

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-16759

54. TITULO

PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK9/00, AGIK31/365

71. SOLICITANTE

SMART DRUG SYSTEMS INC.

DOMICILIO

PAWCATUCK CT 06379, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

25-02-2004

PETITORIO

AS: 93.177

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



04 016759 00

SOPLEXINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04016759 00000000

Folios: 130

Fecha (MM): 2004-02-25 17:21:31

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 South 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, Robert V. Packard

Dirección: 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427, Estados Unidos de América; 8
Tanami Court, Bulleen, Victoria 3105, Australia; 11 Dix Road, Wetherfield, CT 06109,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos y Australia (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00868

Fecha 01-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/022242 A1

Fecha 20-03-2003

6 Título (54): PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

7 Clasificación Internacional (51) A61K9/00, A61K31/365

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

AU

(32) Fecha

11-09-2001

(31) Número de Solicitud

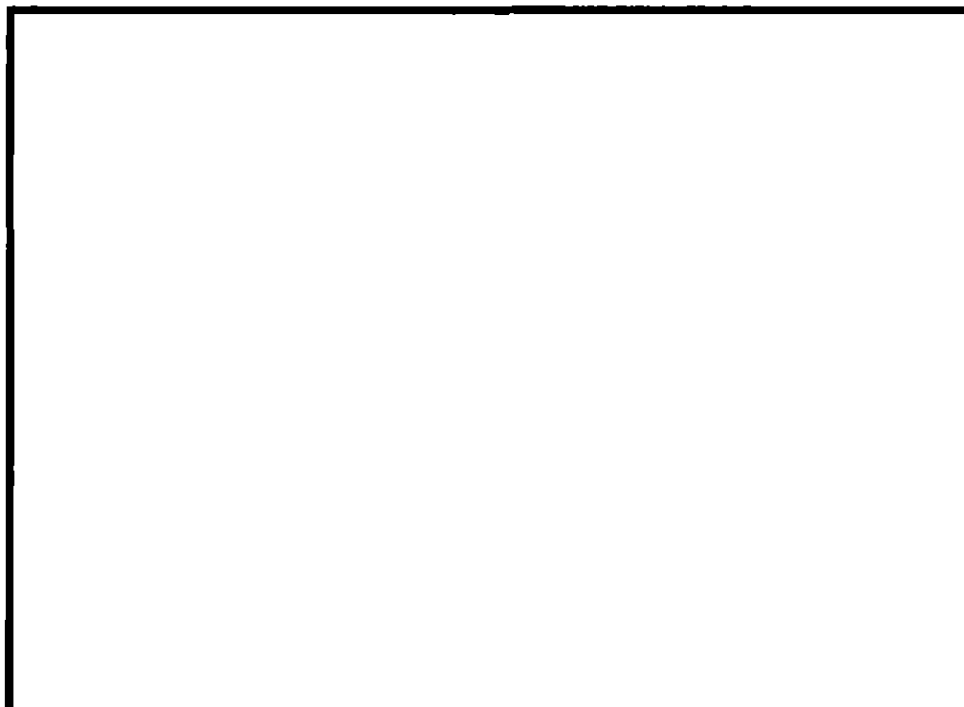
PR 7614

9 Comprobante de pago No. 04-1-010 Fecha 25-02-2004

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ 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.
- ☒ Otros Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

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

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

3
A

SUPERINTENDENCIA Y LICENCIAMIENTO
Radicación : 04016799 00000000 Folios: 130
Fecha (RMB): 2004-02-25 17:21:31
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE INCI 411 PRESENTAC
NIT : 800176089-2 Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,610
FECHA : ENERO 9 DE 2004

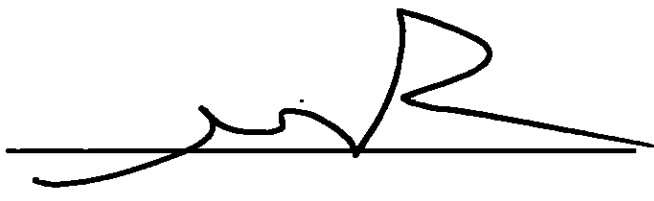
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21589520	09/01/2004	11,186,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

AS:93.177
①
4

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

(19) World Intellectual Property Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/022242 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/00, 9/22, 9/32, 31/365, A61P 33/00

(74) Agent: FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE; Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, Victoria 3000 (AU).

(21) International Application Number: PCT/AU02/00868

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

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data: FR 7614 11 September 2001 (11.09.2001) AU

(81) 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, 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.

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

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): MARTINOD, Serge, E. [US/US]; 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427 (US). BRANDON, Malcolm [AU/AU]; 8 Tinnam Court, Bulleen, Victoria 3105 (AU). PACKARD, Robert, V. [US/US]; 11 Dix Road, Westfield, CT 06109 (US). WARD, Brian, J. [US/US]; 1 Sunset Terrace, Kismetank, ME 04043 (US).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PREPARATION OF SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: A sustained release apparatus including a silicone support material; and a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material; the pharmaceutically active composition including at least one pharmaceutically active component; and optionally a carrier therefor; the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30 % to 75 % by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

WO 03/022242 A1

5
X

PREPARATION F SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

The present invention relates to sustained release pharmaceutical compositions, and in particular a method for the preparation thereof. More specifically, the present invention relates to a sustained release pharmaceutical composition, which provides a significant increase in pharmaceutical payload.

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 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. 81959/1995), and another, by forming an outer layer consisting of hydrophobic polymer alone (Japanese patent publication (Tokkohei) No. 187994/1995).

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.

In addition, techniques known in the prior art for producing sustained release implants utilise a silicone based technology based on an extrusion or molding system.

Difficulties have been encountered in attempting to scale up such techniques to commercial volumes. Difficulties have also been encountered in applying such extrusion techniques to pharmaceutical actives such as Ceftriaxone and Recombinant Porcine Somatotropin (rPST). For example, such activities interfere with silicone chemistry due to their chemical composition or exhibit temperature sensitivity.

6
JK

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

Accordingly, in a first aspect of the present invention, there is provided a sustained release apparatus including

- 5 a silicone support material; and
 a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material;

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

 the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

- 15 The sustained release apparatus is preferably of the form of an uncovered or covered rod or dispersed matrix type. Whilst such apparatuses have been proposed in the prior art, such apparatuses in the prior art have been limited by their ability to provide relatively low loading capacities, e.g. less than 30% by weight of active.

- 20 The sustained release apparatus according to the present invention preferably exhibits loading capacities of pharmaceutical active of 35% to 65% by weight, more preferably 35% to 55% by weight, most preferably approximately 40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.

- 25 Such increased loading capacity 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 apparatus may provide approximately zero order release of pharmaceutical active.

7
X

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, filarioides, platyhelminths and protozoa.

Other macrocyclic lactones which may be used include moxidectin, eprinomectin, doramectin or mixtures thereof.

10 Accordingly, in a preferred aspect there is provided a sustained release apparatus including

a silicone support material; and

an anthelmintic composition carried in or on the support material;

the anthelmintic composition including

15 an anthelmintic component; and optionally

a carrier therefor;

the anthelmintic component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, preferably approximately 35% to 55% by weight, more preferably approximately 40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.

20 The anthelmintic component preferably includes a macrocyclic lactone, more preferably ivermectin.

The silicone support material may be formed from a silicone elastomer. The silicone support material may include a liquid silicone as described below.

25 The anthelmintic carrier, when present, may include standard carrier components as described below.

The silicone support material may be of any suitable form. The sustained release support material may take the form of a support matrix or rod, preferably a

8
/

covered rod structure.

A partially covered rod may be used. Such a structure permits further modification of the release characteristics of the sustained release apparatus according to the present invention. An eccentric or asymmetric rod, optionally
5 partially or fully covered, may be used. Illustrative examples thereof are provided in Figures 1 and 2 below.

In a preferred aspect of the present invention the sustained release apparatus may take the form of a biocompatible article suitable for insertion into the body of an animal to be treated.

10 The biocompatible article may include a medical instrument, apparatus or prosthetic device, or part thereof.

Accordingly, in this aspect of the present invention, there is provided a biocompatible article including a sustained release apparatus including

a silicone support material; and
15 a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material;

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

20 the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, preferably approximately 35% to 65% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

For example, the biocompatible article may include a catheter, or prosthetic appliance, or medical implant, e.g. for reconstructive, dental or cosmetic surgery.
25 Implant materials for replacing or filling bone or like defects are particularly preferred.

It will be understood that by incorporating a pharmaceutically active composition in or on such biocompatible articles, a sustained therapeutic effect

9.
P

may be achieved at the site of insertion.

For example, heparin, an anti-coagulation agent, may be included as the pharmaceutically active component on, or in, e.g. a catheter, thus reducing the possibility of blood clots during surgical or other medical procedures.

5 Similarly, verapamil, an anti-anginal agent, may be included in biocompatible article such as synthetic heart valves, arterial implants, or part thereof, or the like as a prophylactic treatment against anginal attacks.

Growth factors, e.g. nerve growth factors, may similarly be included, for example to assist the healing process, e.g. after surgical procedures.

10 In the sustained release apparatus according to the present invention, the silicone support material may be formed from a silicone base polymer. The silicone base polymer may be of any suitable type. A biocompatible silicone base polymer is preferred. A methyl-vinyl polysiloxane polymer is preferred. A vinyl-substituted dimethyl siloxane polymer is particularly preferred. A low viscosity
15 material is preferred, particularly for extrusion applications. A 40-durometer or lower formulation is preferred.

A reinforcing filler, e.g. a silica, preferably a fumed silica, may be included in the silicone base polymer. A silicone elastomer including fumed silica sold under the trade designations CS10401 or CS10701, and blends thereof, available from
20 IMMIX Technologies LLC, Cr-Sil Division, have been found to be suitable. The reinforcing filler may be present in amounts of from approximately 1.0 to 33% by weight, preferably 10 to 20%, more preferably 10 to 15% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

The silicone base polymer component may be present in amounts of from
25 approximately 15 to 70% by weight, preferably approximately 25% to 65% by weight, based on the total weight of the apparatus. The silicone base polymer can be either liquid form or "gum stock." Preference is dictated by the type of process used to form and coat the sustained release apparatus. Blending of multiple forms

4x10

is a typical procedure for obtaining the desired physical properties.

The pharmaceutically active composition, as described above, may include

- 5 at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor.

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

- 10 The pharmaceutically active component may be exemplified by, but not limited to, one or more selected from 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-protists	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
Hematincs	Hemostatics
Hormone replacement therapies	Hormones and analogs
Immunostimulants	Minerals
Muscle relaxants	Natural products
Nutraceuticals and nutritionals	Obesity therapeutics

Ophthalmic pharmaceuticals
Pain therapeutics
Respiratory pharmaceuticals
Transplantation products
Vaccines and adjuvants

Osteoporosis drugs
Peptides and polypeptides
Sedatives and tranquilizers
Urinary acidifiers
Vitamins

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

- 5 The pharmaceutically active component may be a heat-susceptible component such as rPST and/or a sulfur-containing component such as ceftriaxone.

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

- 10 The present invention is particularly appropriate for pharmaceuticals that are very active even in extremely small quantities and whose sustained long-term administration is sought. When used in substantially increased quantities, such pharmaceuticals may be applied to disease indications heretofore untreatable over an extended period. The pharmaceuticals may be exemplified by, but not limited to, one or more selected from the group consisting of cytokines (eg. interferons and interleukins), hematopoietic factors (eg. colony-stimulating factors and erythropoietin), hormones (eg. growth hormone, growth hormone releasing factor, calcitonin, luteinizing hormone, luteinizing hormone releasing hormone, and insulin), growth factors (eg. somatomedin, nerve growth factor), neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes (eg. asparaginase, superoxide dismutase, tissue 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.
- 15
- 20

- 25 The interferons may include alpha, beta, gamma, or any other interferons or

12
13

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.

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

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

Varicella

Yellow Fever

13

Pharmaceuticals that can 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, 5
peplomycin 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 trembolone may be used.

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

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
20 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 Japan 13th Edition (1996): practically insoluble (the amount of more than or equal to
25 10000 ml of solvent is required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute), very hard to dissolve (the amount of more than or equal to 1000 ml and less than 10000 ml of solvent is required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute), or hard to dissolve (the amount of more than or equal to 100 ml and less than 1000 ml of solvent is required to dissolve 1 g or 1 ml of a solute).

14
[

Specific examples of the lipophilic pharmaceutical include, but are not limited to, antibiotics such as avermectin, ivermectin, spiramycin, and ceftiofur; antimicrobials (eg. amoxicillin, erythromycin, oxytetracycline, and lincomycin), anti-inflammatory agents (eg. 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), 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 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 a preparation results in a sustained release preparation of a vaccine with an adjuvant.

The pharmaceutically active composition is characterised by including an amount of pharmaceutical active component up to approximately 85% by weight, preferably less than approximately 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

As stated above, the pharmaceutically active composition according to the present invention may further include 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.

1/615

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). A sugar or salt or mixtures thereof are preferred. A mixture of sodium chloride and mannitol is particularly preferred.

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 is not limited to, polyethylene glycol or a derivative thereof, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol or a derivative thereof, a fatty acid ester, a sodium alkylsulfate of sugars, and more specifically, polyethylene glycol, polyoxy stearate 40, polyoxyethylene[196]polyoxypropylene[67]glycol, polyoxyethylene[105]polyoxypropylene[5]glycol, polyoxyethylene[160]polyoxypropylene[30]glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, and sodium deoxycholic acid (sodium deoxycholic acid (DCA)).

Polyoxyethylene polyoxypropylene glycol (also called poloxymers as a generic term), sucrose, or a mixture of sucrose and sodium deoxycholic acid (DCA) are preferred.

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

as vaccines, i.e. water-soluble drugs.

The pharmaceutical carrier may constitute from approximately 0% to 30% by weight, preferably approximately 15% to 25% by weight, more preferably approximately 10% to 20% by weight, based on the total weight of the sustained
5 release apparatus.

The sustained release apparatus may include additional carrier or excipients, fillers, lubricants, plasticisers, binding agents, pigments and stabilising agents.

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

Where the sustained release apparatus takes the form of a biocompatible article, e.g. an implant, calcium fillers, e.g. calcium phosphate, are particularly preferred.

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

Accordingly, in a further aspect of the present invention, there is provided a process for the preparation of a sustained release apparatus including
a silicone support material; and
20 a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material;
the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
25 the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus, which process includes
providing

17
17
1

- a silicone base polymer;
a cross-linking agent;
a pharmaceutically active component;
a peroxide or metal catalyst ; and
5 a low temperature curing inhibitor;
pre-mixing at least a portion of the silicone base polymer and the metal catalyst together to form a first part;
pre-mixing the cross-linking agent, low temperature curing inhibitor, any remaining silicone base polymer, and pharmaceutical active for a time sufficient to
10 at least partially wet the pharmaceutical active and form a second part; and
mixing the first and second parts together as a batch or continuously; and
feeding the mixture into a molding or extrusion apparatus at a relatively low temperature for a relatively short time sufficient to permit the components to cure to form the sustained release apparatus.

- 15 It has surprisingly been found that the use of the process according to the present invention permits preparation of a sustained release apparatus with significantly increased payloads.

- As described above, the silicone base polymer may include a methyl-vinyl silicone polymer. The silicone base polymer may further include a reinforcing
20 filler, e.g. a fumed silica. Fumed silica provides a high surface area relative to its weight so is preferred for high tear strength applications such as extrusion.

