57. Un método de conformidad con la Reivindicación 53, donde el animal que se va a tratar se puede seleccionar entre el grupo conformado por carneros, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, bueyes, primates, humanos, aves incluyendo pollos, gansos y pavos, roedores incluyendo ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

148
147

EXTRACTO

Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador para el mismo; donde la o cada tableta de implante sea del tipo de tableta recubierta o del tipo de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU02/00866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. ⁷: A61K 9/58, 9/52, 31/365, 38/18, 38/19, 38/37, 38/43, 39/002, 39/02, 39/12, 39/395, 47/48; A61P 1/04, 7/04, 29/00, 33/10, 35/00, 37/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

RHEER ELECTRONIC DATABASE CONSULTED BELOW

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 practicable, search terms used)

WPAT, DERWENT & keywords: controlled, sustained, release, mini, implant, pellets, capsules, tablets, rod, depot, biodegradable, +mectin,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	EP 0990450 A2 (Ivy Animal Health Inc) 5 April 2000 See whole document	1-54, 63-70
X, Y	US 5028430 A (Sanders et al.) 2 July 1991 See whole document	1-47, 63-70
Y	Remington: The Science and Practice of Pharmacy (book). 1995 by Mack Publishing Company, edited by AR Gossom. See page 1671 column 2 under implants - page 1672 column 1 end of first paragraph.	1-47, 63-70

☒ 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 application or patent 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
16 August 2002

Date of mailing of the international search report

23 AUG 2002

Name and mailing address of the IEA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
E-mail address: pot@ipaustalia.gov.au
Facsimile No. (02) 6283 3929

Authorized officer

G.J. MCNEICE

Telephone No: (02) 6283 2055

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU02/00866

149

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/76538 A1 (Macromed Inc) 18 October 2001 See the whole document	1-47, 53-70
X, Y	WO 99/51201 A1 (Sunscope Developments Limited) 14 October 1999 See the whole document	1-70
X, Y	WO 00/18374 A1 (Eli Lilly and Company) 6 April 2000 See the whole document	1-54, 63-70
X, Y	WO 01/37811 A1 (AKZO NOBEL) 31 May 2001 See whole document	1-70
Y	US 4331652 A (Ludwig et al.) 25 May 1982 See whole document	1-70
X, Y	WO 00/03660 A1 (Skyepharma Inc) 27 January 2000 See whole document	1-70
X, Y	WO 00/13666 A1 (Lee) 16 March 2000 See whole document	1-47, 53-70
X, Y	WO 01/10421 A1 (Boards of the Regents, the University of Texas System) 15 February 2001 See whole document	1-47, 53-70
X, Y	The Merck Index, 12 th edition published (1996) by Merck Research Laboratories Division of MERCK & CO., Inc See entry 1: Abamectin.	48-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU02/00866

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
EP	990450	AU	48737/99	BR	9904379
		ZA	9906060	US	2001049489
US	5028430	AU	15682/88	CA	1336579
		JP	1045318	EP	293632
				NZ	224520
WO	200176558	AU	200151389	US	2002015737
WO	9951201	AU	31769/99		
WO	200018374	AU	62832/99	EP	1117384
				US	2002012675
WO	200137811	AU	200015560		
US	4331652	AU	62165/80	BE	885178
		CH	646055	EP	25696
		GB	2059766	IL	61026
		JP	56046823	NZ	194898
		ZA	8005632	CA	1158552
				FR	2464712
				IT	1141038
				PH	16884
WO	200003660	AU	50030/99	EP	1098610
		US	6277413	US	2001048945
WO	200013666	AU	55326/99		
WO	200110421	US	6158608	WO	9812118
		BR	9711510	EP	934204
		DE	19643487	PL	332211
				AU	46149/97
				CN	1230932
				DE	19641155
END OF ANNEX					

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference MB0320713	
International application No. PCT/AU02/00866	International filing date (day/month/year) 1/07/02 1 July 2002
(Earliest) Priority date (day/month/year) 29/06/01 29 June 2001	
Title of invention Sustained release delivery system	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
SMART DRUG SYSTEMS INC 181 South Broad Street Suite 102 Pawcatuck CT 06379 United States of America	
Telephone No.:	
Facsimile No.:	
Teleprinter No.:	
Applicant's registration No. with the office	
State (that is, country) of nationality: United States	State (that is, country) of residence: United States
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
MARTINOD, Serge, R. 37 Skyline Drive Groton CT 06340-5427 United States of America	
State (that is, country) of nationality: United States	State (that is, country) of residence: United States
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
BRANDON, Malcolm 8 Tennant Court Bulleen, Victoria 3105 Australia	
State (that is, country) of nationality: Australia	State (that is, country) of residence: Australia
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

