



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

03-112102

54. TITULO COMPOSICION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/58

71. SOLICITANTE SMART DRUG SYSTEMS INC

DOMICILIO PAMCATUCK, CT 06379, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D C

OK

PETITORIO

AS: 92.904

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112102 00

RECEIVED: 01/12/2003 00:00:00
FOLIO (NÚM): 0003-12-24 16:48:15
ITEMS: 011 001-001-001 4/4 FOLIO NÚM: 411 000-000-000
Dependencia: DEPO DIVISION DE MARCAS, DISEÑOS INDUSTRIALES

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 Tanarri Court, Bulleen, Victoria
3105, Australia

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00885 Fecha 01-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/002102 A1 Fecha 09-01-2003

Título (54): COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/58, 31/365.38/18

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

AU

(32) Fecha

29-06-2001

(31) Número de Solicitud

PR 6025

9 Comprobante de pago No. 03-81.469

Fecha 22-12-2003

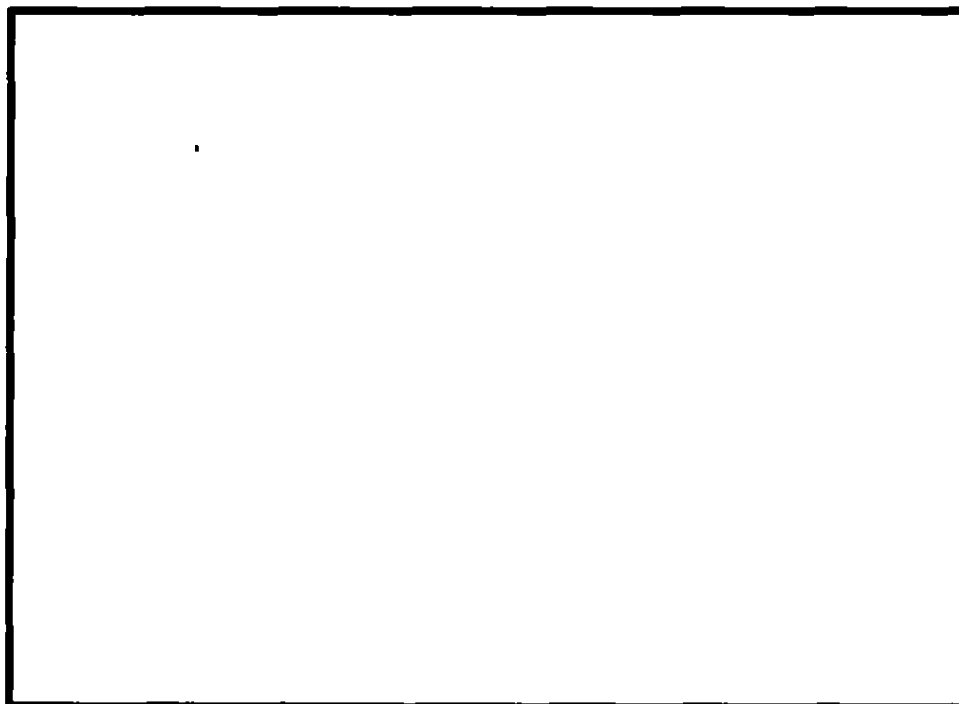
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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 fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otras Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

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

3
SEMPREKINDIA Y CERRA
NACIONAL : 0412102 0000000
Fecha (DDMM): 2003-12-23 16:48:13
Tramite : 011 MEI-001101 1/4 FOLIO NO. 1 411 MEI-001101
Dependencia: 4000 DIVISION DE JUDICIALIZACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 81,469
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1374303	07/11/2003	15,620,000.00

***** CONCEPTO *****

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 Organisation
International Bureau(43) International Publication Date
9 January 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002102 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/00, 9/12, 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: FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE;
Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, Victoria 3000 (AU).

(21) International Application Number: PCT/AU02/00865

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:
PR 6025

29 June 2001 (29.06.2001) AU

(84) Designated States (national): 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, GR, GU, 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) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Russian 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, BJ, 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).

(72) Inventors; and

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

Published:

with international search report

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

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: A sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets; each mini-implant including a sustained release support material; and 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; each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

WO 03/002102 A1

SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

The present invention relates to a sustained release pharmaceutical composition, and in particular a sustained release composition in an implant or pellet form. More specifically, the present invention relates to a sustained release
5 pharmaceutical composition which provides a significant increase in the rate of release of the pharmaceutical agent.

A number of drug delivery systems are known in the prior art.

For example, a controlled drug-release preparation using as a carrier a hydrophobic polymer material, which is non-degradable after administration into
10 the living body. There are two methods of controlling release of a drug from such preparation; one, using an additive such as an albumin (Japanese patent publication (Tokkohei) No. 61958/1995), and another, by forming an outer layer consisting of hydrophobic polymer alone (Japanese patent publication (Tokkohei) No. 187994/1995).

15 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 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 and release rate that are too
20 slow to achieve high blood levels over a sustained time period.

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 (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
25 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 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
5 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.

In a first aspect of the present invention, there is provided a sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or
10 pellets;

each implant including

a sustained release support material; and

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

15 the pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor;

each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for
20 treatment of a selected indication.

Applicants have surprisingly found that the threshold blood level of a pharmaceutical active required to treat a particular, e.g. disease, indication may be achieved utilising a series of mini-implants or pellets which individually are of little or no value in treating the indication.

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

Preferably the plurality of sustained release mini-implants or pellets in combination may provide a blood level of pharmaceutical active at least equal to a

predetermined threshold for an extended period, e.g. of approximately 1 to 24, preferably 1 to 4 weeks for an ivermectin active.

In one embodiment, the plurality of sustained release mini-implants or pellets may be of two or more different sizes such that they provide a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for an extended, though relatively short, time period, e.g. of approximately 1 to 4 weeks, and also provide a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level over a longer time period, e.g. of approximately 4 to 52 weeks.

In a further preferred embodiment, there is provided a sustained release kit including

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

each mini-implant or pellet including

a sustained release support material; and

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;

each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

Preferably the mini implants or pellets are provided in at least two different sizes, as discussed above.

More preferably, the mini -implants or pellets are provided

in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or

near the desired threshold blood level for a second longer time period.

In a further preferred embodiment, each mini-implant includes a pharmaceutical active-containing inner layer; and a water-impermeable outer layer.

- 5 Optionally the sustained release kit further includes a sustained release delivery apparatus. For example, in veterinary applications, an injector instrument for subcutaneous delivery of standard size pellets may be used as the sustained release delivery apparatus.

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

In a further preferred form of the present invention, the plurality of sustained release implants may be provided in a biodegradable sheath. The biodegradable sheath may be formed of a water-soluble material.

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

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

- 20 Each sustained release mini-pellet according to the present invention may be of the covered rod or matrix type. A covered rod-like shape is preferred.

For example each sustained release mini-pellet may be approximately 0.1 to 0.5 times, preferably approximately 0.20 to 0.40 times, the length of a single rod shaped implant, and capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

- 25 For example, in veterinary applications, a typical cattle implant is the product sold under the trade designation "Revalor", and containing as

pharmaceutical actives trembolone acetate and estradiol. This implant has the dimensions 4 mm x 4 mm. The equivalent implant according to the present invention may have dimensions of 4 mm x 2 mm.

In humans, a typical implant is the product sold under the trade designation "Norplant" and containing levonorgestrel as active. The implant has the dimensions 02.4 mm in diameter and 34 mm in length. The equivalent implant according to the present invention may have the dimensions of 2.4 mm x 10 mm.

As discussed above, the mini-pellet or implants may exhibit two or more different sizes. In general, the longer the mini-implant, the longer the maintenance of sustained release, but the lower maximum the blood level of active achieved.

The sustained release delivery apparatus may take the form of a covered rod or dispersed matrix structure. Such a multi mini-pellet system permits the treatment of diseases over an extended period with pharmaceutically active components which have heretofore not been applicable to such diseases 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.

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

For example, in veterinary applications, the pharmaceutically active component ivermectin is a mixture of not less than 90% ivermectin H₂B₁a 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 against arthropods, insects, nematodes, filaroides, platyhelminths and protozoa.

The sustained release support material may take the form of a support matrix or rod, preferably a covered rod structure. The sustained release support material may take the form of an open ended cylindrical rod.

10 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
5 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
10 thereof may be used.

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), hydrophobic polyamino acids such as polyaniline, polyleucine, polyanhydride, poly(glycerol-sebacate)(PGS), Biopol, and
15 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, polytetrafluoroethylene, polyethylenes, polypropylenes, polyurethanes, polyacrylates, polymethacrylates
20 such as polymethylmethacrylates, etc., ethylene-vinyl acetate copolymers, and others.

More preferably a silicone elastomer as described in copending Australian provisional patent application PR7614, to applicants (the entire disclosure of which is incorporated herein by reference), may be used. For example the silicon
25 elastomer may be formed from a methyl-vinyl siloxane polymer including a fumed silica as reinforcing filler.

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
30 the group consisting of:

Acetonemia preparations	Anabolic agents
Anaesthetics	Analgesics
Anti-acid agents	Anti-arthritic 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
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
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	Vitamins

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

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

12

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, 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; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes (eg. asparaginase, superoxide dismutase, tissue 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.

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 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

13

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
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, anti-inflammatory drugs, alkylating agents, and immunosuppressants. Examples of these drugs include adriamycin, bleomycin, mitomycin, fluorouracil, pepiomyoin sulfate, daunorubicin hydrochloride, hydroxyurea, neocarzinostatin, sizofiran, 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 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

X 14

trembolone may be used.

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

5 A lipophilic pharmaceutical may be any lipophilic substance so long as it is, 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. "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
10 Japan 13th Edition (1996): practically insoluble (the amount of more than or 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
15 required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute).

Specific examples of the lipophilic pharmaceutical include, but are not limited to, one or more selected from the group consisting of anti-parasitic agents (e.g. ivermectin, ivermectin, spiramycin), antimicrobials (eg. cefixime, amoxicillin, erythromycin, oxytetracycline, and lincomycin), anti-inflammatory agents (eg.
20 dexamethasone and phenylbutazone), 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),
25 therapeutic agents for diabetes (eg. acetohexamide), and therapeutic agents for osteopathy (eg. estradiol).

Depending on a disease or a 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
30 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 preparation) at the body temperature of an animal or human being to which it is to be administered, and 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 drug by altering the solubility thereof. An amphipathic substance includes, but not limited to, one or more selected from the group consisting of polyethylene glycol or a derivative thereof, polyoxyethylene

17

16

polyoxypropylene glycol or a derivative thereof, fatty acid ester and sodium alkylsulfate of sugars, and more specifically, polyethylene glycol, polyoxy stearate 40, polyoxyethylene[198]polyoxypropylene [87]glycol, polyoxyethylene[105] polyoxypropylene[5]glycol, polyoxyethylene[160] polyoxypropylene[30]glycol, 5 sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium chloride, sodium deoxycholic acid (or sodium deoxycholic acid (DCA)) of which mean molecular weights are more than 1500.

Polyoxyethylene polyoxypropyleneglycol, sucrose, sodium chloride or DCA or a mixture of two or more thereof are preferred.

10 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, 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% 15 by weight, preferably approximately 10% to 20% by weight, based on the total weight of the pharmaceutically active composition.

Each sustained release implant or mini-pellet may include additional carrier or excipients, lubricants, fillers, plasticizers, binding agent, colourants and stabilising agents.

20 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.

25 The sustained release implant according to the present invention may have a rod-like shape, for example it is selected from circular cylinders, prisms, and elliptical cylinders. When the device is administered using an injector-type instrument, a circular cylindrical device is preferred since the injector body and the

X8 17

Injection needle typically have a circular cylindrical shape.

The sustained release implant according to the present invention may be manufactured according to copending Australian provisional patent application PR7614 entitled "Preparation of sustained release pharmaceutical composition", to
5 Applicants, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

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
10 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
15 layers.

The size of the pharmaceutical formulation of the present invention may, e.g. in the case of subcutaneous administration, be relatively small, e.g. 1/4 to 1/10 normal size. For example using an injector-type instrument, the configuration may be circular cylindrical, and the cross-sectional diameter in the case is
20 preferably 0.2 to 15 mm, the axial length being preferably approximately 0.2 to 7.5 mm, preferably approximately 0.5 to 5 mm, more preferably approximately 1 to 4 mm.

Sustained release implants according to the present invention may preferably have a double-layer structure, in order to achieve long-term zero-order
25 release. The double layer structure may include
a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water impermeable outer layer.

The water impermeable outer layer may be formed of a silicone material. More preferably water-impermeable outer layers may be formed from a liquid

coating composition including a liquid siloxane component.

Applicants have surprisingly found that the sustained release mini-implants having a double layer structure exhibit an unexpected release profile. Contrary to expectations, the maximum serum levels vary with the length of implant, not merely the time period over which sustained release is maintained (see Table 9). Whilst we do not wish to be restricted by theory, it is postulated that, particularly for small molecules, release is occurring not only from the open ends of the covered rod implant but also through the water-impermeable outer layer.

Such a release mechanism provides significant freedom in designing both the rate and time of release by simply varying implant length. Thus, for example, implants of varying sizes may be included to deliver a variety of desired treatment regimes.

Where a double-layer structure is used, the pharmaceutical-containing inner layer and the water-impermeable outer layer may be fabricated separately or simultaneously. A circular cylindrical sustained release apparatus with a single centre of gravity in the device cross section may be fabricated, for example, by the following methods:

- (1) Initial fabrication of a rod-shaped inner layer followed by coating the rod with a liquid containing dissolved outer layer material and drying;
- (2) Insertion of a separately fabricated inner layer into a tube fabricated from outer layer material; or
- (3) simultaneous extrusion and molding of the inner and outer layers using a nozzle.

However, the fabrication method is not limited to these examples. When a water-impermeable outer layer cannot be obtained in a single operation, it will then be necessary, for example, to repeat the outer layer fabrication process until water permeation can be prevented. In any case, the resulting composition is subsequently cut into suitable lengths. Successive cutting yields a sustained

release apparatus according to the present invention having both ends open.

Desirably the rod-like implant includes an outer coating layer. 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 approximately 0.05 mm to 3 mm, more preferably 0.05 mm to 0.25 mm, and most preferably 0.05 mm to 0.1 mm.