- The process of preparing the sustained release apparatus is a multi-step process; e.g. pre-mix, mix, form, cure, and optionally coat. This permits the composition to be mixed thoroughly with silicone base polymer before the
25 pharmaceutical active and catalyst are brought into contact.

Accordingly, pharmaceutical actives, e.g. sulfur containing chemicals, which heretofore could not be used, e.g. due to inhibition of silicone curing, may be used in the process according to the present invention.

By utilizing a pre-mixing step, potential interference between the

178

pharmaceutical active and catalyst may be reduced or minimized. The pre-mixing process also enables more thorough dispersion of the pharmaceutical actives and carriers without adding to the "work-time" of the final silicone mixture.

Surprisingly, temperatures between approximately 100°C to 200°C,
5 preferably approximately 100°C to 150°C may be used.

As the process may be conducted at, or below, approximately 200°C, the method may be applied to the preparation of delivery systems for pharmaceutical actives including sensitive, particularly heat-sensitive, pharmaceutical actives. The duration of the curing step may range from approximately 30 seconds to 180
10 minutes depending upon the type of process used. For heat-sensitive actives, a curing time of approximately 30 seconds to 30 minutes at a temperature below the degradation temperature, preferably approximately 30 seconds to 15 minutes, more preferably approximately 45 seconds to 5 minutes, may be used.

The catalyst used may be a peroxide or metal catalyst. However,
15 pharmaceutical actives, e.g. sulfur-containing pharmaceuticals, which heretofore could not be used, e.g. due to fouling of the catalyst, may be used in the process according to the present invention.

Such curing conditions are preferably achieved utilizing a metal catalyst, more preferably a platinum or rhodium catalyst.

20 A platinum-containing catalyst is preferred for medical applications. If a platinum catalyst is used, it may or may not be attached to an organic ligand. The preferred catalyst is dependent upon the choice of inhibitor, concentration of inhibitor, concentration of cross-linker, and the desired curing profile.

Preferably the platinum catalyst is present in amounts of from
25 approximately 0.05% to 0.25%, by weight, based on the total weight of the reaction mixture.

The relatively high concentration of metal catalyst may compensate for the relatively low temperatures at which the process is conducted. For convenience,

the metal catalyst may be provided in a mixture with a portion of the silicone base polymer component.

As the process according to the present invention is conducted at such relatively low temperatures, a curing inhibitor that will act as a curing inhibitor at such low temperatures is required. Preferably the low temperature curing inhibitor includes an unsaturated cyclosiloxane, more preferably tetramethyl tetra vinyl cyclosiloxane.

The amount of inhibitor used is dependent on the curing temperature selected, the lower the temperature the lower the concentration of inhibitor required. A concentration of approximately 2.5 to approximately 15% by weight preferably approximately 5 to 10% may be used.

In a preferred form, where the pharmaceutically active component does not tend to inhibit the silicone curing process, a portion of the pharmaceutically active component may be included in the first part. This is preferred where a high loading capacity of active is to be achieved.

In a preferred embodiment of the process of the present invention, a carrier for the pharmaceutical active may be included. Accordingly, the process may further include

providing a carrier for the pharmaceutically active component in an amount of from approximately 15% to 25% by weight based on the total weight of the reaction mixture; and

pre-mixing the pharmaceutical carrier in the first part.

The pharmaceutical carrier may preferably include a sodium chloride, mannitol or a mixture thereof.

Injection-molding processes may utilize up to 100% liquid silicone base polymer. Compression-molding or transfer-molding may utilize approximately 0.5 to 20% by weight, preferably approximately 2.5 to 7.5% by weight of a liquid silicone component.

2/20

The cross-linking agent utilized in the process according to the present invention may be of any suitable type. A siloxane polymer, e.g. a partially methylated polysiloxane polymer, may be used. A short chain partially hydrogenated dimethyl siloxane polymer is particularly preferred.

- 5 The cross-linking agent may be present in amounts of from approximately 5% to 25% by weight, preferably approximately 10% to 15% by weight, based on the total weight of the reaction mixture.

- As stated above, the sustained release apparatus is preferably provided with a silicone coating. Accordingly in a preferred aspect of the present invention,
- 10 the process may further include
- providing a liquid coating composition; and
 - coating the apparatus with the coating composition.

The liquid coating composition may include a liquid silicone component, for example a liquid siloxane polymer.

- 15 The liquid coating composition may be applied utilizing any standard technique. A dip coating process may be used, and the coating permitted to dry.

In a further preferred aspect of the present invention, the coating may be modified to provide a stronger coating layer and to extend the life of the implant. Accordingly, in this aspect, the process may further include

- 20 providing
- a liquid coating composition including
 - a liquid silicone base material;
 - a cross-linking agent; and
 - metal catalyst
- 25 coating the apparatus with the coating composition; and
- heating the coated apparatus to a temperature and for a time sufficient to cure the coating layer.

The liquid silicone base material of the coating composition may be an

21

unsaturated silicone, e.g. siloxane polymer. The liquid silicone base material may be the same as, or similar to, the low temperature curing inhibition material described above. A tetramethyl tetravinyl cyclosiloxane may be used.

5 The liquid silicone base material may be present in the coating composition in amounts of from approximately 35% to 95% by weight, preferably approximately 40% to 80% by weight, more preferably approximately 50% to 70% by weight, based on the total weight of the coating composition.

10 The cross-linking agent of the coating composition may be a short chain liquid siloxane polymer. The cross-linking agent may be the same as, or similar to, the cross-linking agent described above. A short chain hydrogenated dimethyl polysiloxane is preferred.

The metal catalyst may be a platinum or rhodium catalyst, as described above.

15 The coating process may be run utilizing a batch process or may preferably be conducted continuously with the formation of the apparatus. For example the coating process may be conducted utilizing a co-extrusion apparatus, such that the coating layer may be delivered concentrically around the sustained release apparatus. The coating process may accordingly be conducted at temperatures and for times similar to those described above.

20 The cross-linking agent may be present in the coating composition in amounts of from approximately 2.5% to 25% by weight, preferably approximately 5% to 15% by weight, based on the total weight of the coating composition.

25 The sustained release apparatus of the present invention may have a rod-like shape, for example it is selected from circular cylinders, prisms, and elliptical cylinders. When the device will be administered using an injector-type instrument, a circular cylindrical device is preferred since the injector body and the injection needle typically have a circular cylindrical shape, though other shaped objects may be used. For example, dog microchips may be administered using an injector

2322

type instrument.

The size of the pharmaceutical formulation of the present invention may, in the case of subcutaneous administration, be relatively small. For example using an injector-type instrument, the configuration may be circular cylindrical, and the cross-sectional diameter in this embodiment is preferably approximately 0.5 to 4.0 mm, more preferably 0.5 to 1.7 mm, and the axial length is preferably approximately 1 to 40 mm, more preferably 10 to 30 mm.

The thickness of the outer layer should be selected as a function of the material properties and the desired release rate. The outer layer thickness is preferably 0.02 mm to 2mm, more preferably 0.10 mm to 1 mm, and even more preferably 0.15 mm to 0.2 mm.

The ratio of the axial length of the pharmaceutical formulation to the cross-sectional diameter of the inner layer may, in any case, be one or more and is more preferably two or more and most preferably five or more.

Where a double-layer structure is used, the pharmaceutical-containing inner layer and the drug-impermeable outer layer may be fabricated separately or simultaneously. Silicone is known for swelling with water and being gas-permeable.

A pharmaceutical formulation with an open end at one terminal 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 a disease condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes

23

administering to the animal a sustained release apparatus including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support
material;

- 5 the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts ranging
from 30 to 75% by weight, preferably approximately 35% to 65% by weight, based
10 on the total weight of the sustained release apparatus.

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

For example, in animals suffering from parasitic infections such as fleas, the
animals may be treated utilising the sustained release apparatus including an anti-
parasitic drug such as a macrocyclic lactone, e.g. ivermectin, moxidectin,
eprinomectin, doramectin or mixtures thereof.

- 20 Heretofore, it was not possible to achieve a required blood concentration
threshold to permit treatment of such a parasitic disease utilising a sustained
release approach, as the required blood concentration threshold could not be
achieved utilising such a mechanism.

- 25 In a further preferred form, the method according to this aspect of the
present invention permits the treatment, over an extended period, of diseases and
related indications heretofore not treatable due to the sensitivity of the
pharmaceutical active.

In this form, the sustained release apparatus may take the form of a
biocompatible article as described above, e.g. medical apparatus or implant, as

2A

silicone support material.

In an alternative embodiment a growth hormone, e.g. recombinant porcine somatotropin rPST may be administered to an animal. The required blood concentration may be maintained for an extended period.

- 5 The method of administration may include subcutaneous or intramuscular injection, intranasal insertion or indwelling intrarectal insertion or indwelling, for example as a suppository or utilizing oral administration.

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

- 15 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 blood levels for successful treatment of selected disease indications.

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

- 20 In the figures:

Figure 1 is a diagrammatic representation of an asymmetric covered rod design of a sustained release apparatus according to the present invention.

In the figure, the lighter colour illustrates a 100% silicone covering and the darker colour in the silicone carrier carrying the pharmaceutical active.

- 25 Figure 2 is a diagrammatic representation of an eccentric covered rod design of a sustained release apparatus according to the present invention.

EXAMPLE 1B
26**rPST formulation 1**

The A-part of a rPST formulation was prepared as follows.

First a platinum catalyst masterbatch (Pt MB) was prepared by mixing on a
5 two-roll mill:

10.0 g silicone-base material (base 1) comprising a 60 durometer vinyl
substituted dimethyl siloxane

0.02 g of a platinum catalyst

Then 2.00 g of the Pt MB was mixed with the following on a two-roll mill:

10 4.00 g of 60 durometer silicone-base material

4.00 g of a 50:50 sugar mixture (60 durometer base with confectioner's
sugar)

This completed the A-part of the PST formulation.

A B-part of the PST formulation was then prepared as follows:

15 First the following were mixed on a two-roll mill:

5.50 g of 60 durometer silicone-base material

0.30 g of Hydride MB (which contained 33% by weight hydride fluid)

0.20 g of an FDA approved red pigment

20 Then 4.00 g of recombinant porcine somatotrophin rPST were mixed in on
the mill.

Next, both the A and B-parts were separated into four balls of
approximately 2.5 g each. Then one ball of A was combined with one ball of B on
the two-roll mill. This was loaded into the mold. The four 5 g shots produced 8
implants. These implants were then coated with liquid silicone and left to cure

overnight.

EXAMPLE 2

rPST formulation 2

26.0 g of rPST was placed in a 50 ml beaker. Then the following were
5 added:

1.585 g 60 durometer silicone-base material

0.10 g of Red 324 (an FDA approved red pigment)

0.025 g hydride concentrate (cross-linking agent).

0.5 g of Pt MB was added. This was blended directly on the two-roll mill
10 and loaded into the mold. This produced two implants that were then coated with
liquid silicone and left to cure overnight.

EXAMPLE 3

PST formulation 3

An A-part of a rPST formulation was prepared as follows:

15 A platinum catalyst master batch (PtMB) was prepared by mixing a silicone-
base material comprising a 60 durometer vinyl substituted dimethyl siloxane with a
platinum catalyst on a two-roll mill to form a PtMB containing 5% w/w platinum.

An A-part of the rPST formulation was formed by mixing the following
components on a two-roll mill.

27/28

TABLE 1

A-part component	% by weight
Salt (NaCl, ground and sieved)	24.33
Mannitol	24.33
Silicone base polymer EX849 (40 durometer vinyl substituted dimethyl siloxane)	46.34
PtMB CPO-085 (5% w/w platinum catalyst)	6.00

A B-part of the rPST formulation was then prepared as follows:

TABLE 2

B-part component	% by weight
Silicone base polymer EX849 (40 durometer vinyl substituted dimethyl siloxane)	12.08
Cross-linking agent XL2 (short chain hydrogenated dimethyl polysiloxane)	16.67
Low temperature curing inhibitor 88785 (tetramethyl tetravinyl cyclosiloxane)	11.67
Low viscosity polymer * (Silicone polymer viscosity modifier)	10.42
Recombinant porcine somatotropin (rPST)	49.17

- 5 * Low viscosity silicone polymer component added to reduce shear forces during extrusion.

The first four components are mixed together in a suitable container and the rPST subsequently added.

- 10 By including the rPST active in the B-side, inhibition of silicon curing is reduced or eliminated.

The A-part and B-part of the rPST formulation are mixed in a single screw

co-extruder in a ratio of approximately 1 to 2. The single screw extruder has a L:D ratio of 1 to 20.

The process was conducted in a single screw co-extrusion apparatus where a coating layer is formed concentrically and cotermiously with the apparatus.

5 Experiment 1A

The following ingredients were mixed to form a coating composition:

TABLE 3

Coating layer component	% by weight
Liquid silicone base polymer 88765 (tetramethyl tetravinyl cyclosiloxane)	93.5
Cross-linking agent XL2 (short chain hydrogenated dimethyl polysiloxane)	4.0
Platinum catalyst PMB CPO-085 (5% w/w platinum catalyst)	2.5

All equipment is cooled to approximately 15°C.

- 10 The reaction mixture is then introduced into a IR curing oven at approximately 120°C and the mixture passes through the oven in approximately 60 seconds. The extrusion profile exits at approximately 39°C, thus permitting full curing of the reaction mixture but reducing or eliminating degradation of the heat sensitive rPST active.

15 EXAMPLE 4

Ivermectin (IVM)

The following components were mixed together:

38.0 g IVM

6.2 g NaDCA
3.3 g sucrose

Silicone fluid was added until the powder was fully wetted.

The following components were then added to the mixture:

- 5 9.00 g of liquid silicone fluid
0.45 g of hydride concentrate (cross-linking agent).
1.00 g of Violet pigment (FDA Approved).

0.5 g of Pt MB was spread out on the two-roll mill. 4.50 g of the mixture was gradually mixed into the Pt MB.

- 10 The titration was then begun as follows:

1. Spread 2.00 g of 40 durometer FDA-grade silicone-base material
2. 49g of B-side mixture was added.
3. 5.00 g of the resulting mixture was removed.
4. Repeat steps 1-3.

- 15 The above titration procedure was performed 11 times.

29
R

TABLE 4

Titration number	Concentration of powder %	Concentration of IVM %	Result of formulation
1	82.0	85.6	Dry and crumbling
2	78.8	83.0	Too stiff
3	76.6	80.4	Too stiff
4	72.1	57.7	Stiff
5	88.7	54.9	Stiff
6	65.2	52.1	No problem
7	61.5	49.2	No problem
8	57.8	46.2	No problem
9	54.0	43.2	No problem
10	50.0	40.0	No problem
11	45.8	36.6	No problem

5 After all 11 titrations were completed, each 5.00 g sample was mixed with 0.050 g of Pt MB on a two-roll mill. The first titration sample was not suitable for molding. The remaining samples were loaded into a transfer mold and two implants were made from each sample. Implants from samples 2 and 3 were of poor quality, but the remaining samples were excellent implants. The implants were then dip-coated with liquid silicone. All the implants produced from samples 2 to 11 were injected into animals for clinical studies.

10

EXAMPLE 5

Four calves were implanted with 20 x 0.2 cm lengths of SDS IVM implants. Implants were placed subcutaneously in the ear.

Serum samples were analysed by the Australian Government Analytical Laboratories, Perth, Western Australia.

