

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107302-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 16:48:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYI Evt: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

11-107302

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107302-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 16:48:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYI Evt: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

54. TÍTULO CONJUGADOS DE PEG-LIPIDO
PARA INCREMENTAR LA SOLUBILIDAD DE
COMPUESTOS DE FÁRMACOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/00 (2006.01)

71. SOLICITANTE KELLER, Brian, Charles / WU, Nian

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO DIEGO MUÑOZ MARROQUIN

22. BOGOTÁ, D.C., AGOSTO 23, 2011

Ind. C
23-08-2011



No. 11-107302- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 18:48:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Evt. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

No. 11-107302- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 18:48:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Evt. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

muñoz abogados

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1. SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☐ Capítulo I ☒ Capítulo I		
2. SOLICITANTE	Nombre: KELLER, Brian, Charles. Dirección: 5058 Nortonville Way, Antioch, CA 94531 (US). Teléfono: (+57-1) 7496888. E-mail: info@munozab.com Domicilio: [US] Nombre: WU, Nian. Dirección: 103 Sassafras Court, North Brunswick, NJ 08902 (US). Teléfono: (+57-1) 7496888. E-mail: info@munozab.com Domicilio: [US]	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT. ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Número
3. REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DIEGO MUÑOZ MARROQUIN. Dirección: Carrera 5 No 66 - 17 Teléfono: 7496888 Fax: 4818304 E-mail: info@munozab.com Domicilio: Bogotá D.C. - Colombia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT. ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Número <u>7688292</u> T.P. <u>134000 C.S.J.</u>
4. INVENTOR (ES) (72)	Nombre: KELLER, Brian, Charles . Dirección: 5058 Nortonville Way, Antioch, CA 94531 (US). Nacionalidad: Estadounidense. Nombre: WU, Nian. Dirección: 103 Sassafras Court, North Brunswick, NJ 08902 (US). Nacionalidad: No se menciona. Domicilio: Estados Unidos de Norteamérica (Ambos).	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT. ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Número
5. PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/000165.</u> Fecha: <u>22.01.2010.</u> Publicación Internacional No. <u>WO/2010/085347 A1.</u> Fecha: <u>29.07.2010.</u>		
TITULO (54): <u>CONJUGADOS DE PEG-LIPIDO PARA INCREMENTAR LA SOLUBILIDAD DE COMPUESTOS DE FARMACOS.</u>		

7. CLASIFICACION INTERNACIONAL (51): <u>A61K 9/00 (2006.01)</u>			
8. Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>Estados Unidos de Norteamérica</u>	<u>23.01.2009</u>	<u>US 61/205,840</u>
9. Comprobante de pago No _____ Fecha _____			

10. ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
☐ Poderes si fuere el caso
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
☒ Resumen
☒ Descripción de la invención
☒ Una o más reivindicaciones
☒ Dibujos y/o planos necesarios
☐ 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.
☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
☐ Otros

11.

FIGURA CARACTERÍSTICA

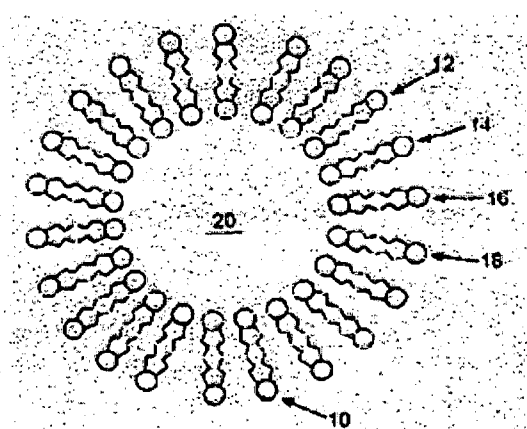


Figura 1

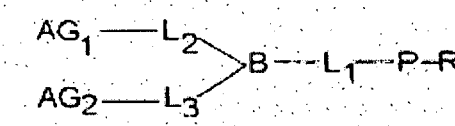
12. Solicito la concesión de la patente

Nombre DIEGO MUÑOZ MARROQUIN.

Firma

C.C. No. 7.688.292 de Neiva.

T.P. No. 134.000 del C. S. De la J.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT	
(21) No. De solicitud: PCT/US2010/000165	(51) int. Cl: A61K 9/00 (2006.01)	
(22) Fecha de solicitud: 22.01.2010	(71) Solicitante (s): KELLER, Brian, Charles [US/US]; (US). WU, Nian [-/US]; (US)	
(30) Prioridad: Si.	(72) Interventor (es): KELLER, Brian, Charles; (US). WU, Nian; (US)	
(31) No. Prioridad: 61/205,840		
(32) Fecha: 23.01.2009		
(33) País: US	(74) Apoderado (s): DIEGO MUÑOZ MARROQUIN.	
(54) Título: "CONJUGADOS DE PEG-LÍPIDO PARA INCREMENTAR LA SOLUBILIDAD DE COMPUESTOS DE FARMACOS."		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 23.08.2011.		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: No. de solicitud PCT: PCT/US2010/000165	(87) Publicación internacional Fecha: 29.07.2010 No. Publicación: WO/2010/085347	
Resumen reivindicación (es): 1. Una composición para potenciar la solubilidad de una droga lipofílica, dicha composición comprende al menos el 25% del peso de un conjugado de diacil lípido-polímero, dicho conjugado de diacil lípido-polímero se representa por la fórmula:  donde AG1 y AG2 son grupos acilos; donde L, L2 y L3 son conectores; donde B es la columna vertebral; donde P es polietilenglicol; donde R es no catiónico; donde AG1 y AG2 juntos comprenden la porción de cola del conjugado lipofílico; donde B, L1, L2, L3, P y R juntos comprenden la porción de la cabeza del conjugado lipofílico; y donde la porción de la cabeza es demasiado larga en relación a la porción de la cola para permitir una solución puramente acuosa del conjugado para predominar en la formación de liposomas.		

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 July 2010 (29.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/085347 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/000165

(22) International Filing Date:
22 January 2010 (22.01.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/205,340 23 January 2009 (23.01.2009) US

(72) Inventors; and

(71) Applicants : KELLER, Brian, Charles [US/US]; 5052
Mononville Way, Antioch, CA 94531 (US). WU, Nian
[—/US]; 102 Sassafras Court, North Brunswick, NJ
08902 (US).

(74) Agent: PEDERSON, Lee; 712 East Main Street, Sleepy
Eye, MN 56085 (US).

AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HU, HE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(S4) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GE, GR, HE, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,



WO 2010/085347 A1

(54) Title: PEG-LIPID CONJUGATES FOR INCREASING THE SOLUBILITY OF DRUG COMPOUNDS

(57) Abstract: Diacyl lipid-polymer conjugates are used to enhance the solubility of lipophilic drugs in aqueous solution. The conjugates comprise a backbone, two lipophilic acyl groups and a hydrophilic polymer.

PEG-LIPID CONJUGATES FOR INCREASING THE
SOLUBILITY OF DRUG COMPOUNDS

PRIORITY

[0001] This application claims priority from United States provisional patent application no. 61/205,840 entitled "PEG-lipid conjugates for increasing the solubility of drug compounds" filed January 23, 2009.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to compositions and methods for increasing the solubility of pharmaceutical agents for enhanced delivery. More particularly, the present invention relates to diacyl lipid-polymer conjugates for such increased solubility and enhanced delivery.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Delivery of hydrophobic drug compounds to the site of action is an ongoing problem in pharmaceutical science. Among the types of drug delivery vehicles used are cyclodextrans, drug-lipid complexes, liposomes, and solubilizing agents such as Cremophor®. Various PEG-lipid conjugates have been used in these vehicles. However, many useful drugs are still limited by their

solubility, pharmacokinetic profiles and bioavailability. It is therefore an object of this invention to describe new compositions and methods for formulating and delivering lipophilic agents.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0004] Diacyl lipid-polymer conjugates are used to enhance the solubility of lipophilic drugs in aqueous solution. The conjugates comprise a backbone, two lipophilic acyl groups and a hydrophilic polymer.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0005] The accompanying drawings, which are incorporated into and constitute a part of this specification, illustrate one or more embodiments of the present invention and, together with the detailed description, serve to explain the principles and implementations of the invention.

[0006] In the drawings:

[0007] FIG. 1 is a diagram depicting the cross-section of a liposome made of lipid molecules.

[0008] FIG. 2 is a diagram depicting a cross-section of a micelle made of lipid molecules.

[0009] FIG. 3 is a diagram depicting a cross-section of a structure made of lipid molecules with large tails relative to the head groups.

[0010] FIG. 4 is a space-filling diagram of a lipid molecule having a polar head group and nonpolar hydrocarbon chains.

[0011] FIG. 5 shows pharmacokinetic profiles of Gefitinib formulations.