153
152

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The following person is ☒ agent ☐ common representative and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination. ☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked. ☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Freehills Carter Smith Beadle Level 43 101 Collins Street Melbourne, VIC 3000 AUSTRALIA	Telephone No.: (613) 9288 1577 Facsimile No.: (613) 9288 1567 Teleprinter No.: Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	
Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION	
Statement concerning amendments:* 1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of: ☒ the international application as originally filed the description ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 34 the claims ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement) ☐ as amended under Article 34 the drawings ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 34 2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed. 3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). <i>(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)</i> * Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.	
Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH ☒ which is the language in which the international application was filed. ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search. ☐ which is the language of publication of the international application. ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary application.	
Box No. V ELECTION OF STATES	
The applicant hereby elects all eligible States <i>(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)</i> excluding the following States which the applicant wishes not to elect:	

153

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | |
|--|--------|
| 1. translation of international application : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 : | sheets |
| 5. letter : | sheets |
| 6. other (specify) : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|--|
| 1. ☐ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney:
reference number if any | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


Paul W Jones, Authorised Agent for and on behalf
of the applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--|---|
| 1. Date of actual receipt of DEMAND: | |
| 2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): | |
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5. below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPFA on:

PCT REQUEST

1/4

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:08:18 PM

M80320713

154 /
X

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Australian Patent Office (RO/AU)
0-7	Applicant's or agent's file reference	M80320713
I	Title of invention	SUSTAINED RELEASE DELIVERY SYSTEM
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SMART DRUG SYSTEMS INC
II-5	Address:	181 South Broad Street Suite 102 Pawcatuck, CT 06379 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	n/a
II-9	Facsimile No.	n/a
II-10	e-mail	n/a
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MARTINOD, Serge, R.
III-1-5	Address:	37 Skyline Drive Groton, CT 06340-5427 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BRANDON, Malcolm
III-2-5	Address:	8 Tanami Court Bulleen, Victoria 3105 Australia
III-2-6	State of nationality	AU
III-2-7	State of residence	AU
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE
IV-1-2	Address:	Level 43 101 Collins Street Melbourne, Victoria 3000 Australia
IV-1-3	Telephone No.	(613) 9288 1577
IV-1-4	Facsimile No.	(613) 9288 1567
IV-1-5	e-mail	mail@fcsb.com.au
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

3/4

M80320713

Original (for SUBAMMISSION) - printed on 01.07.2002 03:06:16 PM

V-6	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 18 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	29 June 2001 (29.06.2001)	
VI-1-2	Number	PR6024	
VI-1-3	Country	AU	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Australian Patent Office (ISA/AU)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	28	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	44	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	

156

PCT REQUEST

M80320713

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:08:15 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE
X-1-2	Name of signatory	Paul W Jones
X-1-3	Capacity	Authorised Agent for and on behalf of the applicants

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/AU
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PETITORIO

AS: 92.905

03 112086 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MAQUINARIA: 011/2011 00000000
Fecha (DPB): 2004-12-22 16:43:01
Tramite: 011 401-40111 474 FOS 1001 411 100-51111
Representación: 2004 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL: 29-03-04

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMART DRUG SYSTEMS INC.

Dirección: 181 Sout Broad Street, Suite 102,
Pawcatuck CT 06378, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Serge R. Martinod, Malcolm Brandon

Dirección: 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427, US; 8 Tanami Court, Bulleen, Victoria
3105, Australia

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00868 Fecha 01-07-2002
Publicación Internacional No. WO 03/009833 A1 Fecha 06-02-2003

Título (54): APARATO DE IMPLANTACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/58

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

AU

(32) Fecha

29-06-2001

(31) Número de Solicitud

PR 6024

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

160
159

EXTRACTO

Un aparato de liberación sostenida incluyendo por lo menos una mini-tableta de implante de liberación sostenida;

la o cada mini-tableta de implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador para el mismo; donde la o cada tableta de implante sea del tipo de tableta recubierta o del tipo de bastoncillo recubierto;

la o cada mini-tableta de implante siendo aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo y/o el diámetro de una sola tableta de liberación inmediata, capaz de suministrar el nivel sanguíneo umbral deseado dependiendo del activo farmacéutico seleccionado; y

teniendo una carga efectivamente útil aproximadamente de 30% a 70% por peso de la carga total efectivamente útil equivalente de un tratamiento de liberación inmediata durante un periodo de tiempo equivalente;

el aparato de liberación sostenida produciendo una orden de liberación aproximadamente de cero del activo farmacéutico.

164
 159
 160

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de 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 ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Edwin Naranjo

Fecha: 23-12-2003



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ramiro Castro Duque
Apoderado
Smart Drug Systems Inc

Oficio N° 01321

ASUNTO:	Radicación N°	03 112088
	Solicitud Internacional	PCT/AU2002/00868
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ 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. (Art. 28-k Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 06 FEB. 2004.