TABLE 5

Calf number	Serum Ivermectin (ng/ml)				
	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
11	ND	1.0	0.25	-	-
17	ND	1.4	1.3	0.81	0.28
43	ND	1.8	2.0	1.8	1.9
55	ND	1.8	1.3	1.1	1.1

Abbreviations

ND = Less than 0.2 ng/ml

- 5 Calf number 11 had its implants removed one week after implantation. While calf number 17 had its implants removed at 4 weeks.

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
10 different combinations constitute various alternative aspects of the invention.

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

32
M
A**CLAIMS**

1. A sustained release apparatus including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support
5 material;
the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts of from
10 approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained
release apparatus.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
apparatus is of the uncovered or covered rod, or dispersed matrix type.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein the
15 apparatus takes the form of a rod bearing a silicone coating thereover.
4. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
pharmaceutically active component is present in amounts of from approximately
40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.
5. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
20 silicone support material is formed from a silicone base polymer.
6. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer includes a methyl-vinyl polysiloxane polymer.
7. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer includes a silicone elastomer including a fumed silica as
25 reinforcing filler.
8. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer is present in amounts of from approximately 15% to 70% by

33

weight, based on the total weight of the apparatus.

9. A sustained release apparatus according to Claim 8, wherein the silicone base polymer is present in amounts of from approximately 25% to 65% by weight, based on the total weight of the apparatus.

6 10. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
pharmaceutically active composition includes a pharmaceutically active
component selected from one or more of the group consisting of acetone-
preparations, anabolic agents, anaesthetics, analgesics, anti-acid agents, anti-
arthritic agents, antibodies, anti-convulsants, anti-fungals, anti-histamines, anti-
10 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 coccidiocides,
15 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
20 therapeutics, peptides and polypeptides, respiratory pharmaceuticals, sedatives
and tranquilizers, transplantation products, urinary acidifiers, vaccines and
adjuvants and vitamins.

11. A sustained release apparatus according to Claim 10, wherein the
pharmaceutically active component includes one or more selected from the group
25 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.

12. A sustained release apparatus according to Claim 11, wherein the
30 pharmaceutically active component includes a vaccine component selected from

3A
✓
3

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

13. A sustained release apparatus according to Claim 12, 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.

14. A sustained release apparatus according to Claim 13, wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasitic agent which includes ivermectin.

15. A sustained release apparatus including
a silicone support material; and
an anthelmintic composition carried in or on the support material;
the anthelmintic composition including
an anthelmintic component; and optionally
a carrier therefor;
the anthelmintic component being present in amounts of from
approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the apparatus.

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

35
6
3

or mixtures thereof.

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

18. A process for the preparation of a sustained release apparatus
5 including

a silicone support material; and

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

the pharmaceutically active composition including

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

the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus, which process includes

15 providing

a silicone base polymer;

a cross-linking agent;

a pharmaceutically active component;

a peroxide or metal catalyst ; and

20 a low temperature curing inhibitor;

pre-mixing at least a portion of the silicone base polymer and the metal catalyst together to form a first part;

pre-mixing the cross-linking agent, low temperature curing inhibitor, any remaining silicone base polymer, and pharmaceutical active for a time sufficient to
25 at least partially wet the pharmaceutical active and form a second part; and

mixing the first and second parts together as a batch or continuously; and

feeding the mixture into a molding or extrusion apparatus at a relatively low temperature for a relatively short time sufficient to permit the components to cure to form the sustained release apparatus.

30 19. A process according to Claim 18, wherein the silicone base polymer includes a methyl-vinyl siloxane polymer.

37/36

20. A process according to Claim 18, wherein the silicone base polymer further includes a reinforcing filler.

21. A process according to Claim 20, wherein the reinforcing filler is a fumed silica present in amounts of from approximately 5 to 15% by weight, based
5 on the total weight of the reaction mixture.

22. A process according to Claim 18, wherein the silicone base polymer is present in amounts of from approximately 15 to 70% by weight, based on the total weight of the reaction mixture.

23. A process according to Claim 18, wherein the cross-linking agent
10 includes a siloxane polymer.

24. A process according to Claim 23, wherein the siloxane polymer is a partially hydrogenated polyaloxane polymer.

25. A process according to Claim 18, wherein the metal catalyst includes a platinum or rhodium catalyst.

15 26. A process according to Claim 25, wherein the catalyst is a platinum catalyst present in amounts of from approximately 0.05% to 0.25%, by weight, based on the total weight of the reaction mixture.

27. A process according to Claim 18, wherein the low temperature curing inhibitor includes an unsaturated cyclosiloxane.

20 28. A process according to Claim 27 wherein the low temperature curing inhibitor is a tetramethyl tetra-vinyl cyclosiloxane.

29. A process according to Claim 18 wherein the duration of the curing step is from approximately 30 seconds to 30 minutes, at a temperature below the degradation temperature of the heat sensitive pharmaceutically active.

25 30. A process according to Claim 29, wherein the process is conducted

37

at a temperature of approximately 100°C to 200°C.

31. A process according to Claim 27, wherein the process is conducted at a temperature of approximately 100°C to 150°C.

32. A process according to Claim 18, wherein the pharmaceutically active component is present in amounts of from approximately 35% to 85% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

33. A process according to Claim 18, 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.

34. A process according to Claim 33, wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasitic agent which includes ivermectin.

35. A process according to Claim 33, 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.

36. A process according to Claim 35, wherein the pharmaceutically active component includes a hormone.

37. A process according to Claim 36, wherein the hormone is recombinant porcine somatotropin (rPST).

38. A process according to Claim 18 wherein the pharmaceutically active component includes a sulphur containing component.

39. A process according to Claim 38, wherein the sulphur containing component is ceftriaxone.

40. A process according to Claim 18, further including
providing a carrier for the pharmaceutically active component in an amount
5 of from approximately 15% to 25% by weight based on the total weight of the
reaction mixture; and
pre-mixing the pharmaceutical carrier in the first part.

41. A process according to Claim 40, wherein the pharmaceutical carrier includes sodium chloride or mannitol or mixtures thereof.

10 42. A process according to Claim 18, wherein a portion of the pharmaceutically active component is included in the first part.

43. A process according to Claim 18, wherein the mixture is fed into an extrusion apparatus.

15 44. A process according to Claim 18, further including
providing a liquid coating composition; and
coating the apparatus with the coating composition.

45. A process according to Claim 44, wherein the liquid coating composition includes a liquid siloxane component.

20 46. A process according to Claim 44, further including
providing
a liquid coating composition including
a liquid silicone base material;
a cross-linking agent; and
metal catalyst

25 coating the apparatus with the coating composition; and
heating the coated apparatus to a temperature and for a time sufficient to
cure the coating layer.

39
✓

47. A process according to Claim 46, wherein the coating process is conducted cotermiously with the formation of the sustained release apparatus.

48. A process according to Claim 47, wherein the process utilizes a co-extrusion apparatus such that the coating layer is deposited concentrically around
5 the apparatus.

49. A biocompatible article including a sustained release apparatus including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support
10 material;
the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts of from
15 approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

50. A biocompatible article according to Claim 49, wherein the pharmaceutically active component is present in amounts from approximately 40% to 50% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.

20 51. A biocompatible article according to Claim 49 wherein the biocompatible article is a medical instrument, apparatus or prosthetic device or part thereof.

52. A biocompatible article according to Claim 51, wherein the biocompatible article is a catheter, prosthetic appliance or medical implant for
25 reconstructive dental or cosmetic surgery.

53. A biocompatible article according to Claim 52, wherein the biocompatible article is a medical implant material for replacing or filling bone or like defects.

40
X
X

54. A biocompatible article according to Claim 49, wherein the silicone support material is formed from a silicone base polymer.

55. A biocompatible article according to Claim 54, wherein the silicone base polymer includes a methyl-vinyl polysiloxane polymer.

5 56. A biocompatible article according to Claim 54, wherein the silicone base polymer includes a silicone elastomer including a fumed silica as reinforcing filler.

10 57. A biocompatible article according to Claim 49, 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.

15 58. A biocompatible article according to Claim 57, wherein the pharmaceutically active component includes an anti-coagulation agent.

59. A biocompatible article according to Claim 58, wherein the biocompatible article is a catheter.

20 60. A biocompatible article according to Claim 59, wherein the pharmaceutically active component includes an anti-anginal agent.

61. A biocompatible article according to Claim 60, wherein the biocompatible article is a synthetic heart valve, arterial implant or part thereof.

25 62. A biocompatible article according to Claim 49, 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,

2A

proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

63. A biocompatible article according to Claim 62, wherein the pharmaceutically active component includes a nerve growth factor.

64. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a disease
5 condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release apparatus including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material;
10 the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts ranging
from 30 to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release
15 apparatus.

65. A method according to Claim 64, wherein the pharmaceutically active component is present in amounts ranging from 40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.

66. A method according to Claim 64, wherein the silicone support
20 material is formed from a silicone base polymer.

67. A method according to Claim 66, wherein the silicone base polymer includes a methyl-vinyl polysiloxane polymer.

68. A method according to Claim 66, wherein the silicone base polymer includes a silicone elastomer including a fumed silica as reinforcing filler.

25 69. A method according to Claim 64, 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,

42
3
X

therapeutic agents for arterial occlusion, anti-cancer drugs, therapeutic agents for diabetes, and therapeutic agents for osteopathy.

70. A method according to Claim 69 wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasitic agent which includes Ivermectin.

5 71. A method according to Claim 64, 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
10 bone metabolism, vaccines and antibodies.

72. A method according to Claim 64, wherein the sustained release apparatus forms part of a biocompatible article.

73. A method according to Claim 72, wherein the biocompatible article is a catheter, prosthetic appliance or medical implant for reconstructive, dental or
15 cosmetic surgery.

74. A method according to Claim 73, wherein the biocompatible article is a catheter, and the pharmaceutically active component includes an anti-coagulation agent.

75. A method according to Claim 73, wherein the biocompatible article is
20 a synthetic heart valve, arterial implant or part thereof, and the pharmaceutically active component includes an anti-anginal agent.

76. A method according to Claim 64, wherein the animal to be treated is selected from the group consisting of sheep, cattle, goats, horses, camels, pigs, dogs, cats, ferrets, rabbits, marsupials, buffalos, yacks, primates, humans, birds
25 including chickens, geese and turkeys, rodents including rats and mice, fish and reptiles.

77. A method according to Claim 76, wherein the animal to be treated is

selected from cattle, sheep, pigs, dogs and humans.

43
X
X

1/1

4/5

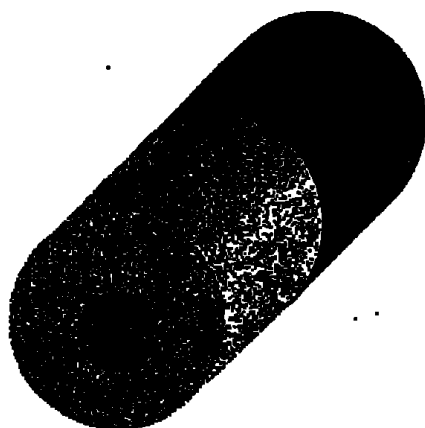


Figure 1



Figure 2

(19) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
20 de marzo de 2003 (20.03.2003)

(10) Número Internacional de Publicación

PCT

WO 03/022242 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/00, 9/22 9/52, 31/385, A61P 33/00 (74) Agente: FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE; Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, Victoria 3000 (AU)
- (21) No. Solicitud Internacional: PCT/AU02/00888 (81) Países destinatarios (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
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 01 de julio de 2002 (01.07.2002) (84) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la Prioridad: PR 7814 11 de septiembre de 2001 (11.09.2001) AU
- (71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): SMART DRUG SYSTEM INC [US/US]; 181 South Broad Street, Suite 102, Pawcatuck, CT 06378 (US).
- (72) Inventores, e
- (75) Inventores/Solicitantes / (para US únicamente): MARTINOD, Serge, R. [US/US]; 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427 (US). BRANDON, Malcolm [AU/AU]; 8 Tanami Court, Bulleen, Victoria 3105 (AU). PACKARD, Robert, V. [US/US]; 11 Dix Road, Wetherfield, CT 06109 (US). WARD, Brian, J. [US/US]; 1 Sunset Terrace, Kennebunk, ME 04043 (US).
- Publicado: — con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

(57) Extracto: Un aparato de liberación sostenida que comprende un material de soporte de silicona; y una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él; conteniendo la composición farmacéuticamente activa por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y opcionalmente un transportador para él; estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30 % a 75 % en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

WO 03/022242 A1

46
X

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación sostenida y, en particular, a un método para la preparación de las mismas. Más específicamente, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica de liberación sostenida, que ofrece un aumento significativo en la carga útil farmacéutica.

En el arte previo se conocen un número de sistemas de administración de medicamentos.

Por ejemplo, una preparación de liberación de medicamento controlada usando como transportador un material de polímero hidrófobo, que no se degrada luego de la administración en el cuerpo vivo. Existen dos métodos de controlar la liberación de un medicamento de dicha preparación; uno, usando un aditivo tal como una albúmina (Publicación de Patente Japonesa (Tokkohei) No. 61959/1995), y otro, formando una capa exterior que consta de polímero hidrófobo solo (Publicación de Patente Japonesa (Tokkaihei) No. 187994/1995).

Sin embargo, donde una indicación de enfermedad requiere la obtención de un nivel de plasma sanguíneo umbral elevado y/o requiere la administración de múltiples sustancias farmacéuticas y/o requiere que se continúe una liberación sostenida durante un período ampliado a niveles elevados, los sistemas de administración de medicamentos conocidos en el arte previo exhiben generalmente una capacidad insuficiente de transporte del medicamento.

Además, técnicas conocidas en el arte previo para producir implantes de liberación sostenida utilizan una tecnología a base de silicona fundamentada en un sistema de moldeo o extrusión.

2147
X

Se han encontrado dificultades al tratar de ampliar dichas técnicas a volúmenes comerciales. Igualmente se han afrontado dificultades al aplicar tales técnicas de extrusión a activos farmacéuticos tales como Cefotiofur y Somatotropina Porcina Recombinante (rPST). Por ejemplo, tales actividades interfieren la química de la silicona debido a su composición química o exhiben sensibilidad a la temperatura.

Es, en consecuencia, un objeto de la presente invención superar o por lo menos mitigar una o más de las dificultades y deficiencias relacionadas con el arte previo.

En consecuencia, en un primer aspecto la presente invención, se provee un aparato de liberación sostenida que comprende

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

conteniendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
opcionalmente un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

El aparato de liberación sostenida tiene preferiblemente la forma de bastoncillo cubierto o no cubierto o es del tipo matriz dispersada. Aunque tales aparatos se han propuesto en el arte previo, dichos aparatos en el arte previo han estado limitados por su poder de proveer capacidades de carga relativamente bajas, por ejemplo menos de 30% en peso de activo.

El aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención exhibe preferiblemente capacidades de carga de activo

49-13

farmacéutico de 35% a 65% en peso, más preferiblemente 35% a 55% en peso, muy de preferencia aproximadamente 40% a 50% en peso, basado en el peso total del aparato.

Dicha capacidad de carga incrementada permite el tratamiento de enfermedades durante un período ampliado con componentes farmacéuticamente activos que hasta ahora no han sido aplicables a tales enfermedades, puesto que ha sido imposible obtener los niveles de plasma sanguíneo umbral requeridos para ser eficaces y para mantener esos niveles sanguíneos durante un período ampliado de tiempo.