A pharmaceutical formulation with an open end at one terminal only may be fabricated by dipping one terminal of the pharmaceutical formulation into a solution which dissolves the outer-layer material and drying it, or by covering one terminal end of the pharmaceutical formulation with a cap made from the outer-layer material. In addition, the fabrication may comprise insertion of the inner layer into an outer-layer casing with a closed-end at one terminal, which are separately produced, and also formation of the inner layer in said casing.

In a further aspect of the present invention there is provided 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-implants or pellets;

each mini-implant including

- a sustained release support material; and
- 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;

each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

As stated above, it has been found that the pharmaceutical payload may be

increased by the sustained release delivery apparatus according to the present invention when compared to the prior art. For example, diseases which were heretofore untreatable may now be treated over an extended period of time utilizing the apparatus of the present invention.

5 For example, in animals suffering from parasitic infections such as ticks, the animals may be treated utilizing 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 utilizing a sustained release approach as the required blood
10 concentration threshold could not be achieved utilizing such a mechanism.

Preferably, the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes.

More preferably the mini-implants or pellets are provided

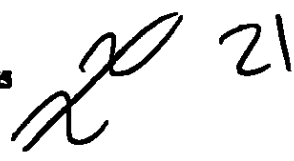
15 in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

20 In a further preferred embodiment each mini-implant includes an inner pharmaceutical active-containing inner layer; and a water-impermeable outer layer.

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

The animals 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, 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 larger animals, e.g. cattle, sheep, pigs, dogs and humans where high dosage levels are required to achieve the prerequisite threshold pharmaceutical active
5 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 following is illustrative only and should not be taken in anyway as a restriction on
: the generality of the invention described above.

10

EXAMPLE 1

A mixture of Ivermectin and carrier material in proportions specified in Table 1 below was produced. The obtained solid was milled and passed through a sieve (212 μ m). A portion of a powder thus obtained and Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 Component A and Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer
15 Q7-4750 component B were mixed to give a drug dispersion component. Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 Component A and Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 Component B were mixed to give a coating layer component. Thus obtained drug dispersion component and coating layer component were molded by extruding from a double extruder which enables
20 them to be molded by extruding so that the drug dispersion is concentrically coated with the coating layer, and was allowed to stand at room temperature to cure, which was cut to obtain the cylindrical preparation 1 (the length of the preparation is 500 mm, the diameter of the preparation is 3 or 4 mm).

TABLE 1

Sample No	Type	Diameter (mm)	Powder (%)	Composition/Powder (%)				Ivermectin (IVM) Content (mg/mm)	Total length (mm)
				IVM	PEPPG	DCA	SUC		
1	CR	3	50	85	15	-	-	2.45	500
2	CR	3	50	70	30	-	-	1.99	500
3	CR	4	50	85	15	-	-	4.26	500
4	CR	3	40	80	-	13	7	1.89	500
5	CR	3	50	80	-	13	7	2.43	500
6	CR	3	50	75	-	25	-	2.13	500
7	CR	3	50	75	-	-	25	2.23	500
8	M	3	50	75	-	25	-	3.15	500
9	CR	3	30	50	-	33	17	1.06	500

Abbreviations

- 5 CR = covered rod
M = matrix
IVM = ivermectin
PEPPG = polyoxyethylene polyoxypropylene glycol
DCA = sodium deoxycholic acid
SUC = sucrose

- 10 The cylindrical preparation 1 is then cut into various lengths as shown in Tables 2 to 5A to provide the sustained release mini-pellets according to the present invention.

Examination 1

- 15 Preparation 1 was subcutaneously administered to various animals including dogs, sheep and cattle, whole blood was collected from the animal via the jugular vein and in the case of rats under anaesthesia with ether at the day of determination, and then, the concentration of ivermectin in the plasma was determined by high performance liquid chromatography.

Handwritten signature

TABLE 2A CATTLE

Implant	Type	Powder %	Composition				4 cm dose	Treatment A – 8 cm				Treatment B – 4 cm			
			IVM	PEPPG	DCA	SUC		4 cm 2x4 cm	1 cm 2x4x1 cm	0.4 cm 2x10x0.4 cm	0.2 cm 2x20x0.2 cm	4 cm 1x4 cm	1 cm 4x1 cm	0.4 cm 1x10x0.4 cm	0.2 cm 1x20x0.2 cm
JN-96Ab	CR	50	85	15			98	1	2	3	4	5	6	7	8
JN-96Bb	CR	50	70	30			80	9	10	11	12	13	14	15	16
JN-97Db	CR	50	85	15			170	17	18	19	20	21	22	23	24
JN-98Ea	CR	40	80		13	7	78	25	26	27	28	29	30	31	32
JN-98Eb	CR	50	80		13	7	97	33	34	35	36	37	38	39	40
JN-98Hb	CR	50	75		25		85	41	42	43	44	45	46	47	48
JN-98Ib	CR	50	75			25	89	49	50	51	52	53	54	55	56
JN-98Kb	M	50	75		25		126	57	58	59	60	61	62	63	64
JN-080-M	CR	30	50		33	17	42	65	66	67	68	69	70	71	72
Placebo							0	73	74	75	76	77	78	79	80

TABLE 2B - CATTLE

Treatment number	Implant	Ivermectin (ng/ml)								
		Weeks								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
1	JN-098-Ab	7.3	5.4	3.3	3.6			0.81		
2		5.4	2.1		2.9			0.68		
3		6.9	6.9	5.5	6.2			1.1		
4		4.8	7.0	5.7	6.0			1.2		
5		1.5	1.9	2.1	1.8			0.46		
6		2.6	2.9	4.0	3.5			0.51		
7		3.8	4.2	2.8	3.5			0.5		
8		4.4	5.2	5.8	3.8			0.73		
9	JN-098-Bb	2.9	2.9	ND	ND			ND		
10		3.1	5.3	4.3	1.6			1.1		
11		8.4	11.0	8.3	3.8			1.5		
12		13	13.0	10.0	7.6			1.3		
13		4.6	4.1	2.8	1.3			0.54		
14		5.9	5.1	3.3	1.5			0.71		
15		8.6	8.6	6.4	2.6			0.66		
16		3.1	6.1	4.6	2.1			0.79		
17	JN-098-Db	8.0	8.2	4.5	3.7			1.2		
18		12.0	10.0	6.3	5.6			1.2		
19		13.0	19.0	24	17			2.6		
20		13.9	18.0	10	8.8			3.0		
21		4.5	3.8	2.5	3.1			0.47		
22		4.3	4.3	2.8	2.5			0.57		
23		5.4	9.0	5.0	4.6			0.8		
24		16.0	15.0	10.0	8.0			0.65		
25	JN-098-Ea	5.0	4.8	1.7	2.0			1.2		
26		7.6	5.2	3.6	2.6			1.0		
27		5.5	7.1	4.0	4.1			0.82		
28		11.0	13.0	7.4	5.9			1.4		
29		3.2	2.6	2.1	2.1			1.9		

Table 2B continued

Treatment number	Implant	Ivermectin (ng/ml)								
		Weeks								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
30		2.5	2.1	1.7	1.4			0.5		
31		4.4	4.9	2.8	3.1			0.51		
32		4.5	5.2	3.1	3.0			0.44		
33	JN-098-Eb	5.4	4.6	3.3	3.1			0.92		
34		9.1	10	5.3	5.2			1.3		
35		4.4	4.3	6.3	6.5			0.98		
36		4.4	6.4	6.5	7.4			2.1		
37			2.4	2.0	2.3			0.41		
38		2.3	2.5	1.3	1.7			0.9		
39		4.5	5.6	2.4	2.3			0.39		
40		3.2	5.6	4.9	3.8			0.58		
41	JN-098-Hb	3.3	4.3	5.5	5.0			0.87		
42		7.8	7.8	6.2	5.3			1.7		
43		4.3	4.7	3.9	2.6			0.7		
44		5.0	11.0	12.0	6.8			1.4		
45		1.8	2.4	1.5	1.5			0.46		
46		8.7	4.3	2.8	2.1			0.79		
47		3.5	6.4	4.9	4.2			0.74		
48		4.4	4.3	3.9	3.1			0.74		
49	JN-098-Ib	3.3	2.9	1.8	0.88			0.49		
50			2.3	2.1	1.6			0.72		
51		3.3	5.2	4.6	4.0			0.66		
52		4.3	3.7	0.31	ND			ND		
53		1.5	1.5	1.2	0.90			0.25		
54		2.3	2.6	1.7	1.1			0.36		
55		2.3	2.2	2.0	1.5			3.6		
56		3.8	3.5	3.6	2.4			0.63		
57	JN-098-Kb	2.3	1.3	ND	ND			ND		
58		ND	2.1	3.2	1.4			ND		

Table 2B continued

Treatment number	Implant	Ivermectin (ng/ml)								
		Weeks								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
59		3.8	4.4	1.5	0.49			ND		
60		9.0	5.5	0.62	ND			ND		
61		17.0	13.0	6.2	3.4			1.0		
62		2.2	3.0	3.0	2.9			0.63		
63		3.2	6.9	4.7	2.1			0.66		
64		2.1	3.1	4.4	2.4			1.2		
65	JN-080-M	3.3	2.9	2.8	2.1			0.76		
66		4.6	4.8	6.1	3.6			0.76		
67		8.8	9.0	6.4	5.4			1.3		
68		5.5	5.1	6.4	5.0			0.84		
69		2.5	2.0	1.7	1.6			0.38		
70		2.7	2.3	3.5	1.6			0.75		
71		2.0	2.9	1.8	2.5			0.29		
72		2.9	1.7	2.6	2.4			0.58		
73	Control	ND	ND	ND	ND			ND		
74		ND	ND	ND	ND			ND		
75		ND	ND	ND	ND			-		
76		5.3	ND	ND	ND			ND		
77		ND	ND	ND				ND		
78		ND	ND	ND				ND		
79		ND	ND	ND				ND		
80		ND	ND	ND				ND		

TABLE 3A SHEEP

Implant	Type	Powder %	Composition				4 cm dose	Treatment – 4 cm		
			Diameter	MM	DCA	SUC		4 x 1 cm	4x2x0.5 cm	4x4x0.25 cm
JN-085A	CR	30	2 mm	100			37.6	1	2	3
JN-085B	CR	30	2 mm	75		25	28.4	4	5	6
JN-085G	CR	30	2 mm	50	50		18.8	7	8	9
JN-085F	CR	30	2 mm	25	25		28.4	10	11	12
JN-080-M	CR	30	3 mm	50	33	17	42.0	13	14	15



TABLE 3B - SHEEP

	Ivermectin (ng/ml)					
	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6
JN-095A 1 cm	0	ND	0.61	0.55	0.38	0.21
JN-095A 0.5 cm	0	1	1	0.78	0.57	0.38
JN-095A 0.25 cm	0	ND	0.78	0.65	0.56	0.4
JN-095B 1 cm	0	ND	0.78	0.54	0.38	0.25
JN-095B 0.5 cm	0	1.5	1.3	1.1	0.79	0.40
JN-095B 0.25 cm	0	2.1	1.5	1.1	0.69	0.51
JN-095G 1 cm	0	ND	0.75	0.53	0.48	0.34
JN-095G 0.5 cm	0	1.8	1.6	1.5	1.1	0.75
JN-095G 0.25 cm	0	2.9	2.6	1.7	1.1	0.62
JN-095F 1 cm	0	1.5	1.4	1.2	0.94	0.64
JN-095F 0.5 cm	0	ND	0.71	0.67	0.39	0.32
JN-095F 0.25 cm	0	1.6	1.1	1	0.66	0.54
JN-080M 1 cm	0	ND	ND	ND	ND	ND
JN-080M 0.5 cm	0	2.3	2.5	1.9	0.93	0.28
JN-080M 0.25 cm	0	4.5	3.7	2.6	1.4	0.81

TABLE 4A DOG

Implant	Type	Powder %	Composition			1.2 cm dose	Treatment A - 2.4 cm				Treatment B - 1.2 cm			
			IVM	DCA	SUC		1.2 cm + 1.2 cm	1.2 cm + 2x0.6 cm	1.2 cm + 3x0.4 cm	1.2 cm + 6x0.2 cm	1.2 cm	2x0.6 cm	3x0.4 cm	6x0.2 cm
JN-090B	CR	30	90		10	5.16	1	2	3	4	5	6	7	8
JN-090E	CR	30	90	6.5	3.5	5.28	9	10	11	12	13	14	15	16
JN-090D	CR	30	80		20	4.56	17	18	19	20	21	22	23	24
JN-090F	CR	30	80	13	7	4.68	25	26	27	28	29	30	31	32



TABLE 4B DOG

Implant	Total Length	Length Combinations	Treat No	Ivermectin (ng/ml)							
				Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
JN-090-B	2.4	1.2x2	1	2.9	3.9	2.6	2.0		1.2		
JN-090-B	2.4	1.2x1 0.6x2	2	4.5	4.8	3.9	2.6		1.5		
JN-090-B	2.4	1.2x1 0.4x3	3	4.9	4.8	3.1	1.8		0.98		
JN-090-B	2.4	1.2x1 0.2x6	4	8.0	7.1	4.1	3.1		1.4		
JN-090-B	1.2	1.2x1	5	2.2	2.1	1.1	1.0		0.34		
JN-090-B	1.2	0.6x2	6	2.0	1.8	1.1	0.84		0.26		
JN-090-B	1.2	0.4x3	7	4.0	3.0	1.5	0.66		0.4		
JN-090-B	1.2	0.2x6	8	2.1	1.6	1.1	0.46		0.3		
JN-090-E	2.4	1.2x2	9	6.1	7.3	6.0	4.7		3.3		
JN-090-E	2.4	1.2x1 0.6x2	10	3.9	4.4	5.4	4.8		5.3		
JN-090-E	2.4	1.2x1 0.4x3	11	5.7	6.2	5.1	4.2		2.8		
JN-090-E	2.4	1.2x1 0.2x6	12	8.7	7.4	5.0	4.6		2.4		
JN-090-E	1.2	1.2x1	13	1.7	2.2	1.8	1.3		1.7		
JN-090-E	1.2	0.6x2	14	2.6	2.9	1.7	2.0		2.2		
JN-090-E	1.2	0.4x3	15	1.9	1.8	1.2	1.2		0.91		
JN-090-E	1.2	0.2x6	16	3.9	2.7	2.4	2.3		1.6		
JN-090-D	2.4	1.2x2	17	4.3	5.9	3.6	1.7		1.0		