DETAILED DESCRIPTION

[0012] Embodiments of the present invention are described herein in the context of diacyl lipid-polymer conjugates for increasing the solubility and enhancing the delivery of pharmaceutical agents. Reference will now be made in detail to implementations of the present invention as illustrated in the accompanying drawings. The same reference indicators will be used throughout the drawings and the following detailed description to refer to the same or like parts.

[0013] In the interest of clarity, not all of the routine features of the implementations described herein are shown and described. It will, of course, be appreciated that in the development of any such actual implementation, numerous implementation-specific decisions must be made in order to achieve the developer's specific goals, such as compliance with application- and business-related constraints, and that these specific goals will vary from one implementation to another and from one developer to another. Moreover, it will be appreciated that such a development effort might be complex and time-consuming, but would nevertheless be a routine undertaking of engineering for those of ordinary skill in the art having the benefit of this disclosure.

[0014] Those of ordinary skill in the art will realize that the following description of the present invention is illustrative only and not in any way limiting. Other embodiments of the invention will readily suggest themselves to such skilled persons having the benefit of this disclosure.

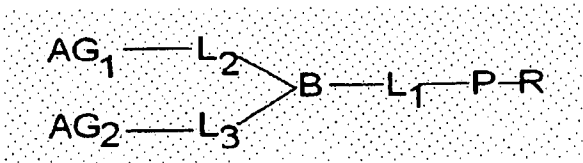
[0015] The present invention comprises pharmaceutical compositions and methods for making and using same, where the composition comprises a lipophilic drug and one or more polymer-lipid conjugates. The conjugates have a backbone, two acyl groups and a polymer chain. They preferably have a melting temperature less than that of the human body, and are more preferably

liquid at room temperature. Aqueous solutions of the conjugates with drugs do not comprise liposomes, but instead comprise a variety of other microstructures.

[0016] Definition: As used herein, the term ‘lipophilic’ means the ability to dissolve in lipids and/or the ability to penetrate, interact with and/or traverse biological membranes.

[0017] United States Patent No. 6,610,322 and its relatives teach the formation of spontaneous liposomes by employing diacyl lipid – polyethleneglycol (PEG) conjugates. That patent describes how to select such PEG-lipid conjugates to form liposomes by simply adding the conjugate to an aqueous solution. It now has been discovered that other similar polymer-lipid molecules are useful for solubilizing hydrophobic drugs without the formation of liposomes.

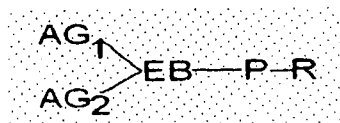
[0018] As described in United States Patent No. 6,610,322, which is herein incorporated by reference, PEG-lipid conjugates will spontaneously form liposomes upon mixing with an aqueous solution if certain conditions are met. For diacylglycerol-PEGs (DAG-PEGs), one condition is that the packing parameters of the total lipids (either a single lipid or a combination of lipids) must lie within ranges that allow liposomes to form. Simply put, the lipids should generally be cone shaped, with tapering that allows them to self-assemble into liposomes. If the head group (including PEG) is too large or too small in relation to the hydrophobic portion or the molecule, liposomes will not form.



Chemical Structure 1

[0019] Chemical Structure 1 generally describes the polymer-lipid conjugates of the present invention. AG1 and AG2 indicate acyl groups, i.e., the hydrophobic portion of the molecule. The acyl groups may be the same or different. P indicates a hydrophilic polymer, typically PEG. R indicates the moiety at the distal end of the hydrophilic polymer. B is the backbone. L1 is the linker connecting the backbone to the hydrophilic polymer. L2 and L3 are the linkers connecting the backbone to the acyl groups. The portion of the molecule including B plus L1, L2 and L3 can be considered the extended backbone. The extended backbone plus P plus R comprises the hydrophilic head or headgroup of the molecule. The acyl chains comprise the lipophilic tail.

[0020] The amphipathic nature of the lipid-polymer conjugates gives them the ability to increase the solubility of lipophilic drugs in aqueous solution. The acyl groups form associations with the drug, and the head group freely interacts with water. The backbone and linkers may be chosen to confer advantages in solubilizing and/or delivering certain drugs, but the backbone and linkers are generally less functionally important than the hydrophilic polymer and the acyl groups. Thus, a simplified version of the conjugates can be described as in Chemical Structure 2, where EB is the extended backbone.



Chemical Structure 2

[0021] To form a liposome, lipid head groups and hydrocarbon chains must organize themselves into a bilayer with a radius of curvature that allows the bilayer to fold back into itself (see FIG. 1). If the hydrocarbon chains (acyl groups) are too small relative to the head group, the radius of

curvature will be too small and micelles will be produced (see FIG. 2). If the hydrocarbon chains are too large relative to the head groups, the radius of curvature will be of the opposite sign and liposomes cannot form (see FIG. 3).

[0022] FIG. 1 is a diagram depicting the cross-section of a liposome made of lipid molecules. Liposome 10 comprises a lipid bilayer, made of lipid molecules (e.g., 12, 14, 16, 18), enclosing an aqueous space 20.

[0023] FIG. 4 is a space-filling diagram of a lipid molecule having a polar head group and nonpolar hydrocarbon chains. Lipid molecule 22 is comprised of a hydrophilic group 24 and a hydrophobic tail 26. Hydrophobic tail 26 comprises two hydrocarbon chains 32, 34 (AG1 and AG2). While its chemical bonds allow the lipid molecule to be flexible, the head group generally fills an area of diameter 28 while the tail fills an area of diameter 30. Because lipid molecules must be organized in a bilayer to form a liposome, the ratio of the head group diameter to the tail diameter can be neither too large nor too small if liposome formation is to occur.

[0024] FIG. 2 is a diagram depicting a cross-section of a micelle made of lipid molecules. Micelle 36 is composed of lipid molecules (e.g., 38, 40). Because the tail groups of the lipid molecules have small diameters relative to the head groups, the lipid molecules organize with a small radius of curvature, and a bilayer cannot form.

[0025] FIG. 3 is a diagram depicting a cross-section of a structure made of lipid molecules with large tails relative to the head groups. In FIG. 3, it can be seen that structure 42 forms when

lipids (e.g., 44) having large tails relative to the head groups are mixed in aqueous solution.

Again, the size ratio between head groups and tails makes bilayer formation impossible.

[0026] While FIGS. 1, 2 and 3 have illustrated the basic principle of packing parameters using a single type of lipid molecule, it will be appreciated that the same principle applies to mixtures of lipids. For example, a lipid which has hydrocarbon chains too small to form liposomes as a single species can be mixed with cholesterol to result in a composition which has the proper packing parameters. As another example, a lipid which by itself has the proper packing parameters may form liposomes incorporating limited amounts of other lipids which, by themselves, do not have proper packing parameters. Both single lipids and mixtures of lipids have packing parameters that may be calculated by known methods. In general, liposome compositions which allow liposome formation have packing parameter measurements of P_a between about .84 and .88 and P_v between about .88 and .93.

[0027] P_a is the packing parameter with respect to surface and P_v is packing parameter with respect to volume (DD Lasic, Liposomes: From Physics to Applications, Elsevier, pp 51, 1993). The parameters are derived from the equations $HC_a/T_a \equiv P_a$ and $HC_v/T_v \equiv P_v$ where HC_a is the hydrocarbon chain area, T_a is the total area of the molecule, HC_v is the volume of the hydrocarbon chains and T_v is the volume of the whole molecule.

[0028] Packing parameters can be calculated for mixtures of lipids, since ideal mixing of lipids results in arithmetic average of their individual characteristics. For instance $HC_a/T_a \equiv P_a$ of a binary mixture, in the case of ideal mixing can be expressed as:

$$\langle P_a \rangle = X_1 P_1 + X_2 P_2, X_1 + X_2 = 1$$

[0029] More generally in the case of i lipids composing a given mixture can be represented by:

$$\langle P_a \rangle = \sum_i X_i P_i \text{ and } \sum_i X_i = 1$$

where X_i is the mole fraction of the lipid in the mixture and P_i is the packing parameter with respect to surface of that lipid.

[0030] Two general factors influence the size of the head group in a lipid molecule. One is the actual physical size of the head group. For example, employing a longer PEG chain would make the head group larger. The other is the charge associated with the head group. For example, if the PEG chain was conjugated to the backbone by a phosphodiester bond the phosphate would impart a charge to the head group, effectively increasing its size. In the present invention, non-phospholipids are preferred so that the general means of varying head group size is by varying the length of the polymer, as well as varying the backbone and linkers.

[0031] The size of the tail of a lipid is influenced by the length of hydrocarbon chains and degree of saturation in the lipid chain. Single chain lipids will generally not form liposomes, though they may be incorporated into liposomes composed of lipids with two chains. Similarly, lipids with one long chain and one short chain may have relatively small tail sizes.