Preferiblemente el aparato de liberación sostenida puede proporcionar aproximadamente liberación de orden cero de activo farmacéutico.

Por ejemplo, en aplicaciones veterinarias, el componente farmacéuticamente activo ivermectina es una mezcla de no menos de 90% ivermectina H_2B_{1a} y no más de 5% ivermectina H_2B_{1b} , con los pesos moleculares respectivos de 875.10 y 861.07. La ivermectina es un potente agente antiparasitario de disacárido de lactona macrocíclica usado para prevenir y tratar infestaciones de parásitos en animales. El compuesto posee actividad contra parásitos internos y externos, así como es eficaz contra artrópodos, insectos, nemátodos, filarioidea, platelmintos y protozoarios.

Otras lactonas macrocíclicas que pueden usarse comprenden moxidectina, eprinomectina, doramectina o mezclas de las mismas.

En consecuencia, en un aspecto preferido se provee un aparato de liberación sostenida que comprende

un material de soporte de silicona; y

una composición antihelmíntica transportada dentro del material de soporte o sobre él;

comprendiendo la composición antihelmíntica
un componente antihelmíntico; y opcionalmente un transportador
para el mismo

estando presente el componente antihelmíntico en cantidades de
desde aproximadamente 30% a 75% en peso, de preferencia
aproximadamente 35% a 55% en peso, más de preferencia
aproximadamente 40% a 50% en peso, basado en el peso total del aparato.

El componente antihelmíntico comprende preferiblemente una
lactona macrocíclica, más preferiblemente ivermectina.

El material de soporte de silicona puede formarse de un elastómero
de silicona. El material de soporte de silicona puede contener una silicona
líquida como se describe más adelante.

El transportador antihelmíntico, cuando se encuentra presente, puede
comprender componentes transportadores estándar como se describe más
adelante.

El material de soporte de silicona puede ser de cualquier forma
apropiada. El material de soporte de liberación sostenida puede adoptar la
forma de una matriz de soporte o bastoncillo, preferiblemente una
estructura de bastoncillo cubierto.

Puede utilizarse un bastoncillo cubierto parcialmente. Tal estructura
permite además la modificación de las características de liberación del
aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención.
Puede utilizarse un bastoncillo excéntrico o asimétrico, opcionalmente
cubierto en forma parcial o completa. Ejemplos ilustrativos del mismo se
presentan en las Figuras 1 y 2 más adelante.

En un aspecto preferido de la presente invención el aparato de

5750

liberación sostenida puede adoptar la forma de un artículo biocompatible apropiado para inserción en el cuerpo de un animal por tratar.

El artículo biocompatible puede contener un instrumento médico, aparato o dispositivo protésico, o parte de los mismos.

En consecuencia; en este aspecto de la presente invención, se provee un artículo biocompatible que contiene un aparato de liberación sostenida que comprende

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

comprendiendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
opcionalmente un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, de preferencia aproximadamente 35% a 65% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

Por ejemplo, el artículo biocompatible puede comprender un catéter, o artefacto protésico o implante médico, por ejemplo para cirugía dental o cosmética reconstructiva. En particular, se prefieren materiales de implante para reemplazar o rellenar hueso o defectos similares.

Se entenderá que incorporando una composición farmacéuticamente activa dentro o en dichos artículos biocompatibles, puede lograrse un efecto terapéutico sostenido en el sitio de inserción.

Por ejemplo, heparina, un agente de anti-coagulación, pueden incluirse como el componente farmacéuticamente activo sobre, o en, por ejemplo un catéter, reduciendo así la posibilidad de coágulos de sangre

durante intervenciones quirúrgicas u otras intervenciones médicas.

Análogamente, verapamil, un agente anti-anginoso, pueden incluirse en el artículo biocompatible tal como válvulas cardíacas sintéticas, implantes arteriales, o parte de los mismos, o similares como un tratamiento profiláctico contra ataques anginosos.

Del mismo modo pueden incluirse factores de crecimiento, verbigracia, factores de crecimiento neural, por ejemplo para ayudar al proceso de curación, verbigracia después de intervenciones quirúrgicas.

En el aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, el material de soporte de silicona puede formarse de un polímero a base de silicona. El polímero a base de silicona puede ser de cualquier tipo apropiado. Se prefiere un polímero biocompatible a base de silicona. Se prefiere un polímero de metil-vinil polisiloxano. Se prefiere particularmente un polímero de dimetil siloxano vinilo sustituido. Se prefiere un material de baja viscosidad, particularmente para aplicaciones de extrusión. Se prefiere una formulación durómetro 40 o más baja.

Un relleno de refuerzo, verbigracia una sílice, preferiblemente una sílice de combustión, puede incluirse en el polímero a base de silicona. Se ha encontrado apropiado un elastómero de silicona que comprende una sílice de combustión comercializada bajo las denominaciones comerciales CS10401 ó CS10701, y mezclas de los mismos, obtenibles de IMMIX Technologies LLC, Cri-Sil Division. El relleno de refuerzo puede estar presente en cantidades de desde aproximadamente 10 a 33% en peso, preferiblemente 10 a 20%, más preferiblemente 10 a 15% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

El componente de polímero a base de silicona puede estar presente en cantidades de desde aproximadamente 15 a 70% en peso, de preferencia

52

aproximadamente 25% a 65% en peso, basado en el peso total del aparato. El polímero a base de silicona puede estar en forma líquida o "gum stock" (caucho de alta consistencia). La preferencia la dicta el tipo de proceso utilizado para formar y recubrir el aparato de liberación sostenida. La mezcla de múltiples formas es un procedimiento típico para obtener las propiedades físicas deseadas.

La composición farmacéuticamente activa, como se describe anteriormente, puede comprender

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
opcionalmente
un transportador para el mismo.

El componente farmacéuticamente activo puede contener una sustancia farmacéutica insoluble en agua, una sustancia farmacéutica soluble en agua, una sustancia farmacéutica lipófila, o mezclas de las mismas.

El componente farmacéuticamente activo puede ejemplificarse, pero sin limitarse a, uno o más seleccionados del grupo conformado por:

Preparaciones contra cetonemia	Agentes anabólicos
Anestésicos	Analgésicos
Agentes antiácidos	Agentes antiartríticos
Anticuerpos	Anticonvulsivos
Antimicóticos	Antihistamínicos
Antiinfecciosos	Antiinflamatorios
Antimicrobianos	Agentes antiparasitarios
Antiprotozoarios	Antiulcerantes
Productos farmacéuticas antivirales	Medicamentos que modifican la conducta
Productos biológicos	Sangre y sustitutos sanguíneos
Broncodilatadores y expectorantes	Terapia del cáncer y productos farmacéuticos relacionados
Productos farmacéuticos cardiovasculares	Productos farmacéuticos para el sistema nervioso central
Coccidiostáticos y coccidiocidas	Anticonceptivos

4/53
H

Agentes de contraste	Terapias contra la diabetes
Diuréticos	Productos farmacéuticos para la fertilidad
Hormonas de crecimiento	Promotores de crecimiento
Antianémicos	Hemostáticos
Terapias de sustitución hormonal	Hormonas y análogos
Inmunoestimulantes	Minerales
Relajantes musculares	Productos naturales
Alimentos naturales y nutricionales	Productos terapéuticos contra la obesidad
Productos farmacéuticos oftálmicos	Medicamentos para la osteoporosis
Productos terapéuticos contra el dolor	Péptidos y polipéptidos
Productos farmacéuticos respiratorios	Sedantes y tranquilizantes
Productos de trasplante	Acidificantes urinarios
Vacunas y aditivos	Vitaminas

El componente farmacéuticamente activo puede comprender una sustancia farmacéutica insoluble en agua, una sustancia farmacéutica soluble en agua, una sustancia farmacéutica lipófila o mezclas de las mismas.

El componente farmacéuticamente activo puede ser un componente susceptible al calor tal como rPST y/o un componente que contenga azufre tal como ceftiofur.

Las sustancias farmacéuticas solubles en agua útiles en el aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención comprenden medicamentos tales como péptidos, polipéptidos, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, y ácidos nucleicos.

La presente invención es particularmente apropiada para sustancias farmacéuticas que son muy activas incluso en cantidades extremadamente pequeñas y cuya administración sostenida a largo plazo se busca. Cuando se usan en cantidades sustancialmente crecientes, tales sustancias farmacéuticas pueden aplicarse a indicaciones de enfermedad, hasta ahora no susceptibles de tratamiento, durante un período ampliado de tiempo. Las

154

sustancias farmacéuticas pueden ejemplificarse por, pero sin limitarse a, una o más seleccionadas del grupo conformado por citocinas (por ejemplo interferones e interleucinas), factores hematopoyéticos (por ejemplo factores estimuladores de colonias y eritropoyetina), hormonas (por ejemplo hormona del crecimiento, factor liberador de la hormona del crecimiento, calcitonina, lutropina, luliberina, e insulina), factores de crecimiento (por ejemplo somatomedina, factor de crecimiento neural), factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas (por ejemplo asparaginasa, superóxido dismutasa, factor activador de plasminógeno tisular, urocinasa, y prourocinasa), factores de coagulación sanguínea (por ejemplo factor de coagulación sanguínea VIII), proteínas involucradas en el metabolismo óseo (por ejemplo, BMP (proteína morfogenética ósea)), y anticuerpos.

Los interferones pueden comprender interferones alfa, beta, gamma, o cualesquiera otros interferones o cualquier combinación de los mismos. Análogamente, la interleucina puede ser IL-1, IL-2, IL-3, o cualesquiera otras, y el factor estimulador de colonias puede ser multi-CSF (CSF multipotencial), GM-CSF (CSF granulocito-macrófago), G-CSF (CSF granulocito), M-CSF (CSF macrófago), o cualesquiera otros.

Son particularmente preferidas las vacunas. Las vacunas útiles en el aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención pueden ejemplificarse por, pero sin limitarse a, una o más seleccionadas del grupo conformado por vacunas contra

Adenovirus	Ántrax
BCG	Clamidia
Cólera	Circovirus
Peste porcina clásica	Coronavirus
Difteria-Tétano (DT para niños)	Difteria-Tétano (tD para adultos)
Virus del moquillo	DTaP

Jb 55

DTP	E. coli
Eimeria (coccidiosis)	Virus de inmunodeficiencia felina
Virus de leucemia felina	Fiebre aftosa
Hemófilo	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B/Hib
Herpes virus	Hib
Influenza	Encefalitis japonesa
Enfermedad de Lyme	Sarampión
Sarampión-Rubéola	Meningocócico
MMR	Parotiditis
Micoplasma	Virus para-influenza
Parvovirus	Pasteurella
Tos ferina	Pestivirus
Peste	Pneumocócico
Polio (IPV)	Polio (OPV)
Seudorrabia	Rabia
Virus sincitial respiratorio	Rotavirus
Rubéola	Salmonela
Tétano	Tifoidea
Varicela	Fiebre amarilla

Sustancias farmacéuticas que pueden aplicarse en composiciones farmacéuticamente activas de acuerdo con la presente invención pueden ejemplificarse adicionalmente por medicamentos de bajo peso molecular tales como agentes anti-cáncer solubles en agua, antibióticos, medicamentos anti-inflamatorios, agentes alquilantes, e inmunosupresores. Ejemplos de estos medicamentos comprenden adriamicina, bleomicinas, mitomicinas, fluorouracil, sulfato de peplomycin, daunorrubicina clorhidrato, hidroxurea, neocarzinostatina, sizofiran, estramustina fosfato sódico, carboplatino, beta-lactamas, tetraciclinas, aminoglicósidos, y fosfomicina.

La composición farmacéuticamente activa de la presente invención puede contener uno o más medicamentos dependiendo de la enfermedad y el método de aplicación.

56
JF

Por ejemplo, en aplicaciones veterinarias para control de infecciones parasitarias, puede usarse una combinación de ivermectina y praziquantel o una combinación de zeranol y trembolona.

Componentes farmacéuticamente activos insolubles en agua que pueden utilizarse en el aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención comprenden sustancias farmacéuticas lipófilas.

Una sustancia farmacéutica lipófila puede ser cualquier sustancia lipófila siempre que esté, como una forma de preparación, en un estado sólido a la temperatura corporal de un animal o un ser humano al cual se va a administrar la preparación. Lipófilo, tal como se utiliza aquí, significa que la solubilidad de una sustancia en agua es baja, que específicamente contiene las siguientes naturalezas, como se describe en Pharmacopoeia of Japan 13th Edition (1996): prácticamente insoluble (se requiere la cantidad de más de o igual a 10000 ml de solvente para disolver 1 g ó 1 ml de un soluto), muy difícil de disolver (se requiere la cantidad de más de o igual a 1000 ml y menos de 10000 ml de solvente para disolver 1 g ó 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 ó 1 ml de un soluto).

Ejemplos específicos de la sustancia farmacéutica lipófila contienen, pero no se limitan a, antibióticos tales como avermectina, ivermectina, espiamicina, y ceftiotur; antimicrobianos (por ejemplo amoxicilina, eritromicina, oxitetraciclina, y lincomicina), agentes anti-inflamatorios (por ejemplo dexametasona y fenilbutasona), hormonas (por ejemplo levotiroxina), adrenocorticosteroides (por ejemplo dexametasona palmitato, triamcinolona acetónido, y halopredona acetato), agentes anti-inflamatorios no esteroides (por ejemplo indometacina y aspirina), agentes terapéuticos para oclusión arterial (por ejemplo prostaglandina E1), medicamentos anti-cáncer (por ejemplo actinomicina y daunomicina), agentes terapéuticos para diabetes (por ejemplo acetohexamida), y agentes terapéuticos para

osteopatía (por ejemplo estradiol).

Dependiendo de una enfermedad o un método para aplicación, pueden estar contenidos múltiples medicamentos lipófilos. Además del medicamento lipófilo que posee un efecto terapéutico directo, el medicamento puede ser una sustancia con actividad biológica, y una sustancia tal que promueva o induzca una actividad biológica, que comprenda un aditivo para una vacuna, por ejemplo saponina. En tal caso, la incorporación de una vacuna en una preparación tiene como resultado una preparación de liberación sostenida de una vacuna con un aditivo.

La composición farmacéuticamente activa se caracteriza por contener una cantidad de componente farmacéutico activo hasta aproximadamente 85% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

Como se indicó antes, la composición farmacéuticamente activa de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un transportador para el componente farmacéuticamente activo.

El transportador farmacéutico puede seleccionarse para permitir la liberación del componente farmacéuticamente activo durante un período ampliado de tiempo de la composición.

El transportador puede comprender una sustancia soluble en agua.

Una sustancia soluble en agua es una sustancia que juega el papel de controlar la infiltración del agua al interior de la dispersión del medicamento. No existe restricción en términos de la sustancia soluble en agua, siempre que esté en estado sólido (como una forma de preparación) a la temperatura corporal de un animal o ser humano al cual se va a administrar, y una sustancia soluble en agua, fisiológicamente aceptable.

50
7
H

Puede usarse una sustancia soluble en agua, o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. La sustancia soluble en agua puede seleccionarse específicamente de una o más del grupo conformado por polímeros sintéticos (por ejemplo polietilen glicol, polietilen polipropilen glicol), azúcares (por ejemplo sucrosa, manitol, glucosa), sulfato sódico de condroitina, polisacáridos (por ejemplo dextrina) aminoácidos (por ejemplo glicina y alanina), sales minerales (por ejemplo cloruro de sodio), sales orgánicas (por ejemplo citrato de sodio) y proteínas (por ejemplo gelatina y colágeno y mezclas de los mismos). Se prefiere un azúcar o sal o mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente una mezcla de cloruro de sodio y manitol.