TABLE 4B continued

Implant	Total Length	Length Combinations	Treat No	Ivermectin (ng/ml)							
				Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
JN-080-D	2.4	1.2x1 0.6x2	18	5.6	5.4	5.4	3.7		1.7		
JN-080-D	2.4	1.2x1 0.4x3	19	6.2	6.8	4.5	3.0		1.0		
JN-080-D	2.4	1.2x1 0.2x6	20	11	7.1	4.3	3.0		0.88		
JN-080-D	1.2	1.2x1	21	NT	2.1	1.7	1.5		0.48		
JN-080-D	1.2	0.6x2	22	2.8	2.3	1.8	1.0		0.37		
JN-080-D	1.2	0.4x3	23	2.9	2.2	1.4	1.3		0.65		
JN-080-D	1.2	0.2x6	24	4.0	4.0	2.5	1.8		0.44		
JN-080-F	2.4	1.2x2	25	3.2	4.4	3.8	4.0		2.9		
JN-080-F	2.4	1.2x1 0.6x2	26	NS	6.3	5.6	5.8		4.9		
JN-080-F	2.4	1.2x1 0.4x3	27	6.1	6.2	7.0	4.9		3.0		
JN-080-F	2.4	1.2x1 0.2x6	28	9.9	11.0	NS	5.8		Died		
JN-080-F	1.2	1.2x1	29	NS	3.5	2.6	2.3		0.94		
JN-080-F	1.2	0.6x2	30	1.5	2.1	2.0	1.2		1.1		
JN-080-F	1.2	0.4x3	31	3.1	3.8	3.4	3.0		1.4		
JN-080-F	1.2	0.2x6	32	5.8	6.2	4.4	3.9		2.8		

WFO 03/002102

27

PC17AUD020665



TABLE 5A DOG

Data at Week 1 Dog (serum concentration ng/ml)							Treatment A - 2.4 cm				Treatment B 1.2 cm			
Implant	Type	Powder %	Composition			1.2 cm dose	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	1.2 cm	2x0.6 cm	3x0.4 cm	6 x 0.2 cm
			IVM	DCA	SUC		+ 1.2 cm	+ 2x0.6 cm	+ 3x0.4 cm	+ 6x0.2 cm				
1	CR	30	80		10	5.18	2.9	4.5	4.9	8.0	2.2	2.0	4.0	2.1
2	CR	30	80	6.5	3.5	5.28	6.1	3.8	6.7	8.7	1.7	2.6	1.8	3.9
3	CR	30	80		20	4.98	4.3	5.6	6.2	11	NT	2.6	2.9	4.0
4	CR	30	80	13	7	4.68	3.2	NS	27	28	28	30	31	32

Abbreviations

- CR = covered rod
- M = matrix
- IVM = ivermectin
- PEPPG = polyoxyethylene polyoxypropylene glycol
- DCA = sodium deoxycholate acid
- SUC = sucrose
- NT = not tested
- NS = no sample

32

31 33

EXAMPLE 2

Rat experiment

Experimental protocol

5 Rats (Sprague Dawley) were allocated to 7 groups and implanted with implants of different lengths that corresponded to a final dose of ivermectin between 2 and 20 mg/kg (1 to 10 mg per rat). A single rat from each group was sacrificed at various time points, and a serum sample collected.

Starting ivermectin content of implants of varying lengths are set out in Table 6 with formulation details in Table 7.

10

TABLE 6

Starting ivermectin (mg) of implants cut to various lengths

Implant length	JN-090-E
0.2 cm	0.88
0.4 cm	1.76
0.6 cm	2.64
0.8 cm	3.52
1.0 cm	4.40
1.5 cm	6.60
2.0 cm	8.80

TABLE 7

Implant formulation tested

Implant number	Type of Implant	Composition / Powder %			Diameter	Ivermectin (IVM) content (mg/mm)
		IVM	DOC	SUC		
JN-090-E	CR	90	6.5	3.5	1.5 mm	0.44

15

37 34

The results achieved are set out in Tables 8 and 9.

TABLE 8

Group weights and ivermectin dosage (mg/kg)

JN-090-E	Weight (g)	Dose (mg/kg)
0.2 cm	426 + 11	2.1 + 0.1
0.4 cm	411 + 44	4.8 + 0.5
0.6 cm	411 + 19	6.4 + 0.2
0.8 cm	417 + 20	8.5 + 0.4
1.0 cm	398 + 20	11.1 + 0.6
1.5 cm	379 + 21	17.4 + 0.9
2.0 cm	399 + 34	22.2 + 1.8

5

TABLE 9

Serum ivermectin levels (µg/ml)

JN-090-E	Maximum IVM serum level (µg/ml)	Number of implants to be 2 cm	Projected serum level of 2 cm implant (µg/ml)	Period (weeks) maximum serum level maintained
0.2 cm	3.2	10	32	1
0.4 cm	6.7	5	33.5	1
0.6 cm	5.8	3.3	19	2
0.8 cm	7.1	2.5	17.8	3
1.0 cm	8.4	2	16.8	4
1.5 cm	8.8	1.3	11.2	22
2. cm	11.0	1.0	11.0	24

Conclusions

- 1 The use of implants, the subject of the present invention (the division of a single larger implant into multiple small implants) results in a higher serum

10

35

level of ivermectin over a shorter time frame (see Table 9).

- 2 The use of a larger implant (e.g. 1.5 or 2 cm) results in a higher serum level
being maintained over a longer time frame, however the peak serum level is
only "1/3" of that achieved if the same large implant is divided into multiple
5 small implants (e.g. 0.2 cm or 0.4 cm).
- 3 The results of Table 9 clearly show
- (a) that the use of implants the subject of the present invention results in
more rapid release of IVM from the smaller implants
- (b) that all the implants release ivermectin from the ends of the covered
10 rods and from the sides of the covered rods (hence the higher serum
levels achieved as the implants increase in length). This means that
IVM can diffuse through the walls of the covered rod despite the
presence of an aqueous impervious layer of silicon.

15 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.

20 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 may
be used interchangeably and should not be taken as excluding the presence of
other elements or features.

CLAIMS

1. A sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;
each mini-implant including
5 a sustained release support material; and
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
10 a carrier therefor;
each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each
15 mini-implant is of the uncovered or covered rod, or matrix type.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein each mini-implant includes
a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer.
- 20 4. A sustained release apparatus according to Claim 3, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.
5. A sustained release apparatus according to Claim 4, wherein the water-impermeable coating is formed from a liquid coating composition including a
25 liquid siloxane component.
6. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini-implant is approximately 0.1 to 0.5 times the length of a single rod shaped implant, and capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

7. A sustained release apparatus according to Claim 6, wherein each mini-implant is approximately 0.20 to 0.5 times the length and/or diameter of a single rod shaped implant, and capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

5 8. A sustained release apparatus according to Claim 7, wherein the sustained release mini-implant is of generally circular cylindrical configuration with a cross-sectional diameter of approximately 0.2 to 15 mm and an axial length of approximately 0.2 to 7.5 mm.

9. A sustained release apparatus according to Claim 8, wherein the
10 axial length of the mini-implant is approximately 0.5 to 5 mm.

10. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes.

11. A sustained release apparatus according to Claim 10, wherein mini-implants or pellets are provided

15 in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

20 12. A sustained release apparatus according to Claim 11, wherein the first time period is of approximately 1 to 4 weeks and the second time period is of approximately 4 to 52 weeks.

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

25 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 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
5 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
10 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.

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

20 16. 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, BCG, Chlamydia, Cholera, Circovirus, Classical swine fever, Coronavirus, Diphtheria-Tetanus, Distemper virus, DTaP, DTP, E coli, Elmeria (coccidia),
25 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
30 (OPV), Pseudorabies, Rabies, Respiratory syncytial virus, Rotavirus, Rubella, Salmonella, Tetanus, Typhoid, Varicella and Yellow Fever.

17. A sustained release apparatus according to Claim 14, wherein the pharmaceutically active component includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitic agents, 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.

18. A sustained release apparatus according to Claim 17 wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasitic agent which is a macrocyclic lactone, or insect growth regulator, or mixtures thereof.

19. A sustained release apparatus according to Claim 18 wherein the macrocyclic lactone component includes ivermectin.

20. 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.

21. A sustained release apparatus according to Claim 20, 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 human being to which it is to be administered.

22. A sustained release apparatus according to Claim 21, 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.

23. A sustained release apparatus according to Claim 22, wherein the pharmaceutical carrier is a sugar or mineral salt or mixture thereof.

24. A sustained release apparatus according to Claim 23, 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

44 90

40, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium chloride and sodium desoxycholic acid.

25. A sustained release apparatus according to Claim 24, wherein the carrier includes polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose, sodium chloride, or sodium desoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.

26. A sustained release apparatus according to Claim 20, wherein the pharmaceutical carrier constitutes from approximately 10 to 30% by weight, based on the total weight of the pharmaceutically active composition.

27. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the sustained release support material takes the form of a support matrix, tablet or rod.

28. A sustained release apparatus according to Claim 27, wherein the sustained release support material has a coated rod structure.

29. A sustained release apparatus according to Claim 27, wherein the sustained release support material is formed from a biocompatible material selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones, ethylene-vinyl acetate copolymers, poly(glycerol-sebacate) and polyvinyl alcohols.

30. A sustained release apparatus according to Claim 27, wherein the sustained release support material includes a silicone material.

31. A sustained release apparatus according to Claim 30, wherein the silicone material is formed from a methyl-vinyl siloxane polymer including a fumed silica as reinforcing filler.

32. A sustained release kit including a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for delivery in a single treatment, each mini-implant including a pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor; and
a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material;
each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide
5 a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.

33. A sustained release kit according to Claim 32, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes.

34. A sustained release kit according to Claim 33, wherein the mini-implants or pellets are provided
10

in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or
15 near the desired threshold blood level for a second longer time period.

35. A sustained release kit according to Claim 32, wherein each mini-implant includes

a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer.

36. A sustained release kit according to Claim 32, wherein the multiple sustained release mini-implants are packaged in a biodegradable sheath.
20

37. A sustained release kit according to Claim 36, wherein the biodegradable sheath is formed of a water soluble substance.

38. A sustained release kit according to Claim 32, further including a
25 delivery apparatus.

39. A sustained release kit according to Claim 38, wherein the delivery apparatus includes an injector instrument for subcutaneous or intramuscular delivery of implants.

43 42

40. A sustained release kit according to Claim 32, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitic agents, 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.

41. A sustained release kit according to Claim 32, 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, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

42. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a disease condition 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-implants or pellets;

each mini-implant including

a pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor; and

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

each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected disease indication.

43. A method according to Claim 42, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes.

44. A method according to Claim 43, wherein the mini-implants or pellets are provided

In a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or
5 near the desired threshold blood level for a second longer time period.

45. A method according to Claim 42, wherein each mini-implant includes an inner pharmaceutical active-containing inner layer, and a water-impermeable outer layer.

46. A method according to Claim 45, wherein each mini-implant takes
10 the form of an extruded rod bearing a silicone coating thereover.

47. A method according to Claim 46, wherein each mini-implant is approximately 0.1 to 0.50 times the length and/or diameter of a single rod shaped implant, and capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

15 48. A method according to Claim 42, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitic agents, antimicrobials, anti-inflammatory agents, hormones, adrenocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory agents, therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and
20 therapeutic agents for osteopathy.

49. A method according to Claim 42, 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;
25 immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

50. A method according to Claim 42, wherein the animal to be treated is selected from the group consisting of sheep, cattle, goats, horses, camels, pigs,

45 44

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.

51. A method according to Claim 50, wherein the animal to be treated is
5 selected from cattle, sheep, pigs, dogs and humans.

(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**

9 de enero de 2003 (09.01.2003)

PCT**(10) Número de Publicación Internacional****WO 03/002102 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/AU02/00865**(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]; Skylaine 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:** COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA**(57) Extracto:** Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida; y cada mini-implante contiene un material de soporte para una liberación sostenida; y una composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte para una liberación sostenida; la composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y un medio de transporte del mismo; el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

La presente invención hace referencia a una composición farmacéutica de liberación sostenida, y en particular a una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de implante o comprimido. Más específicamente, la presente invención hace referencia a una composición farmacéutica de liberación sostenida que aumenta significativamente la proporción de liberación del agente farmacéutico.

En el arte previo se conoce una pluralidad de sistemas de administración de fármacos.

Por ejemplo, una preparación con una liberación controlada del fármaco empleando como medio de transporte un material polímero hidrófobo, el cual no es degradable después de su administración en un cuerpo vivo. Existen dos métodos para controlar la liberación de un fármaco a partir de una preparación de este tipo: uno utiliza un aditivo como la albúmina (publicación de patente japonesa (Tokkohei) No. 61969/1995) y otro por medio de la formación de una capa externa conformada por un polímero hidrófobo solo (publicación de patente japonesa (Tokkohei) No. 187994/1995).

Sin embargo, cuando la indicación de una enfermedad requiere alcanzar un nivel de plasma sanguíneo umbral alto y / o requiere el suministro de múltiples productos farmacéuticos y / o requiere una liberación sostenida durante un extenso periodo de tiempo en niveles altos, los sistemas de suministro de fármacos conocidos en el arte previo por lo general exhiben una capacidad de transporte limitada del fármaco y una proporción de liberación demasiado lenta para alcanzar unos buenos niveles en sangre durante un periodo de tiempo sostenido.

48 47

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.

En un primer aspecto de la presente invención, se suministra un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

cada implante 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

44
98

un medio de transporte del mismo;

cada implante será de tamaño insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación.

Con sorpresa los solicitantes encontraron que el nivel sanguíneo umbral de un activo farmacéutico requerido para tratar una indicación en particular, por ejemplo una enfermedad, se puede alcanzar empleando una serie de mini-implantes o comprimidos que en forma individual prácticamente tienen muy poco o ningún valor en el tratamiento de la indicación.

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

Preferiblemente la pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida combinados puede proveer un nivel sanguíneo del activo farmacéutico por lo menos igual a un umbral determinado de antemano durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo aproximadamente de 1 a 24, preferiblemente de 1 a 4 semanas para un activo de Ivermectina.

En una incorporación, la pluralidad de los mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida puede ser de dos o más tamaños diferentes, de manera que suministren un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de entre 1.25 y 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado por un periodo de tiempo extendido, aunque relativamente corto, por ejemplo aproximadamente de entre 1 a 4 semanas, y también suministra un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo aproximadamente de entre 4 a 52 semanas.