[0032] The presence of sterols and/or drug compounds may also influence liposome formation in a predictable manner. All these above factors must be considered in calculating and predicting whether a single polymer-lipid conjugate will form liposomes, or whether a chemical combination

including polymer-lipid conjugates will form liposomes in an aqueous solution. Generally, sterols will not be included in formulations employing the invention.

[0033] While liposomes may be a preferred drug delivery vehicle in some cases, it has proven difficult to formulate many lipophilic drugs into liposomal suspensions. Problems have included storage, in vivo stability, drug:lipid ratios, and others. Non-liposomal formulations including the polymer-lipid conjugates of the present invention are useful in many cases, and highly advantageous in particular instances.

[0034] Just as it is possible to select PEG-lipid conjugates to form liposomes based on their packing parameters as described in U.S. patent No. 6,610,322, it is possible to select pure solutions of polymer-lipid conjugates or mixtures including polymer-lipid conjugates that do not form liposomes. Such selection may be done mathematically, by calculating packing parameters of polymer-lipid conjugates. The selection may be done empirically, by testing various polymer-lipid conjugates. A hybrid approach may also be used, where knowledge of the factors that influence packing parameters is used to predict which conjugates might be useful without rigorously calculating packing parameters before testing for liposome formation.

[0035] Table 1 shows a number of lipids which have been tested as single lipids for suitability for the present invention. This table is identical to the table at column 6 in US Patent No. 6,610,322. Lipids were tested at 2 weight percent in aqueous solution. Note that GDL means glycerol dilaurate, GDO means glycerol dioleate, GDM means glycerol dimyristate, GDP means glycerol

dipalmitate, and GDS means glycerol distearate. For each lipid, the number after "PEG" indicates the numbers of C_2H_4O subunits in the PEG chain. The unsaturated dioleate lipids have similar packing parameters to the saturated dimyristate lipids.

[0036] Table 1

Lipid	melting point (°C)	P_s	P_v	Spontaneous Liposomes at 20°C	Spontaneous Liposomes at 37°C	Spontaneous Liposomes at 60°C
PEG-23 GDL	Fluid @ 25	.829	.869	NO	NO	NO
PEG-12 GDO	Fluid @ 25			YES	YES	YES
PEG-23 GDO	Fluid @ 25			NO	NO	NO
PEG-45 GDO	36.3			NO	NO	NO
PEG-12 GDM	Fluid @ 25	.853	.889	YES	YES	YES
PEG-23 GDM	Fluid @ 25	.837	.875	NO	NO	NO
PEG-45 GDM	33.2	.823	.863	NO	NO	NO
PEG-23 GDP	31.2	.843	.880		YES	YES
PEG-45 GDP	41.8	.828	.867	NO	NO	NO
PEG-12 GDS	40.0	.869	.901	NO	NO	YES
PEG-23 GDS	39.8	.849	.885	NO	NO	YES
PEG-45 GDS	40.8	.830	.870	NO	NO	NO

[0037] Table 1 demonstrates the liposome forming properties of several polymer-lipid conjugates.

To interpret the table, it is necessary to know that spontaneous liposome formation requires that

the lipid or lipid mixture be fluid at the temperature of liposome formation. For example, PEG-12 GDM spontaneously forms liposomes at all temperatures tested since it is a liquid at those temperatures and includes PEG in addition to having packing parameters within particular ranges. Similarly, PEG-12 GDO, which shares nearly identical properties to PEG-12 GDM, spontaneously forms liposomes at all temperatures tested. PEG-23 GDS, with a higher melting temperature, only forms liposomes above its melting temperature of 39.8 degrees C.

[0038] The polymer-lipid conjugates of the present invention preferably have a melting temperature which allows them to be in liquid form at the temperature of the human body, i.e., below about 37 degrees C. More preferably, the conjugates have melting temperatures below room temperature, i.e., about 25 degrees C. As with packing parameters, melting temperatures may be determined for mixtures of lipids.

[0039] *Conjugates with lower melting temperatures are preferable for ease of formulation.* However, conjugates with higher melting temperatures may be employed by preparing the formulations at higher temperatures.

[0040] The GDM series of lipids illustrates the significance of packing parameters. While these lipids all include PEG and are in liquid form at 60 degrees, only PEG-12 GDM demonstrates liposome formation because of favorable packing parameters. The GDS lipid series at 60 degrees illustrates the same point.

[0041] Those skilled in the art can practice the present invention by using knowledge of packing parameters to predict and create compositions of polymer-lipid conjugates that will not form liposomes. For example, varying the size of a PEG chain or varying the concentration of PEG-containing lipids in a lipid composition will change packing parameters in a predictable manner. Similarly, varying the backbone and/or linkers also leads to predictable changes to packing parameters. Melting temperatures can also be varied predictably by varying the length of polymer chains, and/or varying the length and saturation of acyl chains.

[0042] A wide variety of polymer-lipid conjugates are useful in practicing the present invention as long as several fundamental requirements are met. First, the conjugate must include a hydrophilic polymer. Second, it must include two acyl chains to associate with the lipophilic drug. Third, the packing parameters of the formulation must be such that liposomes will not predominate in aqueous solution. A backbone is also essential, though the acyl chains and hydrophilic polymer tend to dominate the chemical properties of the conjugates in terms of melting temperatures and packing parameters.

[0043] When practicing the present invention using aqueous solutions, it is possible that some small fraction of a given formulation may be in the form of liposomes. However, liposomes will at most comprise a minor fraction of the formulations. In many cases, the liposome fraction will be exceedingly small. Generally, a non-liposomal formulation of the present invention has less than 10 percent of the lipid-polymer conjugate in the form of liposomes in dilute aqueous solution. This can also be expressed by saying that liposomes are not the predominant structural form of the conjugate.

[0044] Useful conjugates fall into either of two categories: those that do not form liposomes because the head group is too large in relation to the tail, and those that do not form liposomes because the head group is too small in relation to the tail. Because the object of the invention is to increase solubility of lipophilic compounds in aqueous solution, the first category is generally preferred since its compounds have a higher proportion of water soluble elements. However, conjugates with larger lipophilic tails can carry a larger drug load than those with smaller tails. Therefore, preferable acyl groups have at least eight carbons.

[0045] Useful acyl groups (AG1 and AG2) include those listed in Table 2 and Table 3.

[0046] Table 2: Saturated lipids for use in the invention:

common name	IUPAC name	Chemical structure	Abbr	Melting point (°C)
<u>Caprylic</u>	Octanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	C8:0	16-17
<u>Capric</u>	Decanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	C10:0	31
<u>Lauric</u>	Dodecanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	C12:0	44-46
<u>Myristic</u>	Tetradecanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	C14:0	58.8
<u>Palmitic</u>	Hexadecanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	C16:0	63-64
<u>Stearic</u>	Octadecanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	C18:0	69.9
<u>Arachidic</u>	Eicosanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	C20:0	75.5
<u>Behenic</u>	Docosanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	C22:0	74-78

[0047] Table 3: Unsaturated lipids

Name	Chemical structure	Δ^x Location of double bond	# carbon/ double bonds
<u>Myristoleic acid</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{cis}-\Delta^9$	14:1
<u>Palmitoleic acid</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{cis}-\Delta^9$	16:1
<u>Oleic acid</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{cis}-\Delta^9$	18:1
<u>Linoleic acid</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{cis}, \text{cis}-\Delta^9, \Delta^{12}$	18:2
<u>α-Linolenic acid</u>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	$\text{cis}, \text{cis}, \text{cis}-\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$	18:3
<u>Arachidonic acid</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	$\text{cis}, \text{cis}, \text{cis}, \text{cis}-\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}$	20:4
<u>Erucic acid</u>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	$\text{cis}-\Delta^{13}$	22:1

[0048] While glycerol is the preferred backbone, other useful backbones (B) include 3-carbon chains such as 3-amino-1,2-propanediol; 1-amino-2,3-propanediol; 2-amino-1,3-propanediol; 3-mercapto-1,2-propanediol; 1-mercapto-2,3-propanediol; 2-mercapto-1,3-propanediol; dihydroxybutyric acid; and glyceric acid. Alternatively, sugars may be used as the backbone. Possible sugar backbones include monosaccharides and disaccharides. The backbone may also comprise 4-carbon chains or 2-carbon chains. The backbone may be as simple as N (a single nitrogen atom) or CH, with AG1, AG2 and P bonded directly to the C or N backbone (in which case the linkers can be considered as the shared electron pairs). In addition, amino acids may be used as the backbone. Possible amino acid backbones include cysteine, serine, threonine and asparagine. Cyclic alkanes such as cyclic propane, and heterocyclic compounds such as azoles

may also serve as the backbone.