Además, cuando la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática, que se disuelve en un solvente orgánico y en agua, tiene el efecto de controlar la liberación de, por ejemplo, un medicamento lipófilo alterando la solubilidad del mismo. Una sustancia anfipática comprende, pero sin limitarse a, polietilen glicol o un derivado del mismo, polioxietilen polioxipropilen glicol o un derivado del mismo, un éster de ácido graso, un alquilsulfato de sodio de azúcares, y más específicamente, polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen[196]polioxipropilen[67]glicol, polioxietilen[105]polioxipropilen[5]glicol, polioxietilen[160]polioxipropilen[30]glicol, ésteres de sucrosa de ácidos grasos, lauril sulfato de sodio, oleato de sodio, y ácido desoxicólico de sodio (ácido deoxicólico de sodio (DCA)).

Se prefieren polioxietilen polioxipropilen glicoles (también llamados poloxímeros como un término genérico), sucrosa, o una mezcla de sucrosa y ácido deoxicólico de sodio (DCA).

Además, la sustancia soluble en agua puede contener una sustancia que sea soluble en agua y que tenga cualquier actividad in vivo, tal como

6059

medicamentos de bajo peso molecular, péptidos, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, o sustancias antigénicas usadas como vacunas, es decir medicamentos solubles en agua.

El transportador farmacéutico puede constar de aproximadamente 0% a 30% en peso, de preferencia aproximadamente 15% a 25% en peso, más de preferencia aproximadamente 10% a 20% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

El aparato de liberación sostenida puede comprender un transportador o excipientes adicionales, rellenos, lubricantes, plastificantes, aglutinantes, pigmentos y agentes estabilizantes.

Rellenos apropiados pueden seleccionarse del grupo conformado por talco, dióxido de titanio, almidón, caolín, celulosa (microcristalina o en polvo) y mezclas de los mismos.

Donde el aparato de liberación sostenida adopta la forma de un artículo biocompatible, por ejemplo un implante, se prefieren particularmente rellenos de calcio, por ejemplo fosfato de calcio.

Aglutinantes adecuados comprenden polivinilpirrolidina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las mismas.

En consecuencia, en un aspecto adicional de la presente invención, se provee un proceso para la preparación de un aparato de liberación sostenida que comprende

- un material de soporte de silicona; y
- una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;
- conteniendo la composición farmacéuticamente activa
- por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

6x60

opcionalmente un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida, proceso que comprende proveer

un polímero a base de silicona;

un agente de enlazamiento cruzado;

un componente farmacéuticamente activo;

un peróxido o catalizador de metal; y

un inhibidor de curado a baja temperatura

pre-mezclar juntos por lo menos una porción del polímero a base de silicona y el catalizador de metal para formar una primera parte;

pre-mezclar el agente de enlazamiento cruzado, el inhibidor de curado a baja temperatura, cualquier polímero residual a base de silicona, y el activo farmacéutico durante un tiempo suficiente para por lo menos humedecer parcialmente el activo farmacéutico y formar una segunda parte; y

mezclar juntas la primera y segunda partes como un lote o continuamente; y alimentar la mezcla en un aparato de extrusión o moldeo a una temperatura relativamente baja durante un tiempo relativamente corto suficiente para permitir que los componentes curen para formar el aparato de liberación sostenida.

Sorprendentemente se ha descubierto que el uso del proceso de acuerdo con la presente invención permite la preparación de un aparato de liberación sostenida con cargas útiles significativamente incrementadas.

Como se describe anteriormente, el polímero a base de silicona puede comprender un polímero de metil-vinil silicona. El polímero a base de silicona puede contener adicionalmente un relleno de refuerzo, por ejemplo una sílice de combustión. Sílice de combustión provee un área superficial elevada en relación con su peso, de manera que se prefiere para

b2/b1

aplicaciones de alta fuerza de rasgado tales como extrusión.

El proceso de preparar el aparato de liberación sostenida es un proceso de pasos múltiples; por ejemplo pre-mezcla, mezcla, formación, curado y, opcionalmente, recubrimiento. Esto permite que la composición se mezcle concienzudamente con el polímero a base de silicona antes que el activo farmacéutico y el catalizador se pongan en contacto.

En consecuencia, activos farmacéuticos, por ejemplo químicos con contenido de azufre, que no pudieron usarse hasta la fecha, por ejemplo debido a la inhibición del curado de la silicona, pueden emplearse en el proceso de acuerdo con la presente invención.

Utilizando un paso de pre-mezclado, puede reducirse o minimizarse la interferencia potencial entre el activo farmacéutico y el catalizador. El proceso de pre-mezclado posibilita asimismo una dispersión más completa de los activos farmacéuticos y los transportadores sin añadir al "tiempo de trabajo" de la mezcla final de silicona.

Sorprendentemente, pueden usarse temperaturas entre aproximadamente 100°C a 200°C, de preferencia aproximadamente 100°C a 150°C.

Como el proceso puede conducirse a, o por debajo de, aproximadamente 200°C, el método puede aplicarse a la preparación de sistemas de administración para activos farmacéuticos que comprenden productos farmacéuticos activos sensibles, particularmente sensibles al calor. La duración del paso de curado puede variar desde aproximadamente 30 segundos a 180 minutos dependiendo del tipo de proceso empleado. Para activos sensibles al calor, puede usarse un tiempo de curado de aproximadamente 30 segundos a 30 minutos a una temperatura por debajo de la temperatura de degradación, de preferencia aproximadamente 30

segundos a 15 minutos, más de preferencia aproximadamente 45 segundos a 5 minutos.

El catalizador utilizado puede ser un peróxido o catalizador de metal. Sin embargo activos farmacéuticos, por ejemplo sustancias farmacéuticas con contenido de azufre, que hasta el momento no podían usarse, por ejemplo debido a la contaminación del catalizador, pueden emplearse en el proceso de acuerdo con la presente invención.

Dichas condiciones de curado se logran preferiblemente utilizando un catalizador de metal, más preferiblemente un catalizador de rodio o de platino.

Para aplicaciones médicas se prefiere un catalizador que contenga platino. Si se usa un catalizador de platino, puede estar unido o no a un ligando orgánico. El catalizador preferido depende de la elección del inhibidor, la concentración del inhibidor, la concentración del agente de enlazamiento cruzado, y el perfil de curado deseado.

Preferiblemente el catalizador de platino está presente en cantidades de desde aproximadamente 0.05% a 0.25%, en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

La concentración relativamente alta de catalizador de metal puede compensar las temperaturas relativamente bajas a las cuales se conduce el proceso. Por conveniencia, el catalizador de metal puede proveerse en una mezcla con una porción de componente de polímero a base de silicona.

Como el proceso de acuerdo con la presente invención se conduce tales temperaturas relativamente bajas, se requiere un inhibidor de curado que actúe como un inhibidor de curado a tales temperaturas bajas. Preferiblemente el inhibidor de curado a baja temperatura contiene un

63
X
p

ciclosiloxano insaturado, más preferiblemente tetrametil tetravinil ciclosiloxano.

La cantidad de inhibidor usado depende de la temperatura de curado seleccionada; entre más baja la temperatura, más baja la concentración de inhibidor requerida. Puede usarse una concentración de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 15% en peso, de preferencia aproximadamente 5 a 10%.

En una forma preferida, donde el componente farmacéuticamente activo no tiende a inhibir el proceso de curado de la silicona, puede incluirse una porción del componente farmacéuticamente activo en la primera parte. Esto se prefiere donde tiene que conseguirse una alta capacidad de carga de activo.

En una incorporación preferida del proceso de la presente invención, puede incluirse un transportador para el activo farmacéutico. En consecuencia, el proceso puede comprender adicionalmente

proveer un transportador para el componente farmacéuticamente activo en una cantidad de desde aproximadamente 15% a 25% en peso basado en el peso total de la mezcla de reacción; y

pre-mezclar el transportador farmacéutico en la primera parte.

El transportador farmacéutico puede comprender preferiblemente un cloruro de sodio, manitol o una mezcla de los mismos.

Los procesos de moldeo por inyección pueden utilizar hasta 100% de polímero a base de silicona líquida. Moldeo por compresión o moldeo por transferencia pueden utilizar aproximadamente 0.5 a 20% en peso, de preferencia aproximadamente 2.5 a 7.5% en peso de un componente de silicona líquida.

El agente de enlazamiento cruzado utilizado en el proceso de acuerdo con la presente invención puede ser de cualquier tipo adecuado. Puede usarse un polímero de siloxano; por ejemplo un polímero de polisiloxano parcialmente metilado. Particularmente se prefiere un polímero de dimetil siloxano parcialmente hidrogenado de cadena corta.

El agente de enlazamiento cruzado puede estar presente en cantidades de desde aproximadamente 5% a 25% en peso, de preferencia aproximadamente 10% a 15% en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

Como se indicó antes, el aparato de liberación sostenida se provee preferiblemente con un recubrimiento de silicona. En consecuencia, en un aspecto preferido de la presente invención, el proceso puede comprender adicionalmente

proveer una composición recubridora líquida; y
recubrir el aparato con la composición recubridora.

La composición recubridora líquida puede comprender un componente de silicona líquida, por ejemplo un polímero de siloxano líquido.

La composición recubridora líquida puede aplicarse utilizando cualquier técnica estándar. Puede emplearse un proceso de recubrimiento por inmersión, y dejarse secar el recubrimiento.

En un aspecto adicional preferido de la presente invención, el recubrimiento puede modificarse para proveer una capa de recubrimiento más fuerte y ampliar la vida del implante. En consecuencia, en este aspecto, el proceso puede comprender adicionalmente

proveer
una composición recubridora líquida que contiene

55
29

un material a base de silicona líquida;
un agente de enlazamiento cruzado; y
catalizador de metal

recubrir el aparato con la composición recubridora; y
calentar el aparato recubierto a una temperatura y durante un tiempo
suficiente para curar la capa de recubrimiento.

El material a base de silicona líquida de la composición recubridora puede ser una silicona insaturada, por ejemplo polímero de siloxano. El material a base de silicona líquida puede ser idéntico, o similar a, el material de inhibición de curado a baja temperatura descrito anteriormente. Puede usarse un tetrametil tetravinil ciclosiloxano.

El material a base de silicona líquida puede estar presente en la composición recubridora en cantidades de desde aproximadamente 35% a 95% en peso, de preferencia aproximadamente 40% a 80% en peso, más de preferencia aproximadamente 50% a 70% en peso, basado en el peso total de la composición recubridora.

El agente de enlazamiento cruzado de la composición recubridora puede ser un polímero de siloxano líquido de cadena corta. El agente de enlazamiento cruzado puede ser idéntico, o similar a, el agente de enlazamiento cruzado descrito anteriormente. Se prefiere un dimetil polisiloxano hidrogenado de cadena corta.

El catalizador de metal puede ser un catalizador de platino o rodio, como se describe anteriormente.

El proceso de recubrimiento puede ejecutarse utilizando un proceso de lote o, preferiblemente, puede conducirse continuamente con la formación del aparato. Por ejemplo el proceso de recubrimiento puede conducirse utilizando un aparato de co-extrusión, tal que la capa de

7/66

recubrimiento puede disponerse concéntricamente alrededor del aparato de liberación sostenida. En consecuencia, el proceso de recubrimiento puede conducirse a temperaturas y durante tiempos similares a los descritos anteriormente.

El agente de enlazamiento cruzado puede estar presente en la composición recubridora en cantidades de desde aproximadamente 2.5% a 25% en peso, de preferencia aproximadamente 5% a 15% en peso, basado en el peso total de la composición recubridora.

El aparato de liberación sostenida de la presente invención puede tener una forma de bastoncillo, por ejemplo se selecciona de cilindros circulares, prismas, y cilindros elípticos. Cuando el dispositivo se va a administrar usando un instrumento tipo inyector, se prefiere un dispositivo cilíndrico circular puesto que el cuerpo del inyector y la aguja de inyección poseen típicamente una forma cilíndrica circular, aunque pueden emplearse objetos de otras formas. Por ejemplo, pueden administrarse microcápsulas para seguimiento de perros usando un instrumento tipo inyector.

En el caso de administración subcutánea, el tamaño de la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser relativamente pequeño. Por ejemplo, usando un instrumento tipo inyector, la configuración puede ser cilíndrica circular, y el diámetro de sección transversal en esta incorporación es de preferencia aproximadamente 0.5 a 4.0 mm, más preferiblemente 0.5 a 1.7 mm, y la longitud axial es de preferencia aproximadamente 1 a 40 mm, más preferiblemente 10 a 30 mm.

El espesor de la capa exterior debe seleccionarse como función de las propiedades del material y la velocidad de liberación deseada. El espesor de la capa exterior es preferiblemente 0.02 mm a 2 mm, más preferiblemente 0.10 mm a 1 mm, y aún más preferiblemente 0.15 mm a 0.2 mm.

La relación de la longitud axial de la formulación farmacéutica al diámetro de sección transversal de la capa interna, en cualquier caso, puede ser uno o más y es más preferiblemente dos o más y muy preferiblemente cinco o más.

Donde se emplea una estructura de doble capa, la capa interna que contiene el producto farmacéutico y la capa exterior impermeable al medicamento pueden fabricarse separada o simultáneamente. La silicona es conocida por esponjarse con el agua y por ser permeable al aire.

Una formulación farmacéutica con un extremo abierto en una terminal puede fabricarse sumergiendo una terminal de la formulación farmacéutica en una solución que disuelva el material de la capa exterior y secándola, o cubriendo un extremo de la terminal de la formulación farmacéutica con una caperuza hecha del material de la capa exterior. Adicionalmente, la fabricación puede comprender la inserción de la capa interna en una envoltura de la capa externa con un extremo cerrado en una terminal, las cuales se producen separadamente, y además formación de la capa interna en dicha envoltura.

En un aspecto adicional de la presente invención se provee un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una condición de enfermedad en un animal (incluso un humano) que requiere dicho tratamiento, el cual método comprende administrar al animal un aparato de liberación sostenida que contiene

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

89/19

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades que varían desde 30 a 75% en peso, de preferencia aproximadamente 35% a 65% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

Como se indicó antes, se ha descubierto que la carga útil farmacéutica puede aumentarse por el aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, comparada con el arte previo. Enfermedades, que hasta la fecha no eran susceptibles de tratamiento, puede tratarse ahora durante un período ampliado de tiempo utilizando el aparato de la presente invención.

Por ejemplo, en animales que sufren infecciones parasitarias tales como pulgas, los animales pueden tratarse utilizando el aparato de liberación sostenida que comprende un medicamento anti-parasitario tal como una lactona macrocíclica, por ejemplo ivermectina, moxidectina, eprinomectina, doramectina o mezclas de las mismas.

Hasta ahora, no fue posible lograr un umbral de concentración sanguínea requerida para permitir el tratamiento de tal enfermedad parasitaria utilizando un enfoque de liberación sostenida, puesto que el umbral de concentración sanguínea requerido no podía conseguirse utilizando dicho mecanismo.

En una forma adicional preferida, el método de acuerdo con este aspecto de la presente invención permite el tratamiento, durante un período ampliado, de enfermedades e indicaciones relacionadas no susceptibles de tratamiento hasta ahora debido a la sensibilidad del activo farmacéutico.