50 49

En otra incorporación preferida, se suministra un estuche de liberación sostenida incluyendo

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

cada mini-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

un medio de transporte del mismo;

el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación.

Preferiblemente los mini-implantes o comprimidos se suministran por lo menos en dos tamaños diferentes como se describió arriba.

Más preferiblemente, los mini-implantes o comprimidos se suministran en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

En otra incorporación preferida, cada mini-implante incluye una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y una capa externa impermeable al agua.

3750

Opcionalmente, además el estuche de liberación sostenida incluye un aparato de implantación para la liberación sostenida. Por ejemplo en las aplicaciones en veterinaria, se puede emplear un instrumento inyector para administrar unos comprimidos de tamaño estándar en forma subcutánea como el aparato de implantación para la liberación sostenida.

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

En otra forma preferida de la presente invención, la pluralidad de implantes de liberación sostenida se puede proveer 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.

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

De conformidad con la presente invención, cada mini-comprimido de liberación sostenida puede ser del tipo de bastoncillo recubierto o de tipo matriz. Se prefiere la forma de tipo bastoncillo recubierto.

Por ejemplo, cada mini-comprimido de liberación sostenida puede ser aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces, preferiblemente aproximadamente de 0.20 a 0.40 veces, la longitud de un implante con la forma de un solo

30 51

bastoncillo y estar en capacidad de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.

Por ejemplo en las aplicaciones veterinarias, el producto vendido bajo el nombre comercial de "Revalor", cuyos activos farmacéuticos son el acetato de trembolona y el estradiol, es un implante típico para el ganado. Las dimensiones de este implante son de 4 mm x 4 mm. Las dimensiones del implante equivalente, de conformidad con la presente invención, pueden ser de 4 mm x 2 mm.

En los humanos, un implante típico es el producto vendido bajo el nombre comercial de "Norplant" cuyo activo es el levonorgestrel. El implante tiene unas dimensiones de 02.4 mm de diámetro y 34 mm de largo. Las dimensiones del implante equivalente, de conformidad con la presente invención son de 2.4 mm x 10 mm.

Como se discutió más arriba, el mini-comprimido o los implantes pueden ser de dos o más tamaños diferentes. Por lo general, mientras más largo sea el mini-implante, se conserva el mantenimiento de la liberación sostenida por más tiempo, pero se obtiene el nivel sanguíneo máximo más bajo del activo.

El aparato de implantación para la liberación sostenida puede tener la forma de un bastoncillo recubierto o la estructura dispersa de una matriz. El citado sistema de múltiples mini-comprimidos permite el tratamiento de enfermedades durante prolongados periodos de tiempo con componentes farmacéuticamente activos, los cuales no se han aplicado hasta ahora para estas enfermedades puesto que no había sido posible alcanzar el nivel de plasma sanguíneo umbral requerido de los niveles de plasma sanguíneo para que fueran eficaces y preservaran esos niveles sanguíneos durante un prolongado periodo de tiempo.

52

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

Por ejemplo en las aplicaciones veterinarias, el componente farmacéuticamente activo Ivermectina es una combinación de no menos del 90% de Ivermectina H2B1a y no más de 5% de Ivermectina H2B1b 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.

El material de soporte de liberación sostenida puede tomar la forma de una matriz o de un bastoncillo de soporte, preferiblemente una estructura de bastoncillo recubierto. El material de soporte de liberación sostenida puede tomar la forma de un bastoncillo cilíndrico cuyos extremos se encuentran abiertos.

El material de soporte de liberación sostenida puede formarse 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.

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) poli(ácido láctico - ácido glicólico), 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.

Más preferiblemente se puede emplear un elástomero de silicona como se describe en la Solicitud Australiana de Patente Provisional Copendiente PR7614, a los solicitantes (donde todo lo que se divulga en ella se incorpora a la presente por referencia). Por ejemplo el elástomero de silicona puede estar formado por un polímero metilo-vinilo siloxano incluyendo un vapor de sílice como un agente de llenado de refuerzo.

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

54

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 coccidiocidaes	
Agentes de contraste	Farmacéuticos del sistema nervioso central
Diuréticos	
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 el aparato de implantación para la liberación

JP 55

sostenida incluyen fármacos tales como peptidas, polipeptidas, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos.

La presente invención es particularmente apropiada para los farmacéuticos 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 farmacéuticos se pueden aplicar a indicaciones de enfermedades que hasta ahora no se podían tratar durante un periodo de tiempo prolongado. Los farmacéuticos se pueden ejemplificar por, pero no se limitan a uno o varios de los seleccionados entre el grupo conformado por citocinas (por ejemplo interferonas e interleuquinas), factores hematopoyéticos (por ejemplo factores de estimulación de colonias y eritropoietina), hormonas (por ejemplo la hormona de crecimiento, 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 morfogenética)), y anticuerpos.

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:

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

78/57

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 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 fármaco 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. "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

3458

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 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 uno o varios seleccionados entre el grupo conformado por agentes antiparasitarios (por ejemplo avermectina, Ivermectina, espiromicina), antimicrobianos (por ejemplo ceftiofur, 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 esteroideos (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.

6059

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

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 uno o varios del grupo conformado por 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[196]polioxipropilen

60

[67]glicol, polioxietilen[105] polioxipropilen[5]glicol, polioxietilen[160] polioxipropilen[30]glicol, ésteres sacarosas de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico, cloruro de sodio, ácido sódico desoxicólico (o ácido sódico deoxicólico (DCA)) cuyos pesos moleculares en promedio son superiores a 1500.

Se prefieren polioxietilen polioxipropilenglicol, sacarosa, cloruro de sodio o DCA o una combinación de dos o más de los mismos.

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 1% a 30% por peso, preferiblemente aproximadamente de 10% a 20% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.

Cada implante o mini-comprimido de liberación sostenida puede incluir un transportador adicional o excipientes, lubricantes, sustancias de llenado, plasticizadores, agentes aglomerantes, colorantes 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.

62 61

De conformidad con la presente invención, el implante de liberación sostenida puede tener una forma de bastoncillo, por ejemplo se selecciona entre cilindros circulares, prismas y cilindros en forma de elipse. Cuando se implanta el dispositivo por medio de un instrumento de tipo inyector, se prefiere un dispositivo circular cilíndrico puesto que típicamente el cuerpo del inyector y de la aguja de inyección tiene forma cilíndrica.

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.

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.

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 1/4 a 1/10 en 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 de 0.2 a 15 mm, la longitud axial siendo preferiblemente aproximadamente de 0.2 a 7.5 mm, preferiblemente aproximadamente de 0,5 a 5 mm, más preferiblemente aproximadamente de 1 a 4 mm.

De acuerdo con la presente invención, los implantes de liberación sostenida pueden preferiblemente tener una estructura de dos capas, con el

b3

fin de alcanzar una orden de liberación cero de largo plazo. La estructura doble puede incluir

- una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
- una capa externa impermeable para el agua.

La capa externa impermeable para el agua puede estar formada por un material de silicona. Más preferiblemente las capas externas impermeables para el agua pueden estar formadas por una composición de recubrimiento líquido incluyendo un componente solaxano líquido.

Con sorpresa los solicitantes encontraron que los mini-implantes de liberación sostenida con una estructura de dos capas muestran un perfil de liberación inesperado. Contrariamente a las expectativas, los niveles máximos del suero varían según la longitud del implante y no solamente con el periodo de tiempo durante el cual se mantiene la liberación sostenida (Consultar la Tabla 9). Aunque no nos queremos ver restringidos por la teoría, se postula que, particularmente para las moléculas pequeñas, la liberación ocurre no solamente desde los extremos abiertos del bastoncillo recubierto del implante sino también a través de la capa externa impermeable para el agua.

El referido mecanismo de liberación permite una libertad significativa en el diseño tanto de la proporción como del tiempo de liberación simplemente variando el tamaño del implante. Así, por ejemplo, se pueden incluir implantes de diversos tamaños para administrar una variedad de regímenes de tratamientos deseados.

Cuando se emplea una estructura de doble capa, el farmacéutico de la primera capa y la capa externa impermeable para el agua se pueden fabricar en forma separada o simultánea. Por ejemplo se puede fabricar un aparato circular cilíndrico de liberación sostenida con un sólo centro de gravedad en la sección transversa del dispositivo con los siguientes métodos:

63
UK

- (1) fabricar inicialmente una capa interna en forma de bastoncillo seguida por el recubrimiento del bastoncillo con un líquido conteniendo el material disuelto de la capa externa y luego se seca;
- (2) insertar una capa interna fabricada por separado en un tubo fabricado en el material de la capa externa; o
- (3) la extrusión y el moldeo simultáneos de la capa interna y la capa externa utilizando una boquilla.

Sin embargo el método de fabricación no se limita a estos ejemplos. Cuando no se puede obtener una capa externa impermeable para el agua en una sola operación, será necesario, por ejemplo, repetir el proceso de fabricación de la capa externa hasta que se pueda evitar la penetración del agua. En cualquier caso, la composición resultante se corta posteriormente en el tamaño indicado. Los cortes sucesivos producen un aparato de liberación sostenida de conformidad con la presente invención, donde ambos extremos se encuentran abiertos.

Es deseable que el implante tipo bastoncillo incluya una capa externa de recubierta. El espesor de la capa externa se debe seleccionar como una función de las propiedades del material y de 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. Preferiblemente el espesor de la capa externa es aproximadamente de 0.05 mm a 3 mm, más preferiblemente de 0.05 mm y 0,25 mm, y aún más preferiblemente de 0.05 mm a 0.1 mm.

Se puede preparar una formulación farmacéutica solamente con una de las terminales abiertas en un extremo sumergiendo una terminal de la formulación farmacéutica en una solución que disuelva el material de la capa externa y secándola o recubriendo una terminal de la formulación farmacéutica con una corona fabricada en el material de la capa externa.

64

Adicionalmente la fabricación puede comprender la inserción de la capa interna en una funda de la capa externa donde una de las terminales se encuentra cerrada, y que se produce en forma separada, y también formando la capa interna en la referida funda.

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 una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

cada mini-implante 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 para el mismo;

el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación determinada.

Como se manifestó arriba, se ha encontrado que se puede aumentar la carga efectivamente útil con el aparato de implantación para la liberación sostenida de conformidad con la presente invención, cuando se compara con el arte previo. Por ejemplo, las enfermedades que hasta ahora no se podían combatir ya pueden ser tratadas durante un periodo de tiempo extendido, utilizando el aparato de la presente invención.

Por ejemplo en los animales que sufren de infecciones parasitarias como garrapatas, los animales también se pueden tratar utilizando el aparato

de implantación para la liberación sostenida, incluyendo un fármaco antiparasitario como Ivermectina. Hasta ahora no era posible alcanzar una concentración sanguínea umbral requerida para permitir el tratamiento de esta enfermedad parasitaria utilizando un enfoque de liberación sostenida, puesto que no era posible alcanzar una concentración sanguínea umbral requerida utilizando este mecanismo.

Preferiblemente, los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes.

Más preferiblemente los mini-implantes o los comprimidos se proveen en un primer tamaño que suministra un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado para un segundo periodo de tiempo más largo.

En otra incorporación preferida cada mini-implante incluye un activo farmacéutico interno conteniendo una capa interna; y una capa externa impermeable para el agua.

El método de administración puede incluir una inyección subcutánea o intramuscular, una inyección intradérmica, una inyección intraperitoneal, 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.

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,

66

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 produjo una combinación de Ivermectina y de material de transporte en las proporciones que se especifican en la Tabla 1 a continuación. El sólido obtenido se molió y se pasó por un tamiz (212 μm). En esta forma se obtuvo una porción de polvo y se mezcló Silastic™ ETR Grado Médico Elastómero Q7-4750, el Componente A, y Silastic™ Grado Médico ETR Elastómero Q7-4750, el Componente B, para obtener un componente de fármaco de dispersión. Se mezcló Silastic™ Grado Médico ETR Elastómero Q7-4750 Componente A y Silastic™ Grado Médico ETR Elastómero Q7-4750 Componente B para obtener un componente de la capa de recubierta. Una vez se obtuvo el componente del fármaco de dispersión y el componente de la capa de recubierta en esta forma, se moldearon mediante la extrusión de una extrusora doble que permite el moldeo por extrusión de manera que el fármaco de dispersión quedara recubierto en forma concéntrica con la capa de recubierta, y se dejó reposar a temperatura

ambiente para el curado. Luego se recortó para obtener la preparación cilíndrica 1 (la preparación tiene una longitud de 500 mm, el diámetro de la preparación es de 3 o 4 mm).

TABLA 1

Muestra No	Tipo	Diámetro (mm)	Polvo (%)	Composición / Polvo(%)				Ivermectina (IVM) Contenido (mg/mm)	Largo Total (mm)
				IVM	PEPPG	DCA	SUC		
1	CR	3	50	85	15	-	-	2.45	500
2	CR	3	50	70	30	-	-	1.99	500
3	CR	4	50	85	15	-	-	4.26	500
4	CR	3	40	80	-	13	7	1.89	500
5	CR	3	50	80	-	13	7	2.43	500
6	CR	3	50	75	-	25	-	2.13	500
7	CR	3	50	75	-	-	25	2.23	500
8	M	3	50	75	-	25	-	3.15	500
9	CR	3	30	50	-	33	17	1.06	500

Abreviaturas

CR	=	bastoncillo recubierto
M	=	matriz
IVM	=	Ivermectina
PEPPQ	=	polioxietilen polioxipropilen glicol
DCA	=	ácido sódico deoxicólico
SUC	=	sacarosa

Luego se corta la preparación cilíndrica 1 en diferentes tamaños, como aparece en las Tablas 2 a 5A para obtener los mini-comprimidos de liberación sostenida, de conformidad con la presente invención.

Examen 1

La preparación 1 se administró subcutáneamente a varios animales incluyendo perros, carneros y ganado vacuno y se recolectó sangre entera del animal por la vena yugular y en el caso de las ratas, bajo anestesia con éter en el día de la determinación, y se determinó por medio de una cromatografía líquida de alto desempeño.