[0049] Aromatic compounds such as benzene may also serve as the backbone, although the properties of such aromatic compounds require special consideration. First, aromatic rings are bulky and rigid and may increase the relative size of the headgroup. Second, they are lipophilic in what is typically a hydrophilic portion of the conjugate. Third, stacking between rings may affect the formation of microstructures unpredictably. However, these unique properties may be advantageous in certain situations.

[0050] Hydrophilic polymers useful in forming the polymer-lipid conjugates of the invention include polyethyleneglycol (PEG) and other polyalkene oxide polymers, polyoxyethylene alkyl ethers, polyvinylpyrrolidone, Poly(Allyl Amine), Poly(1-glycerol methacrylate), Poly(2-ethyl-2-oxazoline), Poly(2-hydroxyethyl methacrylate/methacrylic acid)/poly(2-hydroxyethyl methacrylate), Poly(2-vinylpyridine), Poly(acrylamide/acrylic acid), Poly(acrylic acid), Poly(butadiene/maleic acid), Poly(ethyl acrylate/acrylic acid), Poly(ethylene oxide-b-propylene oxide), Poly(ethylene/acrylic acid), Poly(methacrylic acid), Poly(maleic acid), Poly(N-iso-propylacrylamide), Poly(N-vinylpyrrolidone/vinyl acetate), Poly(styrenesulfonic acid), Poly(styrenesulfonic acid/maleic acid), Poly(vinyl acetate), Poly(vinyl phosphoric acid), Poly(vinylamine), Polyacrylamide, Polyacrylic Acid, Polyaniline, Polyethylenimine, Pullulan, Polymethacrylamide. Copolymers and block copolymers based on the list above may also be used. The free polymers are water-soluble at room temperature, as well as non-toxic. They do not elicit an appreciable immunogenic response in mammals. Hydrophilic polymers with narrow

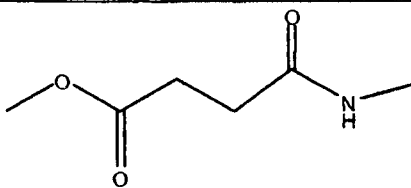
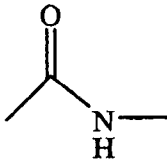
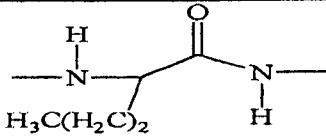
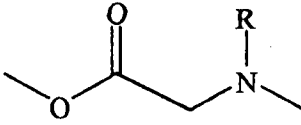
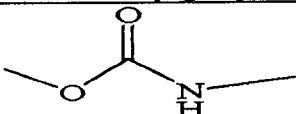
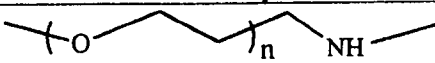
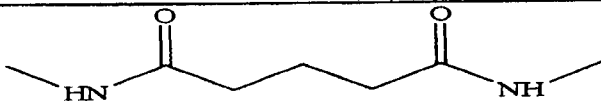
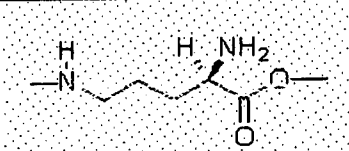
molecular weight distributions are preferable. Because of already existing acceptance in the pharmaceutical business, PEG is the preferred hydrophilic polymer.

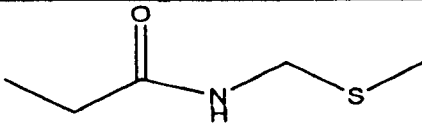
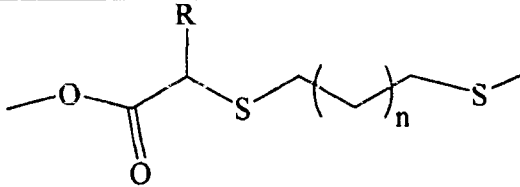
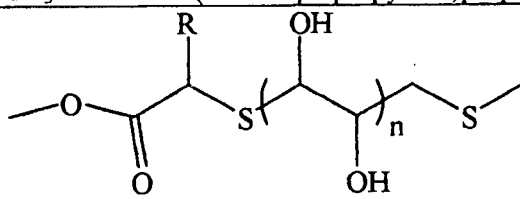
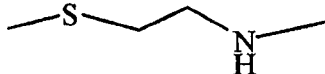
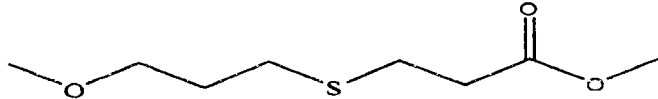
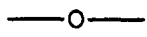
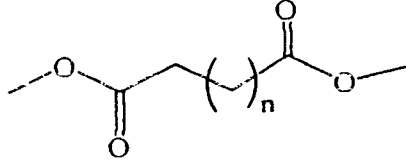
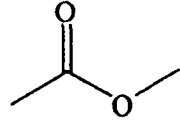
[0051] A variety of R groups may be included at the distal end of the polymer. Useful R groups include alkyl groups such as methyl, alkoxy moieties, amines, amino acids, and sugars including monosaccharides, disaccharides, trisaccharides and the oligosaccharides - containing 1, 2, 3, and 4 or more monosaccharide units respectively. Additionally, targeting moieties such as antibody fragments and vitamins may be used as R groups. Generally, the R group is highly soluble in water. The molecular weight of the R group is preferably less than about 200, and more preferably less than about 50. For most applications the R group is preferably not cationic, in order to avoid non-specific binding and decreased circulation time in the bloodstream. However, cationic R groups may be advantageously employed for certain modes of administrations such as topical gels and oral solutions targeting the mouth and throat.

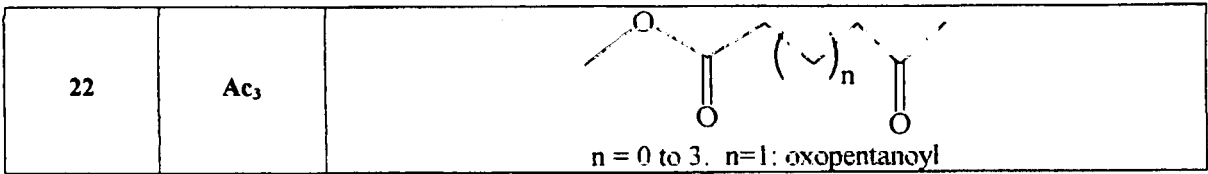
[0052] Useful linkers (L1, L2, and L3) include oxy, ester, and carboxyl as well as those shown in table 4.

[0053] Table 4: Linkers

No	Symbol	X
1	N ₁	$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \\ \text{H} \\ \text{imino} \end{array}$
2	N ₂	$\begin{array}{c} \text{---NHNH---} \\ \text{Hydrazo} \end{array}$

3	N ₃	 Succinylamino
4	N ₄	 Acetamido
5	N ₅	 2-aminopentanamido
6	N ₆	 2 (2')-R'-aminoacetyl R' = H or alkyl group etc.
7	N ₇	 Carbamoyl
8	N ₈	 Aminoalkylol or Aminoalkyl, n = 0 to 2 n= 0: amino (N ₁)
9	N ₉	 Glutaramido
10	N ₁₀	 Ornithino
11	S ₁	-S- Thio
12	S ₂	 Thiopropanoayl

13	S ₃	 N-(mercaptomethyl)propionamido
14	S ₄	 R = H or Alkyl group, n = 0 to 3 R = CH₃ and n=1: 2-(3-mercaptopropylthio)propanoate
15	S ₅	 R = H or Alkyl group, n = 0 to 3 R = CH₃ and n=1: 2-(1,2-dihydroxy-3-mercaptopropylthio)propanoate
16	S ₆	 Aminoethanethiol
17	S ₇	 n = 1 to 3 n=1: mercaptopropanol
18	S ₈	 (hydroxypropylthio)propanoate
19	O ₁	 Oxy
20	Ac ₁	 n = 1 to 3. n=1: Succinyl
21	Ac ₂	 Acetyl



[0054] Linkers may be selected to customize the present invention for particular purposes. For example, linkers that are labile at low pH may be preferable in some applications. In other instances, linkers with the ability to form hydrogen bonds with portions of the solubilized drug compound may be advantageous. For most purposes, however, simple linkers such as oxy, thiol, and carboxyl are adequate.

[0055] There is a wide range of lipid-polymer conjugates useful in the invention. As mentioned earlier, having PEG as the hydrophilic polymer is preferred. Other preferred embodiments include employing conjugates in preferred molecular weight ranges. When using conjugates with relatively large head groups, it is preferred that the MW of the extended backbone is between about 105 and 250 and that the MW of P plus R is greater than the combined MW of the acyl groups. Conjugates of the invention have hydrophilic-lipophilic balance ratings between about 8 and about 13.