En esta forma, el aparato de liberación sostenida puede adoptar la

69

En una incorporación alternativa puede administrarse a un animal una hormona de crecimiento, por ejemplo somatotropina porcina recombinante rPST. La concentración sanguínea requerida puede mantenerse durante un período ampliado.

El método de administración puede incluir inyección subcutánea o intramuscular, inserción intranasal o inserción intrarrectal de permanencia, o permanencia, por ejemplo como supositorio o utilizando administración oral.

Los animales por tratar pueden seleccionarse del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, yacs, primatos, humanos, aves incluso pollos, gansos y pavos, roedores incluso ratas y ratones, peces, reptiles y similares.

El método de acuerdo con la presente invención es particularmente aplicable a animales más grandes, por ejemplo ganado vacuno, ovejas, cerdos, perros y humanos donde se requieren niveles elevados de posología para lograr los niveles sanguíneos de activo farmacéutico umbral requerido para tratamiento exitoso de indicaciones de enfermedad seleccionadas.

La presente invención se describirá ahora más completamente con referencia a las figuras y ejemplos acompañantes. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción siguiente es ilustrativa únicamente y no debe tomarse en ninguna forma como una restricción sobre la generalidad de la invención descrita anteriormente.

En las figuras:

OK
X

acuerdo con la presente invención.

En la figura, el color más claro ilustra una cubierta de silicona del 100% y el color más oscuro en el transportador de silicona que lleva el activo farmacéutico.

Figura 2 es una representación esquemática de un diseño de bastoncillo cubierto excéntrico de un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 1

Formulación rPST 1

La parte A de una formulación rPST se preparó en la siguiente forma.

Primero se preparó una concentración básica de catalizador de platino (Pt MB) mezclando en un molino de dos rodillos:

10.0 g de material a base de silicona (base 1) que comprendía un dimetil siloxano vinilo sustituido durómetro 60

0.02 g de un catalizador de platino

Luego se mezclaron 2.00 g del Pt MB con lo siguiente en un molino de dos rodillos:

4.00 g de material a base de silicona durómetro 60

4.00 g de una mezcla de azúcar 50:50 (base durómetro 60 con azúcar de confitería)

2A1

Seguidamente se preparó en la siguiente forma la parte B de la formulación PST:

Primero se mezcló lo siguiente en un molino de dos rodillos:

5.50 g de material a base de silicona durómetro 60

0.30 g de Hidruro MB (el cual contenía 33% en peso de fluido de hidruro)

0.20 g de un pigmento rojo aprobado por la FDA (Dirección de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)

Luego se mezclaron 4.00 g de somatotropina porcina recombinante rPST en el molino.

A continuación, las dos partes A y B se separaron en cuatro bolas de aproximadamente 2.5 g cada una. Luego una bola de A se combinó con una bola de B en el molino de dos rodillos. Esto se cargó en el molde. Las cuatro descargas de 5 g produjeron 8 implantes. Estos implantes se recubrieron entonces con silicona líquida y se pusieron a curar de un día para otro.

EJEMPLO 2

Formulación rPST 2

26.0 g de rPST se pusieron en un vaso de pico de 50 ml. Luego se agregó lo siguiente:

1.565 g de material a base de silicona durómetro 60

72

Se añadió 0.5 g de Pt MB. Esto se mezcló directamente en el molino de dos rodillos y se cargó en el molde. Esto produjo dos implantes que se recubrieron luego con silicona líquida y se dejaron curar de un día para otro.

EJEMPLO 3

Formulación PST 3

Se preparó en la siguiente forma una parte A de una formulación rPST:

Se preparó una concentración básica de catalizador de platino (PtMB) mezclando un material a base de silicona que comprendía un dimetil siloxano vinilo sustituido, durómetro 60, con un catalizador de platino en un molino de dos rodillos para formar una PtMB que contenía 5% p/p de platino.

Se formó una parte A de la formulación rPST mezclando los siguientes componentes en un molino de dos rodillos.

TABLA 1

Componente parte A	% en peso
Sal (NaCl, molida y cernida)	24.33
Mannitol	24.33
Polímero a base de silicona EX849 (dimetil siloxano vinilo sustituido durómetro 40)	46.34
PtMB CPO-085 (5% p/p catalizador de platino)	5.00

73
X

TABLA 2

Componente parte B	% en peso
Polímero a base de silicona EX849 (dimetil siloxano vinilo sustituido durómetro 40)	12.08
Agente de enlazamiento cruzado XL2 (dimetil polisiloxano hidrogenado de cadena corta)	16.67
Inhibidor de curado a baja temperatura 88765 (tetrametil tetravinil ciclosiloxano)	11.67
Polímero de baja viscosidad * (Modificador de viscosidad de polímero de silicona)	10.42
Somatotropina porcina recombinante (rPST)	49.17

* Componente de polímero de silicona de baja viscosidad agregado para reducir las fuerzas de cizalladura durante la extrusión.

Se mezclan juntos los primeros cuatro componentes en un recipiente apropiado y, posteriormente se agrega la rPST.

Incluyendo el activo rPST en el lado B, se reduce o elimina la inhibición del curado de la silicona.

La parte A y la parte B de la formulación rPST se mezclan en una co-extrusora de tornillo simple en una relación de aproximadamente 1 a 2. La extrusora de tornillo simple tiene una relación L:D de 1 a 20.

coincidentalmente con el aparato.

Experimento 1A

Se mezclaron los siguientes ingredientes para formar una composición recubridora:

TABLA 3

Componente de la capa recubridora	% en peso
Polímero a base de silicona líquida 88765 (tetrametil tetravinil ciclosiloxano)	93.5
Agente de enlazamiento cruzado XL2 (dimetil polisiloxano hidrogenado de cadena corta)	4.0
Catalizador de platino PtMB CPO-085 (5% p/p catalizador de platino)	2.5

Todo el equipo se enfría a aproximadamente 15°C.

La mezcla de reacción se introduce luego en un horno de curado IR (infrarrojo) a aproximadamente 120°C y la mezcla pasa por el horno en aproximadamente 60 segundos. El perfil de extrusión sale a aproximadamente 39°C, permitiendo así el curado completo de la mezcla de reacción pero reduciendo o eliminando la degradación del activo rPST sensible al calor.

EJEMPLO 4

Ivermectina (IVM)

Se mezclaron juntos los siguientes componentes:

38.0 g IVM

75
X

Se agregó fluido de silicona hasta que el polvo quedó completamente mojado.

Luego se adicionaron los siguientes componentes a la mezcla:

9.00 g de fluido de silicona líquida

0.45 g de concentrado de hidruro (agente de enlazamiento cruzado).

1.00 g de pigmento Violeta (aprobado por la FDA).

Se esparció 0.5 g de Pt MB en el molino de dos rodillos. Gradualmente se mezclaron en el Pt MB 4.50 g de la mezcla.

Entonces se inició la titulación en la siguiente forma:

1. Esparcir 2.00 g de material a base de silicona, grado FDA, durómetro 40
2. Se agregaron 49 g de mezcla lado B.
3. Se retiran 5.00 g de la mezcla resultante.
4. Repetir los pasos 1-3.

El anterior procedimiento de titulación se realizó 11 veces.

TABLA 4

No. Titulación	Concentración de polvo %	Concentración de IVM %	Resultado de la formulación
1	82.0	65.6	Seca y desmoronante
2	78.8	63.0	Demasiado dura
3	75.5	60.4	Demasiado dura

7	61.5	49.2	Sin problema
8	57.8	46.2	Sin problema
9	54.0	43.2	Sin problema
10	50.0	40.0	Sin problema
11	45.8	36.6	Sin problema

Una vez concluidas todas las 11 titulaciones, cada 5.00 g de muestra se mezclaron con 0.050 g de Pt MB en un molino de dos rodillos. La primera muestra de titulación no era apta para moldeo. Las muestras restantes se cargaron en un molde de transferencia, y de cada muestra se hicieron dos implantes. Los implantes de las muestras 2 y 3 resultaron de calidad baja, pero las muestras restantes arrojaron implantes excelentes. Los implantes se recubrieron luego por inmersión con silicona líquida. Todos los implantes producidos de las muestras 2 a 11 se inyectaron en animales para estudios clínicos.

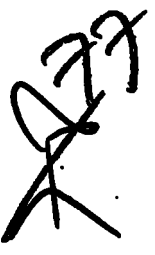
EJEMPLO 5

Se les implantaron a cuatro terneros longitudes de 20 x 0.2 cm de implantes IVM SDS. Los implantes se pusieron subcutáneamente en la oreja.

Las muestras de suero fueron analizadas por el Australian Government Analytical Laboratories, Perth, Western Australia.

TABLA 5

Ternero No.	Ivermectina Sérica (ng/ml)				
	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
11	ND	1.0	0.25	-	-

**Abreviaturas**

ND = Menos de 0.2 ng/ml

Al ternero No. 11 se le retiraron sus implantes una semana después de la implantación. Mientras que al ternero No. 17 se le retiraron sus implantes a las 4 semanas.

Se entenderá que la invención divulgada y definida en esta especificación se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de las características individuales mencionadas o evidentes a partir del texto o los dibujos. La totalidad de estas diferentes combinaciones constituyen diversos aspectos alternativos de la invención.

Se entenderá igualmente que el término "comprende" (o sus variantes gramaticales) tal como se usa en esta especificación es equivalente al término "incluye" y puede usarse de manera intercambiable y no debe tomarse como excluyente de la presencia de otros elementos o características.

79
80

polímero de metil-vinil polisiloxano.

7. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 5, en donde el polímero a base de silicona contiene un elastómero de silicona que comprende una sílice de combustión como relleno de refuerzo.

8. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 5, en donde el polímero a base de silicona está presente en cantidades de desde aproximadamente 15% a 70% en peso, basado en el peso total del aparato.

9. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 8, en donde el polímero a base de silicona está presente en cantidades de desde aproximadamente 25% a 65% en peso, basado en el peso total del aparato.

10. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 1, en donde la composición farmacéuticamente activa comprende un componente farmacéuticamente activo seleccionado de uno o más del grupo conformado por preparaciones de cetonemia, agentes anabólicos, anestésicos, analgésicos, agentes anti-ácidos, agentes anti-artríticos, anticuerpos, anti-convulsivos, antimicóticos, anti-histamínicos, anti-infecciosos, anti-inflamatorios, anti-microbianos, agentes anti-parasitarios, anti-protozoarios, agentes anti-ulcerantes, farmacéuticos antivirales, medicamentos de modificación del comportamiento, productos biológicos, sangre y sustitutos de sangre, broncodilatadores y expectorantes, terapia contra el cáncer y productos farmacéuticos relacionados, productos farmacéuticos cardiovasculares, productos farmacéuticos del sistema

anti-anémicos, hemostáticos, terapias de sustitución hormonal, hormonas y análogos, inmunoestimulantes, minerales, relajantes musculares, productos naturales, alimentos saludables y nutricionales, productos terapéuticos contra la obesidad, productos farmacéuticos oftálmicos, medicamentos contra la osteoporosis, productos terapéuticos contra el dolor, péptidos y polipéptidos, productos farmacéuticos respiratorios, sedantes y tranquilizantes, productos de transplante, acidificantes urinarios, vacunas y aditivos y vitaminas.

11. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 10, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos, factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas; factores de coagulación sanguínea, proteínas involucradas en el metabolismo óseo, y anticuerpos.

12. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 11, en donde el componente farmacéuticamente activo incluye un componente de vacuna seleccionado de uno o más del grupo conformado por vacunas contra adenovirus, ántrax, BCG, clamidia, cólera, circovirus, peste porcina clásica, coronavirus, difteria-tétano, virus del moquillo, DTaP, DTP, E. coli, eimeria (coccidiosis), virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la leucemia felina, fiebre aftosa, hemófilo, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis B/Hib, herpes virus, Hib, influenza, encefalitis japonesa, enfermedad de LYME, sarampión, sarampión-rubéola, meningocócico, MMR, parotiditis, micoplasma, virus de la para influenza, parvovirus, pasteurella, tos ferina, pestivirus, plaga,

231

13. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 12, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más productos farmacéuticos lipófilos seleccionados del grupo conformado por agentes anti-parasitarios, antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, hormonas, adrenocorticosteroides, agentes anti-inflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para oclusión arterial, medicamentos anti-cáncer, agentes terapéuticos para diabetes, y agentes terapéuticos para osteopatía.

14. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 13, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende un agente anti-parasitario que incluye ivermectina.

15. Un aparato de liberación sostenida que comprende
un material de soporte de silicona; y
una composición antihelmíntica transportada dentro o en el material de soporte;

incluyendo la composición antihelmíntica

un componente antihelmíntico; y opcionalmente

un transportador para el mismo;

estando presente el componente antihelmíntico en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato.

16. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con Reivindicación 15, en donde el componente antihelmíntico contiene una lactona macrocíclica o regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

MP2
8

18. Un proceso para la preparación de un aparato de liberación sostenida que comprende

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

conteniendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
opcionalmente

un transportador para el mismo

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida, proceso que comprende

proveer

un polímero a base de silicona;

un agente de enlazamiento cruzado;

un componente farmacéuticamente activo;

un peroxide o catalizador de metal; y

un inhibidor de curado a baja temperatura;

pre-mezclar juntos por lo menos una porción del polímero a base de silicona y el catalizador de metal para formar una primera parte;

pre-mezclar el agente de enlazamiento cruzado, el inhibidor de curado a baja temperatura, cualquier polímero residual a base de silicona, y activo farmacéutico durante un tiempo suficiente para por lo menos humedecer parcialmente el activo farmacéutico y formar una segunda parte;
y

mezclar juntas las partes primera y segunda como un lote o en forma continua; y alimentar la mezcla en un aparato de moldeo o extrusión a una temperatura relativamente baja durante un tiempo relativamente corto,

83
X

19. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el polímero a base de silicona contiene un polímero de metil-vinil siloxano.

20. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el polímero a base de silicona comprende además un relleno de refuerzo.

21. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 20, en donde el relleno de refuerzo es una sílice de combustión presente en cantidades de desde aproximadamente 5 a 15% en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

22. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el polímero a base de silicona está presente en cantidades de desde aproximadamente 15 a 70% en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

23. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el agente de enlazamiento cruzado incluye un polímero de siloxano.

24. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 23, en donde el polímero de siloxano es un polímero de polisiloxano parcialmente hidrogenado.

25. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el catalizador de metal comprende un catalizador de platino o rodio.

26. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 25, en donde el catalizador es un catalizador de platino presente en cantidades de desde aproximadamente 0.05% a 0.25%, en peso, basado en el peso total de la

inhibidor de curado a baja temperatura comprende un ciclosiloxano insaturado.

28. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 27 en donde el inhibidor de curado a baja temperatura es un tetrametil tetra-vinil ciclosiloxano.

29. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18 en donde la duración del paso de curado va desde aproximadamente 30 segundos a 30 minutos, a una temperatura por debajo de la temperatura de degradación del activo farmacéutico sensible al calor.

30. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 29, en donde el proceso se conduce a una temperatura de aproximadamente 100°C a 200°C.

31. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 27, en donde el proceso se conduce a una temperatura de aproximadamente 100°C a 150°C.

32. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el componente farmacéuticamente activo está presente en cantidades de desde aproximadamente 35% a 65% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

33. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más productos farmacéuticos lipófilos seleccionados del grupo conformado por agentes anti-parasitarios, antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, hormonas, adrenocorticosteroides, agentes anti-inflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para oclusión arterial, medicamentos anti-cáncer, agentes

2785

componente farmacéuticamente activo comprende un agente anti-parasitario que contiene ivermectina.

35. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 33, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas, factores de coagulación sanguínea, proteínas involucradas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

36. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 35, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende una hormona.

37. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 36, en donde la hormona es somatotropina porcina recombinante (rPST).

38. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18 en donde el componente farmacéuticamente activo comprende un componente con contenido de azufre.

39. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 38, en donde el componente con contenido de azufre es ceftiofur.

40. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, que comprende además

Proveer un transportador para el componente farmacéuticamente activo en una cantidad de desde aproximadamente 15% a 25% en peso basado en el peso total de la mezcla de reacción; y

transportador farmacéutico comprende cloruro de sodio o manitol o mezclas de los mismos.

42. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde una porción del componente farmacéuticamente activo se incluye en la primera parte.

43. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, en donde la mezcla se alimenta en un aparato de extrusión.

44. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 18, que comprende además

Proveer una composición recubridora líquida; y
Recubrir el aparato con la composición recubridora.

45. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 44, en donde la composición recubridora líquida comprende un componente de siloxano líquido.

46. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 44, que comprende además

proveer
una composición recubridora líquida que contiene
un material a base de silicona líquida;
un agente de enlazamiento cruzado; y
catalizador de metal

recubrir el aparato con la composición recubridora; y calentar el aparato recubierto a una temperatura y durante un tiempo suficiente para curar la capa recubridora.

del aparato de liberación sostenida.

48. Un proceso de acuerdo con Reivindicación 47, en donde el proceso utiliza un aparato de co-extrusión tal que la capa recubridora se deposite concéntricamente alrededor del aparato.

49. Un artículo biocompatible que comprende un aparato de liberación sostenida que contiene

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

conteniendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

opcionalmente

un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

50. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 49, en donde el componente farmacéuticamente activo está presente en cantidades desde aproximadamente 40% a 50% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

51. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 49, en donde el artículo biocompatible es un instrumento médico, aparato o dispositivo protésico o parte de los mismos.

52. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 51,

88
27
8

53. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 52, en donde el artículo biocompatible es un material de implante médico para reemplazar o rellenar hueso o defectos similares.

54. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 49, en donde el material de soporte de silicona se forma de un polímero a base de silicona.

55. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 54, en donde el polímero a base de silicona comprende un polímero de metilvinil polisiloxano.

56. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 54, en donde el polímero a base de silicona comprende un elastómero de silicona que contiene una sílice de combustión como relleno de refuerzo.

57. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 49, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más productos farmacéuticos lipófilos seleccionados del grupo conformado por agentes anti-parasitarios, antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, hormonas, adrenocorticosteroides, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes terapéuticos para oclusión arterial, medicamentos anti-cáncer, agentes terapéuticos para diabetes, y agentes terapéuticos para osteopatía.

58. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 57, en donde el componente farmacéuticamente activo contiene un agente anti-coagulación.

59. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 58,

4089

en donde el componente farmacéuticamente activo contiene un agente anti-anginoso.

61. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 60, en donde el artículo biocompatible es una válvula cardíaca sintética, implante arterial o parte de los mismos.

62. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 49, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más seleccionados del grupo conformado por citocinas, factores hematopoyéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos, factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas, factores de coagulación sanguínea, proteínas involucradas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

63. Un artículo biocompatible de acuerdo con Reivindicación 62, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende un factor de crecimiento neural.

64. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición de enfermedad en un animal (incluso un humano) que requiere tal tratamiento, método que comprende administrar al animal un aparato de liberación sostenida que contiene

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

conteniendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y

90
16

cantidades que varían desde 30 a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

65. Un método de acuerdo con Reivindicación 64, en donde el componente farmacéuticamente activo está presente en cantidades que varían desde 40% a 50% en peso, basado en el peso total del aparato.

66. Un método de acuerdo con Reivindicación 64, en donde el material de soporte de silicona se forma de un polímero a base de silicona.

67. Un método de acuerdo con Reivindicación 66, en donde el polímero a base de silicona incluye un polímero de metil-vinil polisiloxano.

68. Un método de acuerdo con Reivindicación 66, en donde el polímero a base de silicona comprende un elastómero de silicona que contiene una sílice de combustión como relleno de refuerzo.

69. Un método de acuerdo con Reivindicación 64, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende uno o más productos farmacéuticos seleccionados lipófilos del grupo conformado por agentes anti-parasitarios, antimicrobianos, agentes anti-inflamatorios, hormonas, adrenocorticosteroides, agentes anti-inflamatorios no esteroides, agentes terapéuticos para oclusión arterial, medicamentos anti-cáncer, agentes terapéuticos para diabetes, y agentes terapéuticos para osteopatía.

70. Un método de acuerdo con Reivindicación 69 en donde el componente farmacéuticamente activo comprende un agente anti-parasitario que contiene ivermectina.

4291

factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos, factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas, factores de coagulación sanguínea, proteínas involucradas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

72. Un método de acuerdo con Reivindicación 64, en donde el aparato de liberación sostenida forma parte de un artículo biocompatible.

73. Un método de acuerdo con Reivindicación 72, en donde el artículo biocompatible es un catéter, artefacto protésico o implante médico para cirugía dental o cosmética reconstructiva.

74. Un método de acuerdo con Reivindicación 73, en donde el artículo biocompatible es un catéter, y el componente farmacéuticamente activo contiene un agente de anti-coagulación.

75. Un método de acuerdo con Reivindicación 73, en donde el artículo biocompatible es una válvula cardíaca sintética, implante arterial o parte de los mismos, y el componente farmacéuticamente activo contiene un agente anti-anginoso.

76. Un método de acuerdo con Reivindicación 64, en donde el animal por tratar se selecciona del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, cabras, caballos, camellos, cerdos, perros, gatos, hurones, conejos, marsupiales, búfalos, yacs, primates, humanos, aves incluso pollos, gansos y pavos, roedores incluso ratas y ratones, peces y reptiles.

77. Un método de acuerdo con Reivindicación 76, en donde el animal por tratar se selecciona de ganado vacuno, ovejas, cerdos, perros y humanos.

932

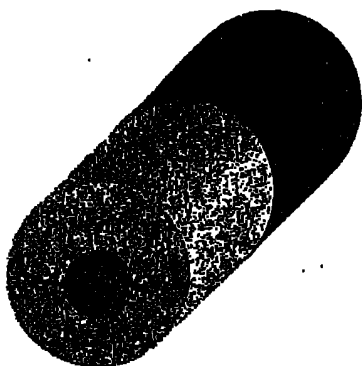


FIGURA 1

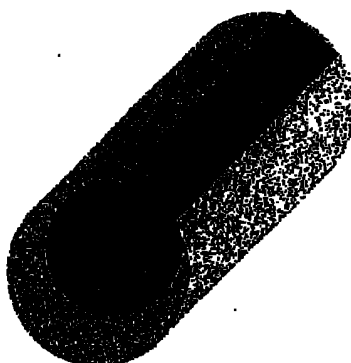


FIGURA 2

93 ②
X

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

Applicant's or agent's file reference M80327702:PWJ:ag	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416).
International Application No. PCT/AU02/00868	International Filing Date (day/month/year) 1 July 2002	Priority Date (day/month/year) 11 September 2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int. CL ⁷ A61K 9/00, 9/22, 9/52, 31/365, A61P 33/00		
Applicant SMART DRUG SYSTEMS INC et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 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 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 31 March 2003	Date of completion of the report 21 July 2003
Name and mailing address of the IPBA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pcl@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929	Authorized Officer SHUBHRA CHANDRA Telephone No. (02) 6283 2264

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00868

194
5

I. Basis of the report

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

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages , 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 , received on with the letter of
- ☐ 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(c)).**

* 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 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00868

25
10**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims 1-77	YES
	Claims	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-77	YES
	Claims	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-77	YES
	Claims	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

D1 WO 00/41647

D2 EP 0334521

D3 JP 05-238929

Novelty (N) and Inventive Step (IS) Claims 1-77

Claims 1-77 are novel in the light of D1- D3. None of the above mentioned citations discloses a sustained release apparatus with a significant increase in payload. This is achieved by blending the various components of silicone material in a two part system in which the active, eg recombinant somatotropin, was blended in a B-part prior to mixing with an A-part bearing a polymeric catalyst. The A- and B- parts are then mixed, allowed to cure and extruded or molded into a desired shape virtually immediately. Thus modified method of preparation achieves the improvement in payload of the pharmaceutically active compound.

The claimed compositions and method would have not been obvious to a PSA, therefore these claims involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00868

2796

VI. Certain documents cited			
1. Certain published documents (Rule 70.10)			
Application No. Parent 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
The cited document discloses proteins deposited onto sparingly soluble biocompatible particles for controlled protein release into a biological environment from a polymer matrix. The polymer matrix can be silicone rubber. With regard to the document listed above, this document was published after the priority date of the present application but otherwise be considered 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 the 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)	

4-8.12.2

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M80327702:PJW:ag	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/AU02/00868	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 1 de julio de 2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11 de septiembre de 2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC Int. Cl. ⁷ A61K 9/00, 9/22, 9/52, 31/365, A61P 33/00		
Solicitante SMART DRUG SYSTEM INC et al		

1. Este Informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de **4** 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 a este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de _____ hoja(s).

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 ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☒ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 31 de marzo de 2003	Fecha de la conclusión de este informe 21 de julio de 2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional IPEA AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Fax No. (02) 6285 3829	Empleado Autorizado SHUBHRA CHANDRA Teléfono No. (02) 6283 2264

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.
PCT/AU02/00868

I. Base del Informe

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

- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción: páginas , como se radicarón originalmente
 páginas , radicadas con la petición
 páginas , recibido el con la carta de
- ☐ las reivindicaciones: páginas , como se radicarón originalmente
 páginas , como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
 páginas , radicadas con la petición
 páginas , recibidas el con la carta de
- ☐ los dibujos: páginas , como se radicarón originalmente
 páginas , radicadas con la petición
 páginas , recibido el con la carta de
- ☐ la parte del listado de secuencias de la descripción:
 páginas , como se radicarón originalmente
 páginas , radicadas con la petición
 páginas , recibido el con la carta de

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la administración 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 la administración 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 la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgados en la solicitud internacional (en caso dado), el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ radicado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha prestado 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 prestado 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
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ 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 tal como se radicó según se indica a continuación en el Cuadro Suplementario (regla 70.2 (c)).**

* *Hojas intercambiables, que se presentaron a la Oficina de Radicación con base en una solicitud según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentadas inicialmente" y no se le adjuntan porque no contienen ningún tipo de modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).*

** *Toda hoja intercambiable que incluya modificaciones de esta índole debe indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.*

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/AU02/00868

V. Declaración motivada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones 1 – 77	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones 1 – 77	SI
	Reivindicaciones	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones 1 – 77	SI
	Reivindicaciones	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

D1 WO 00/41647

D2 EP 0334521

D3 JP 05-238929

Novedad (N) y Actividad Inventiva (IS) Reivindicaciones 1-77

Las Reivindicaciones 1-77 son novedosas a la luz de D1 – D3. Ninguna de las citas mencionadas anteriormente divulga un aparato de liberación sostenida con un aumento significativo en carga útil. Esto se logra mezclando los diferentes componentes de material de silicona en un sistema de dos partes en el cual el activo, por ejemplo somatotropina recombinante, se mezcló en una parte B antes de mezclar con una parte A que lleva un catalizador polimérico. Luego se mezclan las partes A y B, se ponen a curar y se extruyen o moldean en una forma deseada de manera virtualmente inmediata. Este método modificado de preparación obtiene la mejora en la carga útil del compuesto farmacéuticamente activo.

Las composiciones reivindicadas y el método no habrían sido evidentes a una persona experta en el arte (PSA); en consecuencia, estas reivindicaciones implican una actividad inventiva.

100-99

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/AU02/00868

VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
PX WO 01/76558	18 octubre de2001	6 de abril de 2001	7 de abril de 2000

El documento citado divulgaba proteínas depositadas en partículas biocompatibles escasamente solubles para liberación controlada de proteínas en un entorno biológico de una matriz polimérica. La matriz polimérica puede ser caucho de silicona.

Con respecto al documento listado anteriormente, este documento se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud pero, por otro lado, se consideró de particular importancia.

Bajo el PCT se considera novedad únicamente con respecto a los documentos publicados antes de la fecha de prioridad. La importancia de un documento publicado después de la fecha de prioridad depende de la ley nacional. Tales documentos se excluyen de consideración en el examen preliminar bajo las directrices del PCT, pero se han incluido aquí con fines de información.

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Clase de divulgación no escrita	Fecha de divulgación no escrita (día/mes/año)	Fecha de divulgación escrita referente a una divulgación no escrita (día/mes/año)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU02/00868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : A61K 9/00, 9/22, 9/52, 31/363, A61P 33/00		
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)		
FILE WPAT KEYWORDS SEE 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)		
DERWENT WPAT KEYWORDS: controlled release, sustained release, depot, biodegradable, tablet, rod, capsule, matrix, pellet, implant, antihelminth, parasiti, antihelminth, growth promoter, growth factor, ivermectin, mectine, allicone.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/41647 A (THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA) 20 July 2000, See page 19, line 2 and claims.	1-77
X	EP 0334521 A (PFIZER, INC) 27 September 1989, See Claims.	1-77
X	Patent Abstracts of Japan, JP 05-238929 (SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD) 17 September 1993.	1-77
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" 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 "A" Document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 August 2002		Date of mailing of the international search report 21 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 3029		Authorized officer SHUBHRA CHANDRA Telephone No : (02) 6283 2264

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU02/00868

102
M
TOM

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 01/76358 (MACROMED, INC) 18 October 2001, See page 10, line 28	1-77

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/AU02/00968

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
WO	00/41647	NONE
EP	0334521	NONE
JP	05-238929	NONE
WO	01/76558	NONE
		END OF ANNEX

104
105

PCT REQUEST

MB0327702

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:38:03 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	MB0327702
I	Title of invention	PREPARATION OF 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, Sarge, 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

PCT REQUEST

2/5

M80327702

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:38:03 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
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PACKARD, Robert, V.
III-3-5	Address:	11 Dix Road Wetherfield, CT 06109 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	WARD, Brian, J.
III-4-5	Address:	1 Sunset Terrace Kennebunk, ME 04043 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE
IV-1-2	Address:	Level 43 101 Collins Street Melbourne, Victoria 3000 Australia
IV-1-3	Telephone No.	(613) 9288 1577
IV-1-4	Facsimile No.	(613) 9288 1567
IV-1-5	e-mail	mail@fcsb.com.au

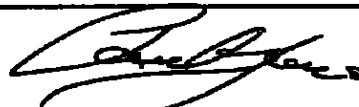
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GE GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM 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 BE CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GR 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 NX NZ 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
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-3 below. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	11 September 2001 (11.09.2001)
VI-1-2	Number	PR7614
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)

PCT REQUEST

4/5

M80327702

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 09:38:09 PM

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-6	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)	5	-
IX-2	Description	27	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00.TXT
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	46	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	n/a	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	FREDERICK 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	