TABLA 2A GANADO VACUNO

Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición				Tratamiento A 8 cm					Tratamiento B-4 cm			
			IVM	PEPPG	DCA	SUC	4 cm dosis	4 cm 2X4 cm	1 cm 2X4X1 cm	0 4 cm 2X10X0 2 cm	0 2 cm 2X20X0 2 cm	4 cm 1X4 cm	1 cm 4X1 cm	0 4 cm 1X10X0 4 cm	0 2 cm 1X20X 02 cm
JN 96Ab	CR	50	85	15			98	1	2	3	4	5	6	7	8
JN 96Bb	CR	50	70	30			80	9	10	11	12	13	14	15	16
JN 97Db*	CR	50	85	15			170	17	18	19	20	21	22	23	24
JN 96Ea	CR	40	80		13	7	76	25	26	27	28	29	30	31	32
JN 96Eb	CR	50	80		13	7	97	33	34	35	36	37	38	39	40
JN 96Hb	CR	50	75		25		85	41	42	43	44	45	46	47	48
JN 96Ib	CR	50	75			25	89	49	50	51	52	53	54	55	56
JN 96Kb	M	50	75		25		126	57	58	59	60	61	62	63	64
JN-080 M	CR	30	50		33	17	42	65	66	67	68	69	70	71	72
Placebo							0	73	74	75	76	77	78	79	80

70

TABLA 2B-GANADO VACUNO

Número de Tratamiento	Implante	Ivermectina (ng/ml)									
		Semanas									
		1	2	4	6	8	10	12	14	16	
1	JN-096-Ab	7.3	5.4	3.3	3.6			0.61			
2		5.4	2.1		2.9			0.68			
3		6.9	6.9	5.5	6.2			1.1			
4		4.8	7.0	5.7	6.0			1.2			
5		1.5	1.9	2.1	1.8			0.46			
6		2.6	2.9	4.0	3.5			0.51			
7		3.8	4.2	2.8	3.5			0.5			
8		4.4	5.2	5.8	3.8			0.73			
9	JN-096-Bb	2.9	2.9	ND	ND			ND			
10		3.1	5.3	4.3	1.6			1.1			
11		8.4	11.0	8.3	3.8			1.5			
12		13	13.0	19.0	7.6			1.3			
13		4.6	4.1	2.6	1.3			0.54			
14		5.9	5.1	3.3	1.5			0.71			
15		8.6	8.6	6.4	2.6			0.66			
16		3.1	6.1	4.6	2.1			0.79			
17	JN-096-Db	8.0	8.2	4.5	3.7			1.2			
18		12.0	10.0	6.3	5.6			1.2			
19		13.0	19.0	24	17			2.6			
20		13.9	18.0	10	8.8			3.0			
21		4.5	3.8	2.5	3.1			0.47			
22		4.3	4.3	2.6	2.5			0.57			
23		5.4	9.0	5.0	4.6			0.8			
24		15.0	15.0	10.0	8.0			0.65			
25	JN-096-Ea	5.0	4.8	1.7	2.0			1.2			
26		7.6	5.2	3.8	2.6			1.0			
27		5.5	7.1	4.0	4.1			0.82			
28		11.0	13.0	7.4	5.9			1.4			
29		3.2	2.6	2.1	2.1			1.9			

70

Tabla 2B continuación

Número de Tratamiento	Implante	Ivermectina (ng/ml)								
		Semanas								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
30		2.5	2.1	1.7	1.4			0.5		
31		4.4	4.9	2.8	3.1			0.51		
32		4.5	5.2	3.1	3.0			0.44		
33	JN-096-Eb	5.4	4.6	3.3	3.1			0.92		
34		9.1	10	5.3	5.2			1.3		
35		4.4	4.3	8.3	6.5			0.38		
36		4.4	8.4	6.5	7.4			2.1		
37			2.4	2.0	2.3			0.41		
38		2.3	2.5	1.3	1.7			0.3		
39		4.5	5.6	2.4	2.3			0.39		
40		3.2	5.6	4.9	3.8			0.58		
41	JN-096Hb	3.3	4.3	5.5	5.0			0.87		
42		7.8	7.8	6.2	5.3			1.7		
43		4.3	4.7	3.9	2.6			0.7		
44		5.0	11.0	12.0	6.8			1.4		
45		1.8	2.4	1.5	1.5			0.46		
46		3.7	4.3	2.8	2.1			0.73		
47		3.5	6.4	4.9	4.2			0.74		
48		4.4	4.3	3.9	3.1			0.74		
49	JN-096-Ib	3.3	2.9	1.8	0.88			0.49		
50			2.3	2.1	1.6			0.72		
51		3.3	5.2	4.6	4.0			0.66		
52		4.3	3.7	0.31	ND			ND		
53		1.5	1.5	1.2	0.90			0.25		
54		2.3	2.6	1.7	1.1			0.36		
55		2.3	2.2	2.0	1.5			3.6		
56		3.8	3.5	3.6	2.4			0.63		
57	JN-096-Kb	2.3	1.3	ND	ND			ND		
58		ND	2.1	3.2	1.4			ND		

72 71

Tabla 2B continuación

Número de Tratamiento	Implante	Ivermectina (ng/ml)								
		Semanas								
		1	2	4	6	8	10	12	14	16
59		3.8	4.4	1.5	0.49			ND		
60		9.0	5.5	0.52	ND			ND		
61		17.0	13.0	6.2	3.4			1.0		
62		2.2	3.0	3.0	2.3			0.63		
63		3.2	6.9	4.7	2.1			0.66		
64		2.1	3.1	4.4	2.4			1.2		
65	JN-080-M	3.3	2.9	2.8	2.1			0.76		
66		4.6	4.8	6.1	3.6			0.75		
67		8.8	9.0	6.4	5.4			1.3		
68		5.5	5.1	8.4	5.0			0.84		
69		2.5	2.0	1.7	1.5			0.38		
70		2.7	2.3	3.5	1.6			0.75		
71		2.0	2.9	1.8	2.5			0.29		
72		2.9	1.7	2.6	2.4			0.58		
73	Control	ND	ND	ND	ND			ND		
74		ND	ND	ND	ND			ND		
75		ND	ND	ND	ND			-		
76		5.3	ND	ND	ND			ND		
77		ND	ND	ND				ND		
78		ND	ND	ND				ND		
79		ND	ND	ND				ND		
80		ND	ND	ND				ND		

TABLA 3A CARNERO

Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición				4 cm dosis	Tratamiento 4 cm		
			Diámetro	IVM	DCA	SUC		4X1 cm	4X2X0 5 cm	4X4X0 25 cm
JN-095A	CR	30	2 mm	100			37 6	1	2	3
JN-095B	CR	30	2 mm	75		25	28 4	4	5	6
JN-0 95G	CR	30	2 mm	50	50		18 8	7	8	9
JN-095F	CR	30	2 mm	25	25		28 4	10	11	12
JN-080 M	CR	30	3 mm	50	33	17	42 0	13	14	15

24

TABLA 3B – CARNERO

	Ivermectina (ng/ml)					
	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
JN-095A 1 cm	0	ND	0.61	0.55	0.38	0.21
JN-095A 0.5 cm	0	1	1	0.78	0.57	0.38
JN-095A 0.25 cm	0	ND	0.78	0.65	0.56	0.4
JN-065B 1 cm	0	ND	0.76	0.54	0.36	0.25
JN-095B 0.5 cm	0	1.5	1.3	1.1	0.79	0.40
JN-095B 0.25 cm	0	2.1	1.5	1.1	0.69	0.51
JN-095G 1 cm	0	ND	0.75	0.53	0.48	0.34
JN-095G 0.5 cm	0	1.8	1.6	1.5	1.1	0.75
JN-095G 0.25 cm	0	2.9	2.6	1.7	1.1	0.62
JN-095F 1 cm	0	1.5	1.4	1.2	0.94	0.64
JN-095F 0.5 cm	0	ND	0.71	0.67	0.39	0.32
JN-095F 0.25 cm	0	1.6	1.1	1	0.66	0.54
JN-080M 1 cm	0	ND	ND	ND	ND	ND
JN-080M 0.5 cm	0	2.3	2.5	1.9	0.93	0.28
JN-080M 0.25 cm	0	4.5	3.7	2.6	1.4	0.81

5

TABLA 4A – PERRO

Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición			1 2 cm dosis	Tratamiento A 2 4 cm				Tratamiento B-1 2 cm			
			IVM	DCA	SUC		1 2 cm + 1 2 cm	1 2cm + 2X0 6 cm	1 2 cm + 3X0 4 cm	1 2 cm + 6X0 2 cm	1 2 cm	2X0 6 cm	3X0 4 cm	6X0.2 cm
JN-090B	CR	30	90		10	5 16	1	2	3	4	5	6	7	8
JN-090E	CR	30	90	6 5	3 5	5 28	9	10	11	12	13	14	15	16
JN-090D	CR	30	80		20	4 56	17	18	19	20	21	22	23	24
JN-090F	CR	30	80	13	7	4 68	25	26	27	28	29	30	31	32

TABLA 4B PERRO

Implante	Largo total	Combinaciones de longitudes	Tratam. No.	Ivermectina (ng/ml)							
				Seman 1	Seman 2	Seman 3	Seman 4	Seman 6	Seman 8	Seman 10	Seman 12
JN-090 B	24	1 2X2	1	29	39	26	20		12		
JN-090-B	24	1 2X1 0 6X2	2	45	48	33	26		15		
JN-090 B	24	1 2X1, 0 4X3	3	49	48	31	18		038		
JN-090 B	24	1 2X1, 0 2X6	4	80	71	41	31		14		
JN-090-B	12	1 2X1	5	22	21	11	10		034		
JN-090 B	12	0 6X2	6	20	18	11	084		026		
JN-090 B	12	0 4X3	7	40	30	15	088		04		
JN-090 B	12	0 2X6	8	21	16	11	045		03		
JN-090 E	24	1 2X2	9	61	73	60	47		33		
JN-090 E	24	1 2X1 0 6X2	10	39	44	54	46		53		
JN-090 E	24	1 2X1, 0 4X3	11	57	62	51	42		28		
JN-090 E	24	1 2X1 0 2X6	12	87	74	50	46		24		
JN-090 E	12	1 2X1	13	17	22	18	13		17		
JN-090 E	12	0 6X2	14	26	29	17	20		22		
JN-090 E	12	0 4X3	15	19	18	12	12		091		
JN-090 E	12	0 2X6	16	39	27	24	23		16		
JN-090 D	24	1 2X2	17	43	59	36	17		10		

TABLA 4B Continuación

Implante	Largo total	Combinaciones de Longitudes	Tratam. No.	Ivermectina (ng/ml)							
				Seman 1	Seman 2	Seman 3	Seman 4	Seman 6	Seman 8	Seman 10	Seman 12
JN-090 D	2 4	1 2X1, 0 6X2	18	5 6	5 4	5 4	3 7			1 7	
JN-090 D	2 4	1 2X1 0 4X3	19	6 2	5 8	4 5	3 0			1 0	
JN-090 D	2 4	1 2X1, 0 2X6	20	1 1	7 1	4 3	3 0			0 88	
JN-090 D	1 2	1 2X1	21	NT	2 1	1 7	1 5			0 46	
JN-090 D	1 2	0 6X2	22	2 8	2 3	1 6	1 0			0 37	
JN-090 D	1 2	0 4X3	23	2 9	2 2	1 4	1 3			0 85	
JN-090 D	1 2	0 2X6	24	4 0	4 0	2 5	1 8			0 44	
JN-090 F	2 4	1 2X2	25	3 2	4 4	3 8	4 0			2 9	
JN-090 F	2 4	1 2X1 0 6X2	26	NS	6 3	5 6	5 6			4 9	
JN-090 F	2 4	1 2X1 0 4X3	27	6 1	8 2	7 0	4 9			3 0	
JN-090-F	2 4	1 2X1, 0 2X6	28	9 9	11 0	NS	5 6			Falleció	
JN-090 F	1 2	1 2X1	29	NS	3 5	2 6	2 3			0 94	
JN-090-F	1 2	0 6X2	30	1 5	2 1	2 0	1 2			1 1	
JN-090 F	1 2	0 4X3	31	3 1	3 8	3 4	3 0			1 4	
JN-090 F	1 2	0 2X6	32	5 8	6 2	4 4	3 9			2 8	

2

TABLA 5A PERRO

Datos en la semana 1 – Perro (concentración en suero ng/ml)							Tratamiento A – 2 4 cm				Tratamiento B – 1 2 cm			
Implante	Tipo	Polvo (%)	Composición			1 2 cm dosis	1 2 cm	1 2 cm	1 2 cm	1 2 cm	1 2 cm	2X0 6 cm	3x0 4 cm	6x0 2 cm
			IVM	DCA	SUC		+ 1 2 cm	+ 2X0 6 cm	+ 3X0 4 cm	+ 6X0 2 cm				
1	CR	30	90		10	5 16	2 9	4 5	4 9	8 0	2 2	2 0	4 0	2 1
2	CR	30	90	6 5	3 5	5 28	6 1	3 9	5 7	8 7	1 7	2 6	1 9	3 9
3	CR	30	80		20	4 56	4 3	5 6	6 2	11	NT	2 8	2 9	4 0
4	CR	30	80	13	7	4 68	3 2	NS	27	28	29	30	31	32

- Abreviaturas
- CR = bastoncillo recubierto
 - M = matriz
 - IVM = Ivermectina
 - PEPPG = polioxetilen polioxpropilen glicol
 - DCA = ácido sódico deoxicólico
 - SUC = sacarosa
 - NT = no se ensayó
 - NS = no hubo muestra

Handwritten signature or mark.

74 7B

EJEMPLO 2
Experimento en Rata

Protocolo Experimental

Se distribuyeron ratas (Sprague Dawley) en 7 grupos y se les insertaron implantes de diferentes longitudes que correspondieron a una dosis final de Ivermectina entre 2 y 20 mg/kg (de 1 a 10 mg por rata). Se sacrificó una sola rata de cada grupo en diferentes momentos y se recolectó una muestra de suero.

El contenido de Ivermectina en el comienzo de los implantes con diferentes longitudes se encuentra en la Tabla 6 y los detalles de formulación aparecen en la Tabla 7.

TABLA 6

Ivermectina (mg) en el comienzo de los implantes cortados en diferentes tamaños de largo

Longitud del implante	JN-090-E
0.2cm	0.88
0.4cm	1.76
0.6 cm	2.64
0.8cm	3.52
1.0cm	4.40
1.5cm	6.60
2.0cm	8.80

TABLA 7

Formulación del Implante Ensayado

Número de Implante	Tipo de Implante	Composición / Polvo %			Diámetro	Contenido de Ivermectina (IVM) (mg/mm)
		IVM	DOC	SUC		
JN-090-E	CR	90	6.5	3.5	1.5mm	0.44

79

Los resultados obtenidos aparecen en las Tablas 8 y 9.