[0056] Some existing solubility enhancing agents such as Labrasol® and Labrafil® are manufactured by conjugating PEG with naturally occurring glyceride mixtures such as apricot pit oil. This results in a solubilizing mixture with a fairly wide range of components. In contrast, the solubility enhancing agents of the present invention are synthesized in discrete steps, resulting in pure well-defined preparations. Having such control allows the formulator to make individual

adjustments when using the invention to solubilize a particular lipophilic drug. In some cases, the solubility enhancing agent for a particular lipophile drug may be a single chemically pure lipid-polymer conjugate of the present invention.

[0057] The conjugates of the present invention may be used in conjunction with other solubility enhancing excipients. In preparations of multiple solubility enhancing excipients, the lipid-polymer conjugates of the present invention will preferably comprise at least about 25 percent by weight of all solubility-enhancing excipients, and more preferably at least about 50 percent. When formulated with a lipophilic drug, the lipid-polymer conjugates of the present invention will preferably comprise at least about 20 percent by weight of all solubility enhancing agents plus drug, and more preferably at least about 40 percent. Thus, at low solubility enhancer:lipid ratios the lipid-polymer conjugates of the present invention will comprise a higher percentage of the total solubilizing enhancers. Some illustrative formulations are shown in Table 5. Buffers, water, and excipients that do not enhance solubility (e.g., flavorings) are not included in these calculations.

[0058] Table 5

Amount of drug (mg)	Solubility enhancer:drug ratio	Total solubility enhancers (mg)	Lipid-polymer conjugates (mg)	Lipid-polymer conjugates (% of total solubility enhancers plus drug)
1	0.5	0.5	0.3 - 0.5	20.0 - 33.3
1	1.0	1.0	0.4 - 1.0	20.0 - 50.0
1	2.0	2.0	0.6 - 2.0	20.0 - 66.7
1	5.0	5.0	1.25 - 5.0	20.8 - 83.3
1	10.0	10.0	2.5 - 10.0	22.7 - 90.9
1	20.0	20.0	5.0 - 20.0	23.8 - 95.2
1	50.0	50.0	12.5 - 50.0	24.5 - 98.0

[0059] To be clear, the term lipid-polymer conjugate when used herein is meant specifically to only include the conjugates of the present invention. Though existing solubility enhancers may include conjugates of lipids and polymers, they are not included in the term lipid-polymer conjugates for the purposes of this specification.

[0060] Unlike naturally occurring lipids such as phospholipids, the conjugates of the present invention do not have a critical micellar concentration (CMC). Micelles only form when the concentration of surfactant is greater than the CMC, and the temperature of the system is greater than the critical micelle temperature. The present polymer-lipid conjugates form aggregates spontaneously at any given concentration.

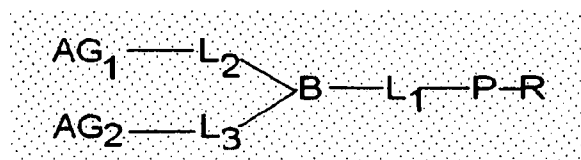
[0061] Formulations of drugs with polymer-lipid conjugates in aqueous solution can be further enhanced by sizing the particles. Conventional technologies such as micronizing, wet-milling or spray-drying can be utilized for particle size reduction. Preferable particle sizes are 0.05 to 25 micron; more preferable particles are 0.05 to 10 micron; Most preferable particle sizes are 0.1 to 5 micron.

[0062] The present invention is useful in a variety of situations, and provides advantages over the prior art in several different ways. Problems with lipophilic drug preparation, solubility and delivery can be reduced by employing the invention.

[0063] Pharmaceutical preparations using the lipid-polymer conjugates can be used in a variety of ways. At high concentrations in aqueous solutions (greater than about 20% w/w), the preparations are gel-like and suitable for topical administration. Gels can also be formulated as capsules for oral or rectal administration. Preparations of more dilute aqueous solution are useful for oral, intravenous, topical, and subcutaneous administration.

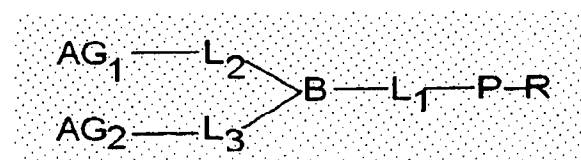
[0064] The invention may be used to increased the solubility of any lipophilic drug in any mode of administration. Though certain specific lipophilic drugs are listed in this specification, the invention is intended to be used with all lipophilic drugs. The lipid-polymer conjugates may also be used to formulate cosmetics, nutrients and nutraceuticals, either as gels or as more dilute solutions.

[0065] In one aspect the invention is a composition for enhancing the solubility of a lipophilic drug, where the composition comprises at least 25 percent by weight of a diacyl lipid-polymer conjugate. The diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is polyethyleneglycol; where R is not cationic; where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate; where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate; and where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. The backbone is preferably glycerol or a sugar.

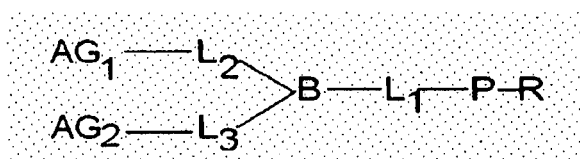
[0066] In another aspect the invention is a pharmaceutical composition comprising a lipophilic active agent and one or more solubility enhancers including a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is polyethyleneglycol; where R is not cationic; where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate; where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the

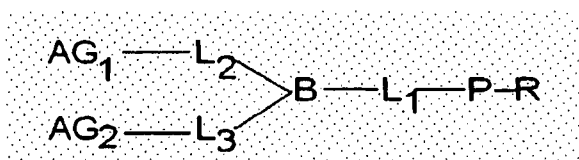
hydrophilic head portion of the conjugate; and where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes; and where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. The backbone is preferably glycerol or a sugar.

[0067] In another aspect the invention is a method of enhancing the solubility of a lipophilic drug comprising combining the drug in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



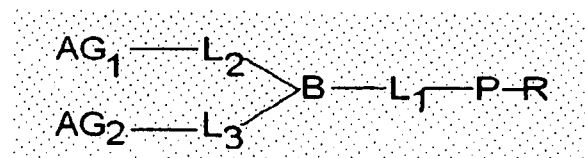
where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is polyethyleneglycol; where R is not cationic; where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate; where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate; where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes; and where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. The backbone is preferably glycerol or a sugar.

[0068] In another aspect the invention is a method treating a mammal with a lipophilic drug comprising combining the drug in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is polyethyleneglycol; where R is not cationic; where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate; where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate; where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes; where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers; and administering the solution to the mammal. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. The backbone is preferably glycerol or a sugar.

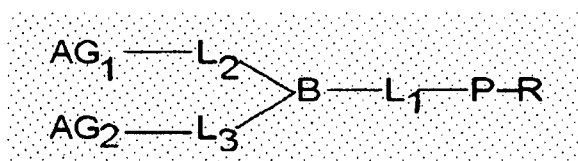
[0069] In another aspect the invention is a composition for enhancing the solubility of a lipophilic drug, said composition comprising at least 25 percent by weight one or more diacyl lipid-polymer conjugates, said diacyl lipid-polymer conjugates represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone;

where P is a hydrophilic polymer; where R has a molecular weight less than about 200; and where said diacyl lipid-polymer conjugate has packing parameters which do not allow for the formation of liposomes. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. In one embodiment, the head group is proportionally too large to allow the formation of liposomes. In another embodiment, the head group is proportionally too small to allow the formation of liposomes. The backbone is preferably glycerol or a sugar. The polymer is preferably PEG.

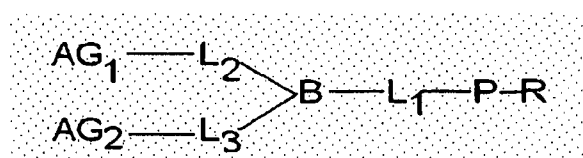
[0070] In another aspect the invention is a pharmaceutical composition comprising an active agent and one or more diacyl lipid-polymer conjugates, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is a hydrophilic polymer; where R has a molecular weight less than about 200; where said diacyl lipid-polymer conjugate has packing parameters which do not allow for the formation of liposomes; and where said conjugate comprises at least about 20 percent of the composition by mass. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. In one embodiment, the head group is proportionally too large to allow the formation of liposomes. In another embodiment, the head group is proportionally too small to allow the formation of liposomes. The backbone is preferably glycerol or a sugar. The polymer is preferably PEG. The

composition may further comprise an aqueous solution.