708127

08/01/08
174/01

PCT REQUEST

5/5

M80327702

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

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 M80327702	
International application No. PCT/AU02/00868	International filing date (day/month/year) 1/07/02 1 July 2002	(Earliest) Priority date (day/month/year) 11/09/01 11 September 2001	
Title of invention Preparation of sustained release pharmaceutical composition			
Box No. II APPLICANT(S)			
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.) SMART DRUG SYSTEMS INC 181 South Broad Street Suite 102 Pawcatuck CT 06379 United States of America		Telephone No.:	
		Facsimile No.:	
		Teleprinter No.:	
		Applicant's registration No. with the office	
State (that is, country) of nationality: United States		State (that is, country) of residence: United States	
Name and address: (Family name followed by given name; 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 name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BRANDON, Malcolm 8 Tanami 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.)*

Freeshills 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 filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ 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 30 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:

173/112

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

Enter in each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Paul W Jones
Authorised Agent for and on behalf of the
applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--|---|
| 1. Date of actual receipt of DEMAND: | |
| 2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): | |
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

23 FEB 2004

PCT/AU2002/000868

PCT

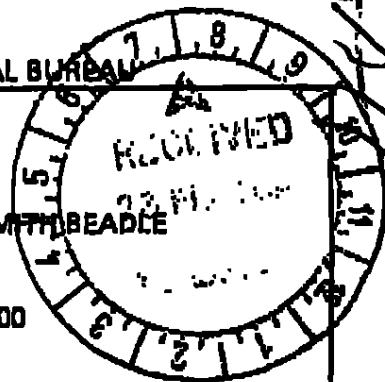
NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE
Level 43
101 Collins Street
Melbourne, Victoria 3000
Australia



Date of mailing (day/month/year) 04 February 2004 (04.02.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M80327702	
International application No. PCT/AU2002/000868	International filing date (day/month/year) 01 July 2002 (01.07.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address WARD, Brian, J. 1 Sunset Terrace Kennebunk, ME 04049 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The applicant/inventor identified in Box 1 has been deleted from the records.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☒ other: WARD Brian J.	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer HUYNH Lydia
Facsimile No. (41-22) 338.87.40		Telephone No. (41-22) 338 9485

14

**AMENDED
CLAIMS**

11615^③**CLAIMS**

Commentario: Page: 2

1. A sustained release apparatus including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support
5 material;
the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts of from
10 approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained
release apparatus.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
apparatus is of the uncovered or covered rod, or dispersed matrix type.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein the
15 apparatus takes the form of a rod bearing a silicone coating thereover.
4. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
pharmaceutically active component is present in amounts of from approximately
40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.
5. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
20 silicone support material is formed from a silicone base polymer.
6. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer includes a methyl-vinyl polysiloxane polymer.
7. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer includes a silicone elastomer including a fumed silica as
25 reinforcing filler.
8. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the

116
③**CLAIMS**

1. A sustained release apparatus including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support
5 material;
the pharmaceutically active composition including
at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts of from
10 approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained
release apparatus.
2. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
apparatus is of the uncovered or covered rod, or dispersed matrix type.
3. A sustained release apparatus according to Claim 2, wherein the
15 apparatus takes the form of a rod bearing a silicone coating thereover.
4. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
pharmaceutically active component is present in amounts of from approximately
40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.
5. A sustained release apparatus according to Claim 1, wherein the
20 silicone support material is formed from a silicone base polymer.
6. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer includes a methyl-vinyl polysiloxane polymer.
7. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the
silicone base polymer includes a silicone elastomer including a fumed silica as
25 reinforcing filler.
8. A sustained release apparatus according to Claim 5, wherein the

117

silicone base polymer is present in amounts of from approximately 15% to 70% by weight, based on the total weight of the apparatus.

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

10. A sustained release apparatus according to Claim 9, wherein the pharmaceutically active component includes an anti-parasitic agent which includes Ivermectin.

11. A sustained release apparatus including
a silicone support material; and
an anthelmintic composition carried in or on the support material;
the anthelmintic composition including
an anthelmintic component; and optionally
a carrier therefor;
the anthelmintic component being present in amounts of from

11/11/08

approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the apparatus.

12. A sustained release apparatus according to Claim 11, wherein the anthelmintic component includes ivermectin.

13. A process for the preparation of a sustained release apparatus
5 including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material;
the pharmaceutically active composition including
10 at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus, which process includes
15 providing
a silicone base polymer;
a cross-linking agent;
a pharmaceutically active component;
a peroxide or metal catalyst ; and
20 a low temperature curing inhibitor;
pre-mixing at least a portion of the silicone base polymer and the metal catalyst together to form a first part;
pre-mixing the cross-linking agent, low temperature curing inhibitor, any remaining silicone base polymer, and pharmaceutical active for a time sufficient to
25 at least partially wet the pharmaceutical active and form a second part; and
mixing the first and second parts together as a batch or continuously; and
feeding the mixture into a molding or extrusion apparatus at a relatively low temperature for a relatively short time sufficient to permit the components to cure to form the sustained release apparatus.

30 14. A process according to Claim 13, wherein the silicone base polymer

128119

Includes a methyl-vinyl siloxane polymer.

15. A process according to Claim 13, wherein the silicone base polymer further includes a reinforcing filler.

16. A process according to Claim 13, wherein the cross-linking agent
5 includes a partially hydrogenated polysiloxane polymer.

17. A process according to Claim 13, wherein the catalyst is a platinum catalyst present in amounts of from approximately 0.05% to 0.25%, by weight, based on the total weight of the reaction mixture.

18. A process according to Claim 13, wherein the low temperature curing
10 inhibitor includes a tetramethyl tetra-vinyl cyclosiloxane.

19. A process according to Claim 13, further including
providing a carrier for the pharmaceutically active component in an amount
of from approximately 15% to 25% by weight based on the total weight of the
reaction mixture; and
15 pre-mixing the pharmaceutical carrier in the first part.

20. A process according to Claim 19, wherein the pharmaceutical carrier
includes sodium chloride or mannitol or mixtures thereof.

21. A process according to Claim 13, wherein a portion of the
pharmaceutically active component is included in the first part.

20 22. A process according to Claim 13, further including
providing
a liquid coating composition including
a liquid silicone base material;
a cross-linking agent; and
25 metal catalyst
coating the apparatus with the coating composition; and

120
2/2/21

heating the coated apparatus to a temperature and for a time sufficient to cure the coating layer.

23. A biocompatible article including a sustained release apparatus
5 including
a silicone support material; and
a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support material;
the pharmaceutically active composition including
10 at least one pharmaceutically active component; and optionally
a carrier therefor;
the pharmaceutically active component being present in amounts of from approximately 30% to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.
- 15 24. A biocompatible article according to Claim 23, wherein the pharmaceutically active component is present in amounts from approximately 40% to 50% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.
25. A biocompatible article according to Claim 23 wherein the biocompatible article is a medical instrument, apparatus or prosthetic device or
20 part thereof.
26. A biocompatible article according to Claim 25, wherein the biocompatible article is a catheter, prosthetic appliance or medical implant for reconstructive dental or cosmetic surgery.
27. A biocompatible article according to Claim 23, wherein the
25 pharmaceutically active component includes an anti-coagulation agent an anti-anginal agent.
28. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a disease

12/22/1

- condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release apparatus including
- a silicone support material; and
 - a pharmaceutically active composition carried in or on the silicone support
- 5 material;
- the pharmaceutically active composition including
 - at least one pharmaceutically active component; and optionally
 - a carrier therefor;
 - the pharmaceutically active component being present in amounts ranging
- 10 from 30 to 75% by weight, based on the total weight of the sustained release apparatus.
29. A method according to Claim 28, wherein the pharmaceutically active component is present in amounts ranging from 40% to 50% by weight, based on the total weight of the apparatus.
- 15 30. A method according to Claim 28, wherein the sustained release apparatus forms part of a biocompatible article.

122
23
21

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

132
121

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de liberación sostenida que comprende un material de soporte de silicona; y una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él; comprendiendo la composición farmacéuticamente activa por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y opcionalmente un transportador para el mismo; estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.
2. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el aparato es del tipo de bastoncillo cubierto o no cubierto, o matriz dispersada.
3. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde el aparato adopta la forma de un bastoncillo que lleva un recubrimiento de silicona sobre él.
4. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el componente farmacéuticamente activo está presente en cantidades de desde aproximadamente 40% a 50% en peso, basado en el peso total del aparato.
5. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el material de soporte de silicona se forma de un polímero a base de silicona.

1124
727

6. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el polímero a base de silicona comprende un polímero de metil-vinil polisiloxano.

7. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el polímero a base de silicona comprende un elastómero de silicona que contiene una sílice de combustión como relleno de refuerzo.

8. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el polímero a base de silicona está presente en cantidades de desde aproximadamente 15% a 70% en peso, basado en el peso total del aparato.

9. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéuticamente activa contiene un componente farmacéuticamente activo seleccionado de uno o más del grupo conformado por preparaciones para cetonemia, agentes anabólicos, anestésicos, analgésicos, agentes antiácidos, agentes antiartríticos, anticuerpos, anti-convulsivos, antimicóticos, antihistamínicos, anti-infecciosos, anti-inflamatorios, anti-microbianos, agentes anti-parasitarios, anti-protozoarios, agentes anti-ulcerantes, productos farmacéuticos antivirales, medicamentos que modifican la conducta, productos biológicos, sangre y sustitutos sanguíneos, broncodilatadores y expectorantes, terapia del cáncer y productos farmacéuticos relacionados, productos farmacéuticos cardiovasculares, productos farmacéuticos del sistema nervioso central, coccidiostáticos y coccidiocidas, anticonceptivos, agentes de contraste, terapias de diabetes, diuréticos, productos farmacéuticos para la fertilidad, hormonas de crecimiento, promotores de crecimiento, anti-anémicos, hemostáticos, terapias de sustitución hormonal, hormonas y análogos, estimulantes del sistema inmunitario, minerales, relajantes musculares, productos naturales, alimentos saludables y

176125

nutricionales, productos terapéuticos para la obesidad, productos farmacéuticos oftálmicos, medicamentos para la osteoporosis, productos terapéuticos contra el dolor, péptidos y polipéptidos, productos farmacéuticos respiratorios, sedantes y tranquilizantes, productos de trasplante, acidificantes urinarios, vacunas y aditivos y vitaminas.

10. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende un agente anti-parasitario que contiene ivermectina.

11. Un aparato de liberación sostenida que comprende
un material de soporte de silicona; y
una composición antihelmíntica transportada dentro del material de soporte o sobre él;

comprendiendo la composición antihelmíntica

un componente antihelmíntico; y opcionalmente

un transportador para el mismo;

estando presente el componente antihelmíntico en cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el peso total del aparato.

12. Un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el componente antihelmíntico contiene ivermectina.

13. Un proceso para la preparación de un aparato de liberación sostenida que comprende

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

comprendiendo la composición farmacéuticamente activa

17-7-176

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
opcionalmente

un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en
cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el
peso total del aparato de liberación sostenida, proceso que comprende

proveer

un polímero a base de silicona;

un agente de enlazamiento cruzado;

un componente farmacéuticamente activo;

un peróxido o catalizador de metal; y

un inhibidor de curado a baja temperatura;

pre-mezclar juntos por lo menos una porción del polímero a base de
silicona y el catalizador de metal para formar una primera parte;

pre-mezclar el agente de enlazamiento cruzado, el inhibidor de
curado a baja temperatura, cualquier polímero residual a base de silicona, y
el activo farmacéutico durante un tiempo suficiente para humedecer por lo
menos parcialmente el activo farmacéutico y formar una segunda parte; y

mezclar juntas las partes primera y segunda como un lote o
continuamente; y

alimentar la mezcla en un aparato de extrusión o moldeo a una
temperatura relativamente baja durante un tiempo relativamente corto,
suficiente para permitir que los componentes curen para formar el aparato
de liberación sostenida.

14. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el
polímero a base de silicona contiene un polímero de metil-vinil siloxano.

15. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el
polímero a base de silicona contiene además un relleno de refuerzo.

28/27

16. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el agente de enlazamiento cruzado contiene un polímero de polisiloxano parcialmente hidrogenado.

17. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el catalizador es un catalizador de platino presente en cantidades de desde aproximadamente 0.05% a 0.25% en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción.

18. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el inhibidor de curado de baja temperatura contiene un tetrametil tetravinil ciclosiloxano.

19. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, que comprende además

proveer un transportador para el componente farmacéuticamente activo en una cantidad de desde aproximadamente 15% a 25% en peso, basado en el peso total de la mezcla de reacción; y

pre-mezclar el transportador farmacéutico en la primera parte.

20. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el transportador farmacéutico contiene cloruro de sodio o manitol o mezclas de los mismos.

21. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde una porción del componente farmacéuticamente activo está comprendida en la primera parte.

22. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, que comprende además

proveer

una composición recubridora líquida que contiene

129/128

un material a base de silicona líquida;
un agente de enlazamiento cruzado; y
catalizador de metal;

recubrir el aparato con la composición recubridora; y
calentar el aparato recubierto a una temperatura y durante un tiempo
suficiente para curar la capa recubridora.

23. Un artículo biocompatible que comprende un aparato de
liberación sostenida que contiene

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del
material de soporte de silicona o sobre él;

comprendiendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y
opcionalmente

un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en
cantidades de desde aproximadamente 30% a 75% en peso, basado en el
peso total del aparato de liberación sostenida,

24. Un artículo biocompatible de acuerdo con la Reivindicación
23, en donde el componente farmacéuticamente activo está presente en
cantidades desde aproximadamente 40% a 50% en peso, basado en el peso
total del aparato de liberación sostenida.

25. Un artículo biocompatible de acuerdo con la Reivindicación
23, en donde el artículo biocompatible es un instrumento médico, aparato o
dispositivo protésico o parte de los mismos.

26. Un artículo biocompatible de acuerdo con la Reivindicación
25, en donde el artículo biocompatible es un catéter, artefacto protésico o
implante médico para cirugía dental o cosmética reconstructiva.

129
321

27. Un artículo biocompatible de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde el componente farmacéuticamente activo comprende un agente anticoagulante y un agente anti-anginoso.

28. Un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una condición de enfermedad en un animal (incluso un humano) que requiere dicho tratamiento, método que comprende administrar al animal un aparato de liberación sostenida que contiene

un material de soporte de silicona; y

una composición farmacéuticamente activa transportada dentro del material de soporte de silicona o sobre él;

comprendiendo la composición farmacéuticamente activa

por lo menos un componente farmacéuticamente activo; y opcionalmente

un transportador para el mismo;

estando presente el componente farmacéuticamente activo en cantidades que varían desde 30 a 75% en peso, basado en el peso total del aparato de liberación sostenida.

29. Un método de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde el componente farmacéuticamente activo está presente en cantidades que varían desde 40% a 50% en peso, basado en el peso total del aparato.

30. Un método de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde el aparato de liberación sostenida forma parte de un artículo biocompatible.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	TRAMITADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. - Descripción de la invención. - Dibujos de ser estos pertinentes. - Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. - Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. - Representación gráfica del esquema de trazado - Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: _____

Indicación : 0406729 0000000 Folios: 120
 Fecha: Fecha 0000: 2004-02-25 17:21:21
 Trámite : 061 PCT-PASEN 379 FINE NCT 411 PRESENCIA
 Dependencias: DGS DIVISION DE NUESTROS CRECIMIENTOS



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
SMART DRUG SYSTEMS INC

Oficio N° 03493

ASUNTO:	Radicación N°	04-16759
	Solicitud internacional	PCT/US02/00868
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 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.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 02 ABR 2004.

202060