TABLA 8

Pesos del grupo y dosis de Ivermectina (mg/kg)

JN-090-E	Peso (g)	Dosis (mg/kg)
0.2cm	426+11	2.1 +0.1
0.4cm	411+44	4.3 + 0.5
0.6cm	411+13	6.4+0.2
0.8cm	417+20	8,5 + 0.4
1,0cm	398 + 20	11.1+0.6
1.5cm	379+21	17.4 + 0.9
2.0cm	399+34	22.2+1.8

TABLA 9

Niveles de Ivermectina en suero (µg/ml)

JN-090-E	Nivel máximo en suero IVM (µg/ml)	Número de Implantes de 2cm	Nivel proyectado en suero de implantes de 2 cm (µg/ml)	Periodo (semanas) nivel máximo mantenido en suero
0.2 cm	3.2	10	32	1
0.4 cm	6.7	5	33.5	1
0.6 cm	5.8	3.3	19	2
0.8 cm	7.1	2.5	17.8	3
1.0 cm	8.4	2	16.8	4
1.5 cm	8.6	1.3	11.2	22
2 cm	11.0	1.0	11.0	24

Conclusiones

1. El uso de implantes, tema de la presente invención (la división de un sólo implante más grande en múltiples implantes más pequeños) resulta en un nivel de Ivermectina más alto en el suero durante un marco de tiempo más corto (consultar la Tabla 9).
2. El uso de un implante más grande (por ejemplo de 1.5 o 2 cm) resulta en un nivel de suero más alto que se mantiene durante un marco de tiempo más largo, sin embargo, el pico del nivel en suero es

80
86

únicamente "1/3" del que se alcanza si el mismo implante grande se divide en múltiples implantes pequeños (por ejemplo de 0.2 cm o 0.4 cm).

3. Los resultados de la Tabla 9 claramente indican:

(a) que la utilización de los implantes tema de la presente invención resulta en una liberación más rápida de IVM de los implantes más pequeños

(b) que todos los implantes liberan Ivermectina desde los extremos de los bastoncillos recubiertos y desde los costados de los bastoncillos recubiertos (de ahí los niveles en suero más altos alcanzados cuando se aumenta la longitud de los implantes). Esto significa que IVM se puede propagar a través de las paredes del bastoncillo recubierto a pesar de la presencia de una capa acuosa impermeable de silicona.

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.

81
JK**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;
cada mini-implante 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 para el mismo;
el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación.
2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es del tipo de bastoncillo recubierto o sin recubrir o del tipo de matriz.
3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada mini-implante incluye
una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
una capa externa impermeable para el agua.
4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto por una capa impermeable para el agua.
5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 4, donde la recubierta impermeable para el agua se

82
\$3

- forma a partir de una composición líquida de recubierta incluyendo un componente siloxano líquido.
6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo de un sólo implante en forma de bastoncillo y capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
 7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 6, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.20 a 0.5 veces el largo y / o el diámetro de un sólo implante en forma de bastoncillo y es capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
 8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 7, donde el mini-implante de liberación sostenida tiene por lo general una configuración cilíndrica circular, cuyo diámetro transversal de sección es aproximadamente de 0.2 a 1.5 mm y una longitud axial aproximadamente de 0.2 a 7.5 mm.
 9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 8, donde la longitud axial del mini-implante es aproximadamente de 0.5 a 5 mm.
 10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes.
 11. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 10, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado para un segundo periodo de tiempo más largo.

12. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11, donde el primer periodo de tiempo es aproximadamente de 1 a 4 semanas y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente de 4 a 52 semanas.

13. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el aparato provee aproximadamente una orden de liberación 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 coccidiocidas, anticonceptivos, agentes de contraste, terapias para la diabetes, diuréticos, farmacéuticos para fertilidad, hormonas de crecimiento,

46584

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.

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 14, donde el componente farmacéuticamente activo incluye 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,

85
86

Rabia, Virus Respiratorio Sincitial, Rotavirus, Rubéola, Salmonela, Tétano, Fiebre Tifoidea, Varicela y Fiebre Amarilla.

- 17.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.**
- 18.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17 donde el componente farmacéuticamente activo incluye un agente antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos, o combinaciones de los mismos.**
- 19.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 18 donde el componente lactona macrocíclica incluye Ivermectina.**
- 20.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 de la composición durante un periodo de tiempo extendido.**
- 21.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 20, 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 ser humano al cual se le va a administrar.**

86
8/5

22. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 21, donde el transportador farmacéutico se selecciona entre uno o varios del grupo conformado por polímeros sintéticos, azúcares, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas y proteínas.
23. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 22, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de los mismos.
24. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 23, donde cuando la composición farmacéuticamente activa incluye un farmacéutico lipofílico, el transportador farmacéutico incluye una o varias sustancias anfipáticas seleccionadas entre el grupo 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, cloruro de sodio y ácido sódico desoxicólico.
25. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde el transportador incluye polioxietilen polioxipropilen glicol, sacarosa, cloruro de sodio o ácido sódico dexocólico o una combinación de dos o más de los mismos.
26. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 20, donde el transportador farmacéutico se constituye aproximadamente de 10 a 30% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.
27. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el material de soporte de liberación sostenida toma la forma de una matriz de soporte, tableta o bastoncillo.

87

28. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 27, donde el material de soporte de liberación sostenida tiene una estructura de bastoncillo recubierto.
29. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 27, 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, poli(glicerol-sebacato) y alcoholes polivinilos.
30. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 27, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye un material de silicona.
31. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 30, donde el material de silicona se forma a partir de un polímero metil-vinil siloxano incluyendo un gas de sílice como llenado de refuerzo.
32. Un estuche de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para su administración en un solo tratamiento,
- cada mini-implante incluyendo
 - una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
 - un transportador del mismo; y
 - un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida; el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de

antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación.

33.Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen por lo menos en dos tamaños diferentes.

34.Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 33, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

35.Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, donde cada mini-implante incluye

una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y

una capa externa impermeable para el agua.

36.Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, donde los múltiples mini-implantes de liberación sostenida se empacan en una cubierta biodegradable.

37.Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 36, donde la cubierta biodegradable está formada por una sustancia soluble en agua.

40 89

38. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, incluyendo además un aparato de implantación.
39. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 38, donde el aparato de implantación incluye un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.
40. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, 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 esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.
41. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, 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.
42. 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

- 90 90

incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

cada mini-implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador del mismo; y

un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa siendo transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

el tamaño de cada implante será insuficiente para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación.

43. Un método de conformidad con la Reivindicación 42, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes.

44. Un método de conformidad con la Reivindicación 43, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto;

y en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

45. Un método de conformidad con la Reivindicación 42, donde cada mini-implante incluye una capa interna conteniendo el activo farmacéutico; y una capa externa impermeable para el agua.

91

46. Un método de conformidad con la Reivindicación 45, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto con una recubierta de silicona.
47. Un método de conformidad con la Reivindicación 46, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.1 a 0.50 veces el largo y / o el diámetro de un sólo implante en forma de bastoncillo y es capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
48. Un método de conformidad con la Reivindicación 42, 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 esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.
49. Un método de conformidad con la Reivindicación 42, donde el componente farmacéuticamente activo incluye 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.
50. Un método de conformidad con la Reivindicación 42, donde el animal que se va a tratar se selecciona entre el grupo conformado por carneros, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros,

03 92

gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, bueyes, primates, humanos, aves incluyendo pollos, gansos y pavos, roedores incluyendo ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

51. Un método de conformidad con la Reivindicación 50, donde el animal que se va a tratar se selecciona entre ganado vacuno, carneros, cerdos, perros y humanos.

~~94~~ 93

AMENDED

CLAIMS

CLAIMS

1. A sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;
each mini-implant including
5 a sustained release support material; and
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
10 a carrier therefor;
each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication;
the size(s) of the mini-implants or pellets providing zero order release of
15 pharmaceutical active;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutically active at, or above, the desired threshold level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each
20 mini-implant is of the uncovered or covered rod, or matrix type.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein each mini-implant includes
a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer.
- 25 4. A sustained release apparatus according to Claim 3, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover, the water-impermeable coating being formed from a liquid coating composition including a liquid siloxane component.

5. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini-implant is approximately 0.1 to 0.5 times the length of a single rod shaped implant capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

5 6. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein each mini-implant is approximately 0.20 to 0.5 times the length and/or diameter of a single rod shaped implant capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

7. A sustained release apparatus according to Claim 6, wherein the
10 sustained release mini-implant is of generally circular cylindrical configuration with a cross-sectional diameter of approximately 0.2 to 15 mm and an axial length of approximately 0.2 to 7.5 mm.

8. A sustained release apparatus according to Claim 7, wherein the axial length of the mini-implant is approximately 0.5 to 5 mm.

15 9. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the mini-implants or pellets are provided in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and
in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or
20 near the desired threshold blood level for a second longer time period.

10. A sustained release apparatus according to Claim 9, wherein the first time period is of approximately 1 to 4 weeks and the second time period is of approximately 4 to 52 weeks.

11. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
25 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 coccidiocidals, 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.

12. A sustained release apparatus according to Claim 11 wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasitic agent which is a macrocyclic lactone, or insect growth regulator, or mixtures thereof.

13. A sustained release apparatus according to Claim 12 wherein the macrocyclic lactone component includes ivermectin.

14. 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.

15. A sustained release apparatus according to Claim 14, 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 human being to which it is to be administered.

16. A sustained release apparatus according to Claim 15, 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.

26 97

17. A sustained release apparatus according to Claim 16, wherein the pharmaceutical carrier is a sugar or mineral salt or mixture thereof.

18. A sustained release apparatus according to Claim 17, 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 polyoxy stearate 40, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium chloride and sodium desoxycholic acid.

19. A sustained release apparatus according to Claim 18, wherein the carrier includes polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose, sodium chloride, or sodium desoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.

20. A sustained release apparatus according to Claim 14, wherein the pharmaceutical carrier constitutes from approximately 10 to 30% by weight, based on the total weight of the pharmaceutically active composition.

21. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the sustained release support material takes the form of a support matrix, tablet or rod formed from a biocompatible material selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones, ethylene-vinyl acetate copolymers, poly(glycerol-sebacate) and polyvinyl alcohols.

22. A sustained release apparatus according to Claim 21, wherein the sustained release support material includes a silicone material.

23. A sustained release apparatus according to Claim 22, wherein the silicone material is formed from a methyl-vinyl siloxane polymer including a fumed silica as reinforcing filler.

24. A sustained release kit including a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for delivery in a single treatment, each mini-implant including

a pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component; and
a carrier therefor; and
a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material;
5 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;
the size(s) of the mini-implants or pellets providing zero order release of the
10 pharmaceutical active.

25. A sustained release kit according to Claim 24, wherein the mini-implants or pellets are provided in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and
15 in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

26. A sustained release kit according to Claim 31, wherein each mini-implant includes
a pharmaceutical active-containing inner layer; and
20 a water-impermeable outer layer.

27. A sustained release kit according to Claim 24, wherein the multiple sustained release mini-implants are packaged in a biodegradable sheath.

28. A sustained release kit according to Claim 24, further including a delivery apparatus including an injector instrument for subcutaneous or
25 Intramuscular delivery of implants.

29. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a disease condition 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-implants or pellets;

XDD

99

each mini-implant including

a pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor; and

- 5 a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material;

- each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment
10 of a selected disease indication;

the size(s) of the mini-implants or pellets providing zero order release of pharmaceutical active.

30. A method according to Claim 29, wherein the mini-implants or pellets are provided in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of
15 approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

~~10~~

100

REIVINDICACIONES

CORREGIDAS

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;
cada mini-implante 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 para el mismo;el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación;
 - el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico;
 - el aparato de liberación sostenida suministrando, en uso, una orden de liberación cero del activo farmacéutico en o sobre el nivel del umbral deseado del activo farmacéutico para el tratamiento de una indicación seleccionada.
2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es del tipo de bastoncillo recubierto o sin recubrir o del tipo de matriz.
3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada mini-implante incluye
 - una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
 - una capa externa impermeable para el agua.

102
183

4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto por una capa impermeable para el agua, la capa impermeable para el agua estando formada por una composición de recubierta líquida incluyendo un componente líquido xiloxano.
5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo de un sólo implante en forma de bastoncillo capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 5, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.20 a 0.5 veces el largo y / o el diámetro de un sólo implante en forma de bastoncillo capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 6, donde el mini-implante de liberación sostenida tiene por lo general una configuración cilíndrica circular, cuyo diámetro transversal de sección es aproximadamente de 0.2 a 15 mm y una longitud axial aproximadamente de 0.2 a 7.5 mm.
8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 7, donde la longitud axial del mini-implante es aproximadamente de 0.5 a 5 mm.
9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado para un segundo periodo de tiempo más largo.

10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 9, donde el primer periodo de tiempo es aproximadamente de 1 a 4 semanas y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente de 4 a 52 semanas.

11. 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,

105/104

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.

12. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11 donde el componente farmacéuticamente activo incluye un agente antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos, o combinaciones de los mismos.
13. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 12 donde el componente lactona macrocíclica incluye Ivermectina.
14. 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 de la composición durante un periodo de tiempo extendido.
15. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, 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 ser humano al cual se le va a administrar.
16. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 15, donde el transportador farmacéutico se selecciona entre uno o varios del grupo conformado por polímeros sintéticos, azúcares, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas y proteínas.

17. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de los mismos.
18. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17, donde cuando la composición farmacéuticamente activa incluye un farmacéutico lipofílico, el transportador farmacéutico incluye una o varias sustancias anfipáticas seleccionadas entre el grupo 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, cloruro de sodio y ácido sódico desoxicólico.
19. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 18, donde el transportador incluye polioxietilen polioxipropilen glicol, sacarosa, cloruro de sodio o ácido sódico dexocólico o una combinación de dos o más de los mismos.
20. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 14, donde el transportador farmacéutico se constituye aproximadamente de 10 a 30% por peso, con base en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.
21. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el material de soporte de liberación sostenida toma la forma de una matriz de soporte, tableta o bastoncillo formado partir de un material biocompatible seleccionado entre el grupo conformado por poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, copolímeros de acetato de etilen-vinilo, poli(glicerol-sebacato) y alcoholes polivinilos.