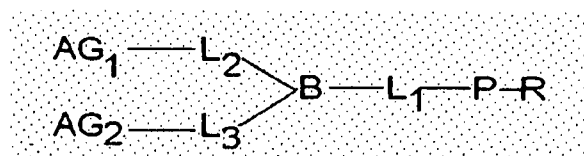
[0071] In another aspect the invention is a method of enhancing the solubility of a lipophilic drug comprising combining the drug in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including one or more diacyl lipid-polymer conjugates, said diacyl lipid-polymer conjugates represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is a hydrophilic polymer; where R has a molecular weight less than about 200; and where said diacyl lipid-polymer conjugate has packing parameters which do not allow for the formation of liposomes; and where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. In one embodiment, the head group is proportionally too large to allow the formation of liposomes. In another embodiment, the head group is proportionally too small to allow the formation of liposomes. The backbone is preferably glycerol or a sugar. The polymer is preferably PEG.

[0072] In another aspect the invention is a method treating a mammal with a lipophilic drug comprising combining the drug in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including one or more diacyl lipid-polymer conjugates, said diacyl lipid-polymer conjugates

represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups; where L1, L2 and L3 are linkers; where B is a backbone; where P is a hydrophilic polymer; where R has a molecular weight less than about 200; where said diacyl lipid-polymer conjugate has packing parameters which do not allow for the formation of liposomes; and where said conjugates comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers. The melting temperature of the conjugate is preferably less than about 36 degrees centigrade, and more preferably less than about 25 degrees centigrade. In one embodiment, the head group is proportionally too large to allow the formation of liposomes. In another embodiment, the head group is proportionally too small to allow the formation of liposomes. The backbone is preferably glycerol or a sugar. The polymer is preferably PEG.

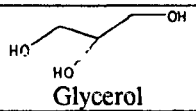
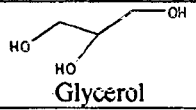
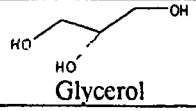
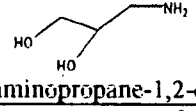
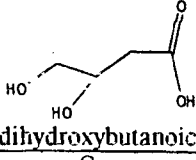
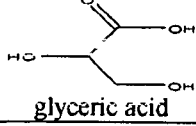
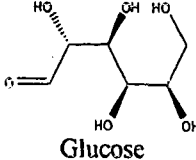
[0073] While embodiments and applications of this invention have been shown and described, it would be apparent to those skilled in the art having the benefit of this disclosure that many more modifications than mentioned above are possible without departing from the inventive concepts herein. The invention, therefore, is not to be restricted except in the spirit of the appended claims.

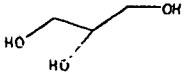
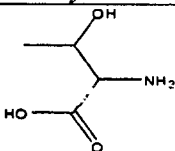
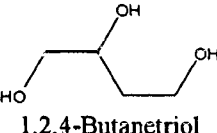
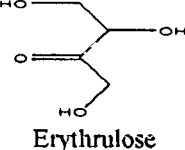
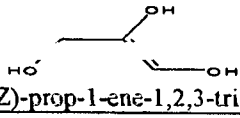
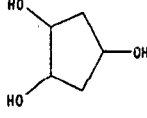
EXAMPLES

[0074] Example 1: Increased solubility of drug compounds with PEG-lipid conjugates having head groups too large for liposome formation (predictive example)

[0075] Various hydrophobic drug compounds are tested for increased aqueous solubility in the presence of compounds listed in Table 6. Conjugates in the table are represented by Chemical structure 2.

[0076] Table 6: Polymer-lipid conjugates with relatively large head groups

#	B	AG1/AG2	Polymer-(R)	Melting temp.
1	 Glycerol	dimyristate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 25 C°
2	 Glycerol	diolealate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 25 C°
3	 Glycerol	dilaurate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 25 C°
4	 3-aminopropane-1,2-diol	diolealate	PEG-30-(methyl)	Fluid at 45 C°
5	 3,4-dihydroxybutanoic acid	diolealate	PEG-23-(l-ornithine)	Fluid at 37 C°
6	 glyceric acid	dimyristate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°
7	 Glucose	dilaurate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°

8	 Glycerol	dioleolate	PEG-23-(sucrose)	Fluid at 37 C°
9	 Threonine	dimyristate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°
10	 1,2,4-Butanetriol	dioleolate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°
11	 Erythrulose	dilaurate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°
12	 (Z)-prop-1-ene-1,2,3-triol	dimyristate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°
13	 cyclopentane-1,2,4-triol	dilaurate	PEG-23-(methyl)	Fluid at 37 C°

[0077] Compounds 1-3 from table 6 also appear in Table 1 as PEG-23 GDM, PEG-23 GDO and PEG-23 GDL, respectively. The acyl groups and hydrophilic polymers of the other compounds are linked to the backbone by using any type of linker listed. It is favorable to keep AG1 and AG2 close to each other regardless of the type of backbone.

[0078] The conjugates are liquid at room temperature or, alternately, are melted before premixing with each drug compound. For example, 40 mg of a selected drug is first premixed with the polymer-lipid conjugate at a w/w ratio of 1 to 5. An aqueous solution of 20 mM phosphate buffer (pH 6) is added with further mixing to result in a total volume of 2 mL. An aliquot of the solution is then tested for drug concentration. In every case, the presence of the conjugate

increases the concentration of drug in solution above the concentration of the drug in solution without the conjugate.

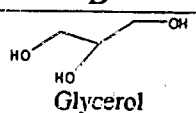
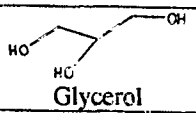
[0079] The compounds tested are amphotericin B, itraconazole, posaconazole, cyclosporine, and indomethacin.

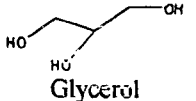
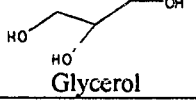
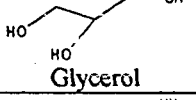
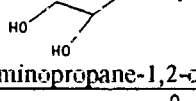
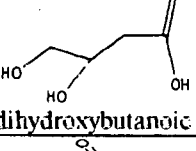
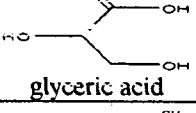
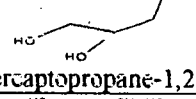
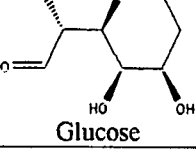
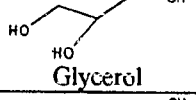
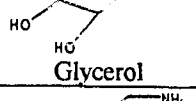
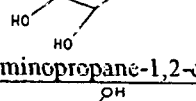
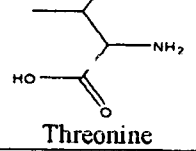
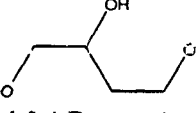
[0080] The physical form of the aqueous solutions of polymer-lipid conjugates is examined, both with and without the presence of the drug compound. Less than 10 percent of the conjugate or conjugate/drug complexes are in the form of liposomes.

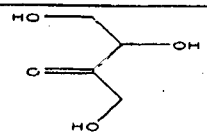
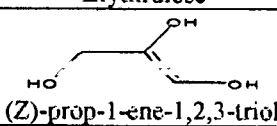
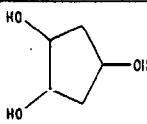
[0081] Example 2: Increased solubility of drug compounds with PEG-lipid conjugates having head groups too small for liposome formation (predictive example)

[0082] Various hydrophobic drug compounds are tested for increased aqueous solubility in the presence of compounds listed in Table 7. Conjugates in the table are represented by Chemical structure 2.

[0083] Table 7: Polymer-lipid conjugates with relatively small head groups

#	B	AG1/AG2	Polymer -(R)	Melting temp.
1	 Glycerol	Arachidonic acid/ Arachidonic acid	PEG-5-(methyl)	Fluid at 25 °C
2	 Glycerol	Linoleic acid/ Linoleic acid	Poly-L-lysine 500- (methyl)	Fluid at 25 °C

3	 Glycerol	dimyristate	Hexaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
4	 Glycerol	diolealate	Pentaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
5	 Glycerol	dilaurate	Hexaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
6	 3-aminopropane-1,2-diol	diolealate	Nonaethylene Glycol -(methyl)	Fluid at 25 °C
7	 3,4-dihydroxybutanoic acid	diolealate	Octaethylene Glycol - (l-ornithine)	Fluid at 25 °C
8	 glyceric acid	dimyristate	Hexaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
9	 3-mercaptopropane-1,2-diol	diolealate	Pentaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
10	 Glucose	dilaurate	Heptaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
11	 Glycerol	diolealate	Hexaethylene glycol - (sucrose)	Fluid at 25 °C
12	 Glycerol	diolealate	Octaethylene glycol - (sucrose)	Fluid at 25 °C
13	 3-aminopropane-1,2-diol	diolealate	Poly(dimer acid-co- ethylene glycol) Mw 2000	Fluid at 25 °C
14	 Threonine	dimyristate	Octaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C
15	 1,2,4-Butanetriol	diolealate	Hexaethylene glycol - (methyl)	Fluid at 25 °C

16	 Erythrulose	dilaurate	Octaethylene glycol-(methyl)	Fluid at 25 °C
17	 (Z)-prop-1-ene-1,2,3-triol	dimyristate	Hexaethylene glycol-(methyl)	Fluid at 25 °C
18	 cyclopentane-1,2,4-triol	dilaurate	Pentaethylene glycol-(methyl)	Fluid at 25 °C

[0084] The acyl groups and hydrophilic polymers may be linked to the backbone by using any type of linker listed. However, because it is critical to limit the size of the headgroup in these embodiments, linkers should be selected so as to keep the total molecular weight of the extended backbone to less than about 250. It is favorable to keep AG1 and AG2 close to each other regardless of the type of backbone.