10/106

22. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 21, donde el material de soporte de liberación sostenida incluye un material de silicona.
23. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 22, donde el material de silicona se forma a partir de un polímero metil-vinil siloxano incluyendo un gas de sílice como llenado de refuerzo.
24. Un estuche de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para su administración en un solo tratamiento,
cada mini-implante incluyendo
una composición farmacéuticamente activa incluyendo por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
un transportador del mismo; y
un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida; el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación;
el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico.
25. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen
en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel

sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

26. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde cada mini-implante incluye una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y una capa externa impermeable para el agua.

27. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, donde los múltiples mini-implantes de liberación sostenida se empacan en una cubierta biodegradable.

28. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 24, incluyendo además un aparato de implantación incluyendo un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.

29. 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-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

cada mini-implante incluyendo

una composición farmacéuticamente activa incluyendo

por lo menos un componente farmacéuticamente activo;

y un transportador del mismo; y

un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa siendo transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;

el tamaño de cada implante será insuficiente para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación;

el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico.

30. Un método de conformidad con la Reivindicación 29, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

109

AS: 92,904

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

Applicant's or agent's file reference M80324831:PW7:ag	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416).
International Application No. PCT/AU02/00865	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, 31/363, 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 6 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 10 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 2 October 2003
Name and mailing address of the IPEA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929	Authorized Officer G.J. MCNEICE Telephone No. (02) 6283 2055

110

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/AU02/00865

I. Basis of the report

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

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-31, as originally filed,
pages , filed with the demand,
pages , received on with the letter of
- ☒ the claims, pages , as originally filed,
pages , as amended (together with any statement) under Article 19,
pages , filed with the demand,
pages 32, 32a, received on 25 June 2003 with the letter of 26 June 2003
pages 33-40, received on 13 May 2003 with the letter of 13 May 2003
- ☐ the drawings, pages , as originally filed,
pages , filed with the demand,
pages , received on with the letter of
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages , as originally filed
pages , filed with the demand
pages , received on with the letter of

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/fig.

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(o)).**

* 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/A1/02/00865

V. Reasoned statement under Article 35(3) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-50	YES
	Claims	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-50	YES
	Claims	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-50	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

General comments regarding independent claims 1, 31, and 41.

Claim 1 defines a sustained release apparatus comprising at least two mini implants or pellets which further comprise a sustained release support material, and an active component and carrier therefore. Each mini implant or pellet is too small to individually provide a desired threshold blood level of the active, and are not restricted to a lower size limit. The apparatus is distinguished by the desired result, wherein it has a zero order release profile when used. Claim 31 basically recites the apparatus of claim 1 in kit form, and claim 41 is directed to a method of treatment using an apparatus similar to that of claim 1.

Novelty (N) and Inventive step (IS).

D1 provides an implantable parasitocidal pellet system for immediate and long term control of parasite infestations (see the whole document, particularly the example). Particularly, sustained release pellets containing Ivermectin in a polyethylene glycol matrix (as solvent) are exemplified. The disclosed extended release pellets (column 6 lines 5-47) are formed by direct compression (column 7 lines 20-25) of a parasiticide and various excipients, and are considered to be synonymous with the mini implants of the current application. In this document, the carrier (polyethylene glycol) also acts as the sustained release support material. The citation indicates that the extended release pellets release the parasiticide slowly and continuously over a period of many days (column 7 lines 1-6), but does not specifically disclose a zero order of release.

23 112

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/AU02/00865

Supplemental Box

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

Continuation of box V

Novelty (N) and Inventive step (I/S) (continued).

Furthermore, the document does not exemplify the addition of other carriers that affect the release profile in order to achieve a zero order of release. Therefore claims 1-50 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 1-50 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 1-50 appear novel and inventive in light of this document.

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 which lacks a zero order of release profile in vivo (see Tables 1 and 3 and Figures 3 and 4). The claimed invention appears 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 antihelmintics and non-silicone carriers, but which are administered in steel capsules, or implanted as dry powders. Therefore claims 1-50 appear novel and inventive in light of this document.

D9 provides 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 1-50 appear novel and inventive in light of this document.

D10 provides biodegradable particulate polymeric preparation comprising pellets of 0.045 - 0.145 mm in diameter, which comprise sustained release support material, and an active component and carrier therefore. Each pellet is too small to individually provide a desired threshold blood level of the active, and has an in vitro zero order release of the active (see the whole document, particularly examples 1-8 and figures 1-4). The particulates of D10 are significantly different to those implants exemplified in the current application, and D3 does not specifically disclose zero order of release of the active in vivo. Therefore claims 1-50 appear novel and inventive in light of this document.

D11 provides three dimensional matrices for growing cells. Claims 1-50 appear novel and inventive in light of this document, as there is no teaching of tablet implants nor zero order release.

244 113

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/AU02/00865

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.

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)

114

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00865

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:

Claims 6, 7 and 46 are not clear. In claim 6 for instance, the claimed apparatus (Y) is predetermined by the length of any prior art single rod shaped implant (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 touch the claimed invention of claim 6 (and similarly claims 7 and 46) in terms which imply that the claimed apparatus or method is inherently different from any other in the prior art by virtue of its different size.

The apparatus of claims 11, 33 and 43 does not possess a zero order (constant rate) of release when the threshold blood level of the active in a first time period is initially 1.25 - 3 times higher than the threshold blood level in a subsequent time period. These claims appear incorrectly appended to claims 1, 31 and 41 respectively.

7/6 115

CLAIMS

1. A sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;
each mini-implant including
5 a sustained release support material; and
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
10 a carrier therefor;
each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication;
the size(s) of the mini-implants or pellets providing zero order release of
15 pharmaceutical active;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of pharmaceutically active at, or above, the desired threshold level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each
20 mini-implant is of the uncovered or covered rod, or matrix type.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein each mini-implant includes
a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer.
- 25 4. A sustained release apparatus according to Claim 3, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.
6. A sustained release apparatus according to Claim 4, wherein the water-impermeable coating is formed from a liquid coating composition including a
30 liquid siloxane component.

AMENDED SHEET
IPER/AU

116

004511178

PCT/AU02/00863
Received 25 June 2003

32A

6. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein each mini-implant is approximately 0.1 to 0.5 times the length of a single rod shaped

AMENDED SHEET
IPERAU

F 14 0224104

1041117 210 079, 37143303

2016 0101 106011

276 117.

Implant capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

7. A sustained release apparatus according to Claim 6, wherein each mini-implant is approximately 0.20 to 0.5 times the length and/or diameter of a single rod shaped implant 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-implant is of generally circular cylindrical configuration with a cross-sectional diameter of approximately 0.2 to 15 mm and an axial length of approximately 0.2 to 7.5 mm.

9. A sustained release apparatus according to Claim 8, wherein the axial length of the mini-implant is approximately 0.5 to 5 mm.

10. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes.

11. A sustained release apparatus according to Claim 10, wherein mini-implants or pellets are provided

In a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

12. A sustained release apparatus according to Claim 11, wherein the first time period is of approximately 1 to 4 weeks and the second time period is of approximately 4 to 52 weeks.

13. 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 acetonemia 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 polypeptides, respiratory pharmaceuticals, sedatives and tranquilizers, transplantation products, urinary acidifiers, vaccines and adjuvants and vitamins.

14. A sustained release apparatus according to Claim 13, 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, proteins involved in bone metabolism, and antibodies,

15. A sustained release apparatus according to Claim 13, wherein the pharmaceutically active component includes a vaccine component selected from one or more of the group consisting of vaccines against Adenovirus, Anthrax, BCG, Chlamydia, Cholera, Circovirus, Classical swine fever, Coronavirus, Diphtheria-Tetanus, Distemper virus, DTaP, DTP, E coli, Eimeria (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, Varicella and Yellow Fever.

20 119

16. A sustained release apparatus according to Claim 13, wherein the pharmaceutically active component includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitic agents, 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.

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

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

19. 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.

20. A sustained release apparatus according to Claim 19, 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 human being to which it is to be administered.

21. A sustained release apparatus according to Claim 20, 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.

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

23. A sustained release apparatus according to Claim 22, 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 polyoxy stearate 40, polyoxyethylene

TCT 120

polyoxypropylene glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium chloride and sodium desoxycholic acid.

24. A sustained release apparatus according to Claim 23, wherein the carrier includes polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, sucrose, sodium
5 chloride, or sodium desoxycholic acid or a mixture of two or more thereof.

25. 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.

26. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
10 sustained release support material takes the form of a support matrix, tablet or rod.

27. A sustained release apparatus according to Claim 26, wherein the sustained release support material has a coated rod structure.

28. A sustained release apparatus according to Claim 26, wherein the
15 sustained release support material is formed from a biocompatible material selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones, ethylene-vinyl acetate copolymers, poly(glycerol-sebacate) and polyvinyl alcohols.

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

20 30. A sustained release apparatus according to Claim 29, wherein the silicone material is formed from a methyl-vinyl siloxane polymer including a fumed silica as reinforcing filler.

31. A sustained release kit including a plurality of sustained release mini-implants or pellets packaged for delivery in a single treatment,
25 each mini-implant including
a pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component; and

AMENDED SHEET

a carrier therefor; and
 a sustained release support material, the pharmaceutically active composition being carried in or on the sustained release support material; each implant being of insufficient size and/or payload individually to provide
 5 a predetermined required threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected indication;
 the size(s) of the mini-implants or pellets providing zero order release of the pharmaceutical active.

32. A sustained release kit according to Claim 31, wherein the mini-
 10 implants or pellets are provided in at least two different sizes.

33. A sustained release kit according to Claim 32, wherein the mini-implants or pellets are provided
 in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively
 15 short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

34. A sustained release kit according to Claim 31, wherein each mini-implant includes
 20 a pharmaceutical active-containing inner layer; and
 a water-impermeable outer layer.

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

36. A sustained release kit according to Claim 35, wherein the
 25 biodegradable sheath is formed of a water soluble substance.

37. A sustained release kit according to Claim 31, further including a delivery apparatus.

38. A sustained release kit according to Claim 37, wherein the delivery

AMENDED SHEET
 (PFA/AL)

27 122

apparatus includes an injector instrument for subcutaneous or intramuscular delivery of implants.

39. A sustained release kit according to Claim 31, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitic agents, 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.

40. A sustained release kit according to Claim 31, 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, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

41. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a disease condition 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-implants or pellets;

each mini-implant including

a pharmaceutically active composition including

at least one pharmaceutically active component; and

a carrier therefor; and

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

each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of pharmaceutical active for treatment of a selected disease indication;

the size(s) of the mini-implants or pellets providing zero order release of pharmaceutical active.

AMENDED SHEET
IPE/AU

42. A method according to Claim 41, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes.

43. A method according to Claim 42, wherein the mini-implants or pellets are provided

5 in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

10 44. A method according to Claim 41, wherein each mini-implant includes an inner pharmaceutical active-containing inner layer, and a water-impermeable outer layer.

45. A method according to Claim 44, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a silicone coating thereover.

15 46. A method according to Claim 45, wherein each mini-implant is approximately 0.1 to 0.50 times the length and/or diameter of a single rod shaped implant, and capable of providing the desired threshold blood level, depending on the pharmaceutical active selected.

20 47. A method according to Claim 41, wherein the pharmaceutically active includes one or more lipophilic pharmaceuticals selected from the group consisting of anti-parasitic agents, 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.

25 48. A method according to Claim 41, 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;

AMENDED SHEET

125/124

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

49. A method according to Claim 41, wherein the animal to be treated is 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.

50. A method according to Claim 49, wherein the animal to be treated is selected from cattle, sheep, pigs, dogs and humans.

125

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 M80324831:PWag	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/AU0200865	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, 37/06.		
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 6 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 70.16 y Sección 807 de las instrucciones administrativas bajo el PCT).

Estos anexos comprenden un total de 10 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 2 de octubre de 2003
Nombre y dirección postal de la IPEA OFICINA AUSTRALIANA DE PATENTES Apartado Postal 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Correo electrónico pct@ipaustria.gov.au Fax No (02) 6285-3929	Empleado Autorizado G.J. MCNEICE Teléfono : +(02) 6283 2055

124 126

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00885

I. Bases del Informe

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

- ☐ La solicitud internacional como se presentó originalmente
- ☒ La descripción, páginas 1-31 como se presentaron originalmente,
páginas ____ presentadas con la petición,
páginas ____ presentadas con la carta de ____
- ☒ Las reivindicaciones: páginas ____ como se presentaron originalmente
páginas ____ modificadas (junto con cualquier declaración)
bajo el Artículo 19
páginas ____ presentadas con la petición
páginas 32, 32a recibidas el 25 de junio de 2003 con la carta del
25 de junio de 2003
páginas 33-40 recibidas el 13 de mayo de 2003 con la carta del
13 de mayo 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 acarreado 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))**

*** 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.**

126/127

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00885
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 1-50	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad Inventiva (AI)	Reivindicaciones 1-50	SI
	Reivindicaciones	NO
Aplicación Industrial (A Ind.)	Reivindicaciones 1-50	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 1 final del primer párrafo. 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		
Comentarios generales sobre las reivindicaciones independientes 1, 31 y 41. La reivindicación 1 define un aparato de implantación de liberación sostenida comprendiendo por lo menos dos mini-implantes o comprimidos que además comprende un material de soporte de liberación sostenida, y un componente activo y un transportador para el mismo. Cada mini-implante o comprimido es demasiado pequeño para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo, y no tiene restricciones con respecto a un tamaño límite más pequeño. El aparato se distingue por el resultado deseado, donde tiene un perfil de orden de liberación cero cuando se emplea. Básicamente la reivindicación 31 reza que el aparato de la reivindicación 1, en forma de estuche y la reivindicación 41 se relaciona con un método de tratamiento empleando un aparato similar al de la reivindicación 1. Novedad (N) y Actividad Inventiva (AI) El D1 dispone un sistema implantable de comprimidos parasíticos para un control inmediato y a largo plazo de una infestación de parásitos (consultar todo el documento, particularmente el ejemplo). Particularmente se ejemplifican los comprimidos de liberación sostenida conteniendo Ivermectina en una matriz polietilen glicol (como solvente). Los comprimidos de liberación extendida divulgados (columna 6 líneas 5-47) se forman por la compresión directa (columna 7 líneas 20-25) de un antiparasitario y varios excipientes, y se considera un sinónimo de los mini-implantes de la presente solicitud. En este documento, el transportador (polietilen glicol) también actúa como el material de soporte de la liberación sostenida. La enumeración indica que los comprimidos de liberación extendida lentamente y continuamente liberan el antiparasitario durante un periodo de varios días (columna 7 líneas 1-6) pero específicamente no divulga una orden de liberación cero.		

224
123

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00885

Casilla adicional

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

Continuación de la casilla V

Novedad (N) y Actividad Inventiva (AI) (Continuación)

Adicionalmente el documento no ejemplifica la adición de otros transportadores que afectan el perfil de liberación para alcanzar una orden de liberación cero. Por lo tanto, a la luz de este documento, las reivindicaciones 1-50 parecen novedosas e inventivas.

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 1-50 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 1-50 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 1-50 parecen ser novedosas e inventivas.

El D9 dispone formulaciones de liberación controlada con varios terapéuticos y transportadores que no sean siliconas en micro esferas biodegradables. No hay ninguna divulgación o enseñanza de tabletas de implantes y por lo tanto las Reivindicaciones 1-50 parecen ser novedosas e inventivas a la luz de este documento.

El D10 dispone una preparación polimérica particulada biodegradable comprendiendo comprimidos de 0.045 - 0.145 mm de diámetro, que comprenden un material de soporte de liberación moderada y un componente activo y un transportador para el mismo. Cada tableta es demasiado pequeña para obtener individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo, y tiene una orden de liberación cero in vitro del activo (consultar todo el documento, particularmente los Ejemplos 1-8 y las Figuras 1-4). Los particulados del D10 son significativamente diferentes de aquellos implantes ejemplificados en la solicitud actual, y el D3 no divulga específicamente la liberación de liberación cero in vivo del activo. Por lo tanto las Reivindicaciones 1-50 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 implante ni de una orden de liberación cero.

28,29

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00885	
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 01/76558	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.			
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)	

130

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00865

VIII Ciertas 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:

Las Reivindicaciones 6, 7 y 46 no son claras. Por ejemplo en la Reivindicación 6, el aparato reivindicado (Y) está predeterminado por la longitud de cualquier implante único en forma de bastoncillo en el arte previo (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 6 (e igualmente reivindicaciones 7 y 46) en términos que impliquen que el aparato o el método reivindicado es inherentemente diferente a cualquier otro en el arte previo en virtud de su tamaño diferente.

El aparato de las reivindicaciones 11, 33 y 43 no posee una orden de liberación cero (proporción constante) de liberación cuando el nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo es inicialmente en un primer periodo 1.25 – 3 veces mayor que el nivel sanguíneo umbral en un periodo de tiempo posterior. Parece que estas reivindicaciones no están correctamente relacionadas con las reivindicaciones 1, 31 y 41 respectivamente.

131
X

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;
cada mini-implante 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 para el mismo;
el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación.
2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es del tipo de bastoncillo recubierto o sin recubrir o del tipo de matriz.
3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada mini-implante incluye
una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
una capa externa impermeable para el agua.
4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto por una capa impermeable para el agua.
5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 4, donde la recubierta impermeable para el agua se

132
23

forma a partir de una composición líquida de recubierta incluyendo un componente siloxano líquido.

6. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.1 a 0.5 veces el largo de un sólo implante en forma de bastoncillo capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
7. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 6, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.20 a 0.5 veces el largo y / o el diámetro de un sólo implante en forma de bastoncillo capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
8. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 7, donde el mini-implante de liberación sostenida tiene por lo general una configuración cilíndrica circular, cuyo diámetro transversal de sección es aproximadamente de 0.2 a 15 mm y una longitud axial aproximadamente de 0.2 a 7.5 mm.
9. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 8, donde la longitud axial del mini-implante es aproximadamente de 0.5 a 5 mm.
10. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes.
11. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 10, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

133
X

en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico aproximadamente de 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado para un segundo periodo de tiempo más largo.

12.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 11, donde el primer periodo de tiempo es aproximadamente de 1 a 4 semanas y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente de 4 a 52 semanas.

13.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,

134
X

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.

14.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 13, 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.

15.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 13, donde el componente farmacéuticamente activo incluye 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.

16.Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 13, donde el componente farmacéuticamente activo incluye uno o varios farmacéuticos lipofílicos, seleccionados entre el

135
736

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.

17. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16 donde el componente farmacéuticamente activo incluye un agente antiparasitario que es una lactona macrocíclica o un regulador de crecimiento de insectos, o combinaciones de los mismos.
18. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 17 donde el componente lactona macrocíclica incluye Ivermectina.
19. 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 de la composición durante un periodo de tiempo extendido.
20. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 19, 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 ser humano al cual se le va a administrar.
21. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 20, donde el transportador farmacéutico se selecciona entre uno o varios del grupo conformado por polímeros sintéticos, azúcares, aminoácidos, sales minerales, sales orgánicas y proteínas.

136
12

22. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 21, donde el transportador farmacéutico es un azúcar o una sal mineral o una combinación de los mismos.
23. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 22, donde cuando la composición farmacéuticamente activa incluye un fármaco lipofílico, el transportador farmacéutico incluye una o varias sustancias anfipáticas seleccionadas entre el grupo conformado por uno o varios de polietilén glicol, polioxi estearato 40, polioxietilén polioxipropilén glicol, ésteres sacarósicos de ácidos grasos, sulfato sódico de laurilo, oleato sódico, cloruro de sodio y ácido sódico desoxicólico.
24. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 23, donde el transportador incluye polioxietilén polioxipropilén glicol, sacarosa, cloruro de sodio o ácido sódico desoxicólico o una combinación de dos o más de los mismos.
25. 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.
26. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde el material de soporte de liberación sostenida toma la forma de una matriz de soporte, tableta o bastoncillo.
27. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 26, donde el material de soporte de liberación sostenida tiene una estructura de bastoncillo recubierto.

137
X3

28. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 26, donde el material de soporte de liberación sostenida se forma a partir de un material biocompatible seleccionado entre el grupo conformado por poliésteres, poliaminoácidos, siliconas, copolímeros de acetato de etilen-vinilo, poli(glicerol-sebacato) y alcoholes polivinilos.

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

30. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 29, donde el material de silicona se forma a partir de un polímero metil-vinil siloxano incluyendo un gas de sílice como llenado de refuerzo.

31. Un estuche de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para su administración en un solo tratamiento,

 cada mini-implante incluyendo

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

 un transportador del mismo; y

un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida; el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación;

 el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico.

134 138

32. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen por lo menos en dos tamaños diferentes.
33. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 32, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.
34. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde cada mini-implante incluye una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y una capa externa impermeable para el agua.
35. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, donde los múltiples mini-implantes de liberación sostenida se empacan en una cubierta biodegradable.
36. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 35, donde la cubierta biodegradable está formada por una sustancia soluble en agua.
37. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, incluyendo además un aparato de implantación.

38. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 37, donde el aparato de implantación incluye un instrumento inyector para la administración subcutánea o intramuscular de los implantes.
39. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, 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 esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.
40. Un estuche de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 31, 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.
41. 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-implantes o comprimidos de liberación sostenida;
- cada mini-implante incluyendo
- una composición farmacéuticamente activa incluyendo

140

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
un transportador del mismo; y
un material de soporte de liberación sostenida, la composición farmacéuticamente activa siendo transportada en o dentro del material de soporte de liberación sostenida;
el tamaño de cada implante será insuficiente para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para determinada indicación;
el (los) tamaño(s) de los mini-implantes o comprimidos suministrando una orden de liberación cero del activo farmacéutico.

42. Un método de conformidad con la Reivindicación 41, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes.

43. Un método de conformidad con la Reivindicación 42, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

un primer tamaño que provee un nivel sanguíneo del activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado para un primer periodo de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo umbral del activo farmacéutico en o cerca al nivel sanguíneo umbral deseado por un segundo periodo de tiempo más largo.

44. Un método de conformidad con la Reivindicación 41, donde cada mini-implante incluye una capa interna conteniendo el activo farmacéutico; y una capa externa impermeable para el agua.

45. Un método de conformidad con la Reivindicación 44, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto con una recubierta de silicona.

46. Un método de conformidad con la Reivindicación 45, donde cada mini-implante es aproximadamente de 0.1 a 0.50 veces el largo y / o el diámetro de un sólo implante en forma de bastoncillo y capaz de proveer el nivel sanguíneo umbral deseado, dependiendo del activo farmacéutico seleccionado.
47. Un método de conformidad con la Reivindicación 41, 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 esteroides, agentes terapéuticos para la oclusión arterial, fármacos contra el cáncer, agentes terapéuticos para la diabetes y agentes terapéuticos para la osteopatía.
48. Un método de conformidad con la Reivindicación 41, donde el componente farmacéuticamente activo incluye 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.
49. Un método de conformidad con la Reivindicación 41, donde el animal que se va a tratar se selecciona 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.

142
142

50. Un método de conformidad con la Reivindicación 49, donde el animal que se va a tratar se selecciona entre ganado vacuno, carneros, cerdos, perros y humanos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU02/00865

143

K/H

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) REFER 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, +meotin.		
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	1-51
X, Y	US 5028430 A (Sanders et al.) 2 July 1991 See whole document	1-51
Y	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.	1-51
☒ 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 "B" 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 22 AUG 2002
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer G.J. MCNEICE Telephone No : (02) 6283 2055

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU02/00865

144

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 01/76558 A1 (Macromed Inc) 18 October 2001 See the whole document	1-51
X, Y	WO 99/51201 A1 (Sunscape Developments Limited) 14 October 1999 See the whole document	1-51
X, Y	WO 00/18374 A1 (Eli Lilly and Company) 6 April 2000 See the whole document	1-51
X, Y	WO 01/37811 A1 (AKZO NOBEL) 31 May 2001 See whole document	1-51
X, Y	US 4331652 A (Ludwig et al.) 25 May 1982 See whole document	1-51
X, Y	WO 00/03660 A1 (Skyepharma Inc) 27 January 2000 See whole document	1-51
X, Y	WO 00/13666 A1 (Lee) 16 March 2000 See whole document	1-51
X, Y	WO 01/10421 A1 (Boards of the Regents, the University of Texas System) 15 February 2001 See whole document	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU02/00865

145

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	1936579
		JP	1045318	HP	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	BB	885178
		CH	646055	HP	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	HP	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 MB0324831
International application No. PCT/AU02/00865	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 pharmaceutical composition		
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 Pawtucket 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 Tannal 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.		

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: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

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)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)
- * 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 (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

148
149

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 reviewing 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 60.5. |
| 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 IPBA on:

149

PCT REQUEST

M80324831

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:18:38 PM

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	M80324831
I	Title of invention	SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION
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

150

PCT REQUEST

2/4

M80324831

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:18:38 PM

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:	
IV-1-1	Name	agent 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 NZ 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 NG NK MN MW MX NZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UB UZ VN YU ZA ZM ZW

151

PCT REQUEST

M80324831

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:18:38 PM

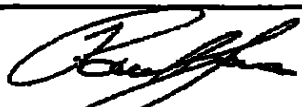
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that these 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	PR6025	
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	31	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	45	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

152
23
X

PCT REQUEST

M80324831

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:18:38 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	FREEMILL'S 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

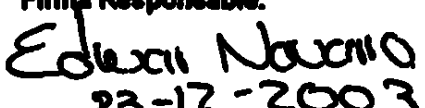
10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the 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	
------	--	--

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	(x)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente		()	(x)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(x)
Descripción de la invención.		()	(x)
Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(x)
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:

 23-12-2003
 Fecha

15/01/93
 1.011 (C1-1993) A/P (1993) 411 (1993) 411

PETITORIO

AS: 92.904

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112102 00

RECEIVED
15/12/2003
154

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

FECHA RAD 23-12-2003 PCT EXAD16178 03-112102

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-01-2004

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 (88)

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00885 Fecha 01-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/002102 A1 Fecha 08-01-2003

Título (54): COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/18, 31/365.38/18

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

AU

(32) Fecha

29-08-2001

(31) Número de Solicitud

PR 6025

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

[Handwritten signature and initials]
56
55.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;
cada mini-implante 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 para el mismo;
el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación.
2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es del tipo de bastoncillo recubierto o sin recubrir o del tipo de matriz.
3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada mini-implante incluye
una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
una capa externa impermeable para el agua.
4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto por una capa impermeable para el agua.
5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 4, donde la recubierta impermeable para el agua se

156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTY ☒ PCT/AU02/00865 MODIFI O DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES SMART DRUG SYSTEMS INC

DOMICILIO PAWCATUCK CT 06379, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

TITULO COMPOSICION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA

CLASIFICACION A61K 9/52

EXPEDIENTE No 03-112102

FECHA DE SOLICITUD 23-12-03 ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) SERGE R MARTINOD. MALCOLM BRANDON

(OTROS) PCT/AU02/00865 01-07-2002 CAP 7

OFICINA DE COMUNICACIONES

57

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini.

	27/ AVOZ/00865
21	03-11-2102
22	23-12-2003
31	PR 6025
32	29-06-2001
33	AU
51	AGIK 9/58, 31/365
74	Ramiro Castro Agu
72	MARTINOD, S; BRANDO
71	SMART DRUG SYS
54	TITULO

2

	PL7/AVOZ/00865
21	03-11-2102
22	23-12-2003
31	PR 6025
32	29-06-2001
33	AU
51	AGIK 9/58, 31/365
74	RAMIRO Castro AG
72	MARTINDO, S; BRAND
71	SMART DRUG SYS
54	TITULO

1. Un aparato de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida; cada mini-implante 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 para el mismo;
el tamaño de cada implante será insuficiente y / o con una carga efectivamente útil para suministrar individualmente un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano del activo farmacéutico para el tratamiento de determinada indicación.
2. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, donde cada mini-implante es del tipo de bastoncillo recubierto o sin recubrir o del tipo de matriz.
3. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 2, donde cada mini-implante incluye
una capa interna conteniendo un activo farmacéutico; y
una capa externa impermeable para el agua.
4. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 3, donde cada mini-implante toma la forma de un bastoncillo moldeado por extrusión recubierto por una capa impermeable para el agua.
5. Un aparato de liberación sostenida de conformidad con la

20



153 AS

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
SMART DRUG SYSTEMS INC

Oficio N° 00726

ASUNTO:	Radicación N°	03-112102
	Solicitud internacional	PCT/AU2002/00865
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	002

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

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.

160
59



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 ENE 2004

202056