[0085] The conjugates are liquid at room temperature or, alternately, are melted before premixing with each drug compound. For example, 40 mg of a selected drug is first premixed with the polymer-lipid conjugate at a w/w ratio of 1 to 8. An aqueous solution of 20 mM phosphate buffer (pH 6) is added with further mixing to result in a total volume of 2 mL. An aliquot of the solution is then tested for drug concentration. In every case, the presence of the conjugate increases the concentration of drug in solution above the concentration of the drug in solution without the conjugate.

[0086] The compounds tested are amphotericin B, itraconazole, posaconazole, cyclosporine, and indomethacin.

[0087] The physical form of the aqueous solutions of polymer-lipid conjugates is examined, both with and without the presence of the drug compound. Less than 10 percent of the conjugate or conjugate/drug complexes are in the form of liposomes.

[0088] Example 3: Anticancer Drug oral solution

[0089] Polymer-lipid conjugate solutions suitable for oral delivery of Gefitinib were prepared. Polymer-lipid was added to a vessel equipped with a mixer propeller. The drug substance was added with constant mixing. Mixing continued until the drug was visually dispersed in the lipids. Pre-dissolved excipients in water were slowly added to the vessel with adequate mixing. Mixing continued until fully a homogenous solution was achieved. A sample formulation is described in Table 8.

[0090] Table 8

Ingredient	mg/mL
Gefitinib	5.0
Lipid-polymer Conjugate	30
Organic Acid	10
Monosodium phosphate, monohydrate	1.21
Disodium phosphate, heptahydrate	0.322
Sodium Hydroxide	See below
Hydrochloric Acid	See below
Sodium Benzoate	2.0
Artificial Flavor	5.0
Purified Water	qs 1 mL

[0091] The PEG-lipid conjugates may be DDGB or any conjugate listed in Table 6 or 7. Sodium hydroxide is used to prepare a 10% w/w solution in purified water. The targeted pH is in a range of 4.0 to 7.0. The NaOH solution is used to adjust pH if necessary. The drug to lipid (i.e., solubility enhancer) ratio is preferably greater than about 1 to 20, and more preferably greater than about 1 to 5. The organic acid may be lactic acid or pyruvic acid or glycolic acid, though lactic acid is most preferable. The concentration of organic acid is preferably in the range 1 and 10%, and more preferably about 2 to 5%.

[0092] Example 4: Anticancer Drug IV Injectable Solution

[0093] The IV solution was prepared as in Example 3, except that no artificial flavor or preservatives added and the targeted pH range was between 6.5 and 7.5. A sample formulation is described in Table 9.

[0094] Table 9

Ingredient	mg/mL
Gefitinib	5.0
Lipid-polymer Conjugate	30
Organic Acid	10
Monosodium phosphate, monohydrate	1.21
Disodium phosphate, heptahydrate	0.322
Sodium Hydroxide	See below
Hydrochloric Acid	See below
Purified Water	qs 1 mL

[0095] The PEG-lipid conjugates may be DDGB or any conjugates listed in Table 6 or 7. Acyl groups are attached to the glycerol backbone via carboxyl linkages. Sodium hydroxide is used to prepare a 10% w/v solution in purified water. The targeted pH is in a range of 4.0 to 7.0. The NaOH solution is used to adjust pH if necessary. The drug to lipid ratio is preferably greater than about 1 to 20, and more preferably greater than about 1 to 5. The organic acid may be lactic acid or pyruvic acid or glycolic acid, though lactic acid is most preferable. The concentration of organic acid is preferably in the range 1 and 5%, and more preferably about 1 to 3%.

[0096] Example 5: Antifungal Topical Cream

[0097] A PEG lipid conjugate was added to a stainless steel vessel equipped with propeller type mixing blades. The drug substance was added with constant mixing. Mixing continued until the drug was visually dispersed in the lipids at a temperature to 60° – 65 °C. Organic acid, cholesterol and glycerin were added with mixing. Ethanol and ethoxydiglycol were added with mixing. Finally Carbopol ETD 2020, purified water and triethylamine were added with mixing. Mixing continued until fully a homogenous cream was achieved. The formulation is described in Table 9.

[0098] Table 10

Ingredient	%
Drug Substance	1.0
Lipid-polymer Conjugate	5.0
Carbopol ETD 2020	0.5
Ethyoxydiglycol	1.0
Ethanol	5.0
Glycerin	1.0
Cholesterol	0.4
Triethylamine	0.20
Organic acid	5
Sodium hydroxide	See below
Purified water	qs 100

[0099] The drug can be either a fungicide or bactericide including posaconazole, equaconazole, itraconazole, terbinafine and metronidazole. The conjugate may be any listed in Table 6 or 7. Organic acid may be lactic acid or pyruvic acid or glycolic acid. Sodium hydroxide is used to adjust pH if necessary. The targeted pH range was between 3.5 and 7.0.

[0100] Example 7: Antifungal Topical Solution

[0101] The topical solution is prepared as in Example 6, except that active was first dissolved in organic acid and ethanol. A sample formulation is described in Table 11.

[0102] Table 11

Ingredient	%
Drug Substance	1.0
Lipid-polymer Conjugate	5.0
α -Tocopherol	0.5
Organic acid	2.5
Ethanol	5.0
Sodium Benzoate	0.2
Sodium Hydroxide	See Below
Purified Water	qs 100

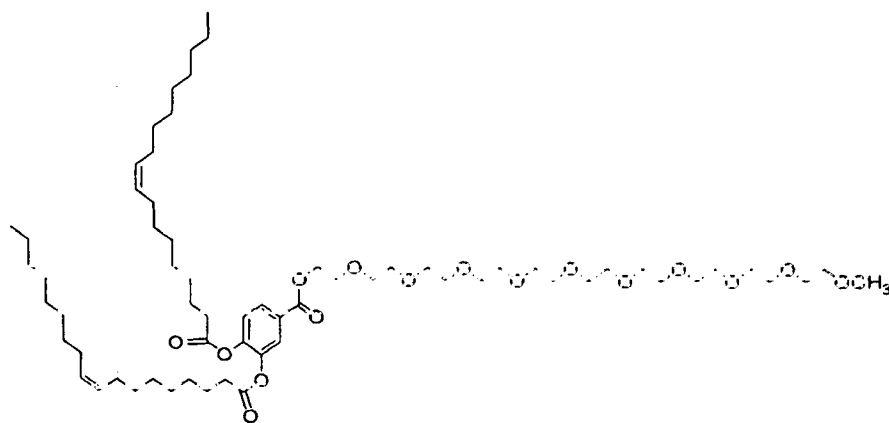
[0103] The conjugate may be any listed in Table 6 or 7. Organic acid may be lactic acid or pyruvic acid or glycolic acid. Sodium hydroxide is used to adjust pH if necessary. The targeted pH range is between 3.5 and 7.0.

[0104] Example 8: Synthesis 3,4-Di(oleoyloxy)-decaethylene glycol-benzoate (DDGB)

[0105] A solution of 0.10 moles) of 3,4-dihydroxybenzoic acid and 0.1 mole of anhydrous pyridine in 250 mL of benzene was added slowly and with stirring, and under anhydrous conditions, to an ice-cold solution of 0.22 moles of freshly distilled oleoyl chloride in 250 mL of benzene, and the mixture was kept under anhydrous conditions for 20 hours at 40 °C. After cooling, 450 mL of chloroform was added to the mixture, which was then filtered. Solvent is evaporated under vacuo to leave a white crude solid which can be further purified as follows: The crude surfactant is purified by chromatography on a silica gel (G60, grade 60, mesh 240-400) column. The column is eluted with a 1:1 (v/v) diethyl ether/acetone mixture. The first fraction

eluted is unreacted reagents and discarded. The fraction was collected at a peak of 254 nm (UV monitoring). Dry out of the solvents under vacuo, which yield approximately 70% of 3,4-di(oleoyloxy) benzoic acid.

[0106] A mixture of 0.2 mol of 3,4-di(oleoyloxy) benzoic acid, 0.2 mol of decaethylene glycol, 0.21 mol of p-toluenesulfonyl chloride, 0.11 mol of 4-dimethylamino pyridine, 0.5 mol of tetrabutylammonium hydrogensulfate, and 0.14 mol of potassium carbonate was suspended in 600 mL of tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred for 22 h at 50 °C. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into 1500 mL of water and 300 mL of methylene chloride were added. The solution was then acidified with dilute hydrochloric acid to pH 1. The organic layer was separated, washed five times with 350 mL of water and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under vacuum and the residue was redissolved in 200 mL of ethanol. The colorless solution was kept at 4 °C for 12 hours or until the formation of a white precipitate. Collecting the precipitate by filtration and drying under vacuum yielded approximately 80% of the final product (Chemical Structure 3).



3,4-Di(oleoyloxy)decaethylene (PEG-12) glycolbenzoate

Chemical Structure 3

[0107] Example 9: Pharmacokinetic Profile and Bioavailability of Gefitinib formulations

[0108] Experiments were performed to determine blood levels of Gefitinib formulations after both intravenous and oral dosing. For comparison, Gefitinib formulations were also tested. Groups of three male mice (B6D2F1) were used for the studies. HPLC-MS analyses were performed on heparinized mouse plasma samples obtained typically at 0 hr, 0.08 hr, 0.5 hr, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 7 hr, 16 hr and 24hr after bolus IV injection. After oral feeding, the analyses were performed at 0 hr, 0.5 hr, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 16 hr and 24 hr. To determine the level of each drug, the drug was first isolated from plasma with a sample pre-treatment. Acetonitrile were used to remove proteins in samples. An isocratic HPLC-MS/MS method was then used to separate the drugs from any potential interference. Drug levels were measured by MS detection with a multiple reaction monitoring (MRM) mode. PK data was analyzed using the WinNonlin program (ver. 5.2, Pharsight) compartmental models of analysis. The results demonstrated that formulations of compounds in the present invention have a superior PK profile than in Cremophor EL®.

[0109] Figure 5 shows Gefitinib mouse oral PK profiles of (1) 6% PEG-12 GDO in 10 mM sodium phosphate buffer (pH 6.0), (2) 6% DDGB in 10 mM sodium phosphate buffer (pH 6.0) and (3) 15% Cremophor EL® in 10 mM sodium phosphate buffer (pH 6.0). The drug was administered orally and the dosing strength was 25 mg/kg. The drug was also administered intravenously and the dosing strength was 25 mg/kg in 15% Cremophor EL® and in 10 mM sodium phosphate buffer (pH 6.0). The AUC (31.3) obtained from the IV administration was

used for calculating the relative bioavailability (BA). The bioavailabilities were 69.4%, 56.0% and 28.5% for GDO-12, DDGB and Cremophor EL®, respectively.

[0110] Example 10: Solid dose formulations

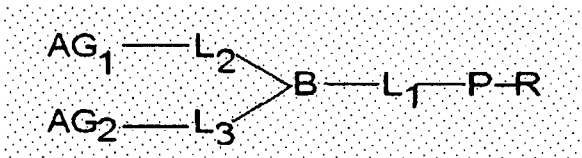
[0111] The conjugates of the present invention are useful in preparing solid oral dose formulations of water insoluble drugs. In this aspect, the conjugate or mixture of conjugates are mixed with the drug substance. Then, an excipient having a higher melting point is introduced. The excipient may be melted or dissolved in a suitable solvent. The final mixture is cooled, any solvents are removed, and the mixture is formed into capsules, tablets, or the like.

[0112] To prepare a solid dose formulation, a conjugate (about 42% of total mass) is added to a stainless steel vessel equipped with mixing blades. The drug substance (about 15% of total mass) is added with constant mixing. Mixing with heating continues until the drug is virtually dispersed. In a separate container, d-alpha-tocopheryl propylene glycol-1000 succinate (TPGS-VE) or a similar compound (about 42% of total mass) is dissolved in ethanol (about 1% of total mass) and then added to the vessel. Mixing continues until a homogenous solution is achieved. The ethanol is removed by vacuum.

CLAIMS

We claim:

1. A composition for enhancing the solubility of a lipophilic drug, said composition comprising at least 25 percent by weight of a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups;

where L1, L2 and L3 are linkers;

where B is a backbone;

where P is polyethyleneglycol;

where R is not cationic;

where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate;

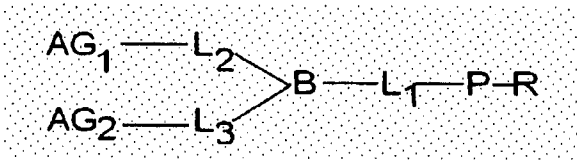
where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate;

and

where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes.

2. The composition of claim 1, where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade.

- 3. The composition of claim 1, where the melting temperature of the conjugate is less than about 25 degrees centigrade.
- 4. The composition of claim 1, where the backbone is glycerol.
- 5. The composition of claim 1, where the backbone is a sugar.
- 6. A pharmaceutical composition comprising a lipophilic active agent and one or more solubility enhancers including a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups;

where L1, L2 and L3 are linkers;

where B is a backbone;

where P is polyethyleneglycol;

where R is not cationic;

where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate;

where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate;

and

where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes; and

where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers.

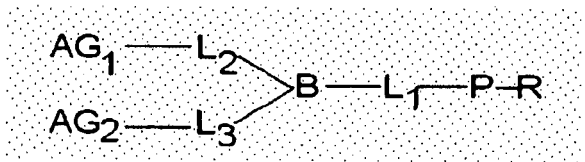
7. The composition of claim 6, where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade.

8. The composition of claim 6, where the melting temperature of the conjugate is less than about 25 degrees centigrade.

9. The composition of claim 6, where the backbone is glycerol.

10. The composition of claim 6, where the backbone is a sugar.

11. A method of enhancing the solubility of a lipophilic drug comprising combining the drug in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups;

where L1, L2 and L3 are linkers;

where B is a backbone;

where P is polyethyleneglycol;

where R is not cationic;

where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate;

where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate;

where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes; and

where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers.

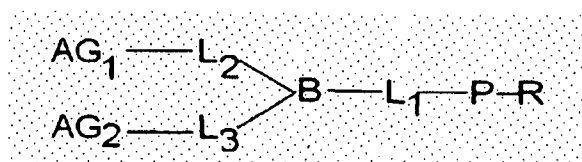
12. The method of claim 11, where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade.

13. The method of claim 11, where the melting temperature of the conjugate is less than about 25 degrees centigrade.

14. The method of claim 11, where the backbone is glycerol.

15. The method of claim 11, where the backbone is a sugar.

16. A method treating a mammal with a lipophilic drug comprising combining the drug in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including a diacyl lipid-polymer conjugate, said diacyl lipid-polymer conjugate represented by the formula



where AG1 and AG2 are acyl groups;

where L1, L2 and L3 are linkers;

where B is a backbone;

where P is polyethyleneglycol;

where R is not cationic;

where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate;

where B, L1, L2, L3, P and R together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate;

where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes;

where said conjugate comprises at least about 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers; and

administering the solution to the mammal.

17. The method of claim 16, where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade.

18. The method of claim 16, where the melting temperature of the conjugate is less than about 25 degrees centigrade.

19. The method of claim 16, where the backbone is glycerol.
20. The method of claim 16, where the backbone is a sugar.

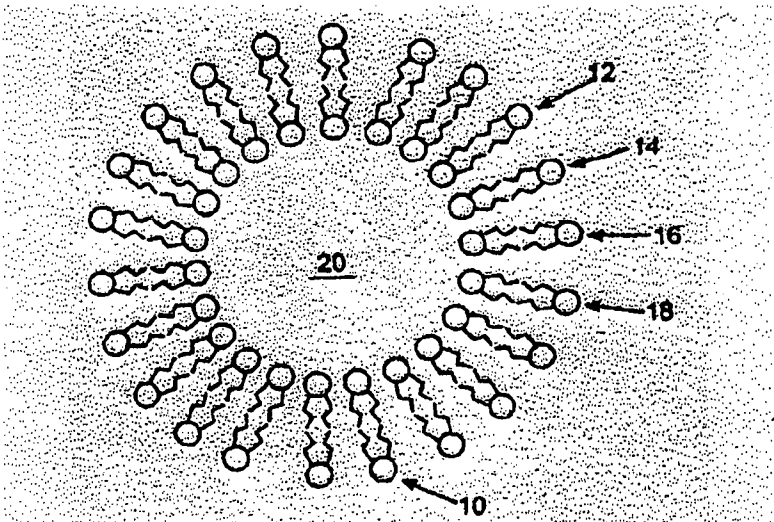


Figure 1

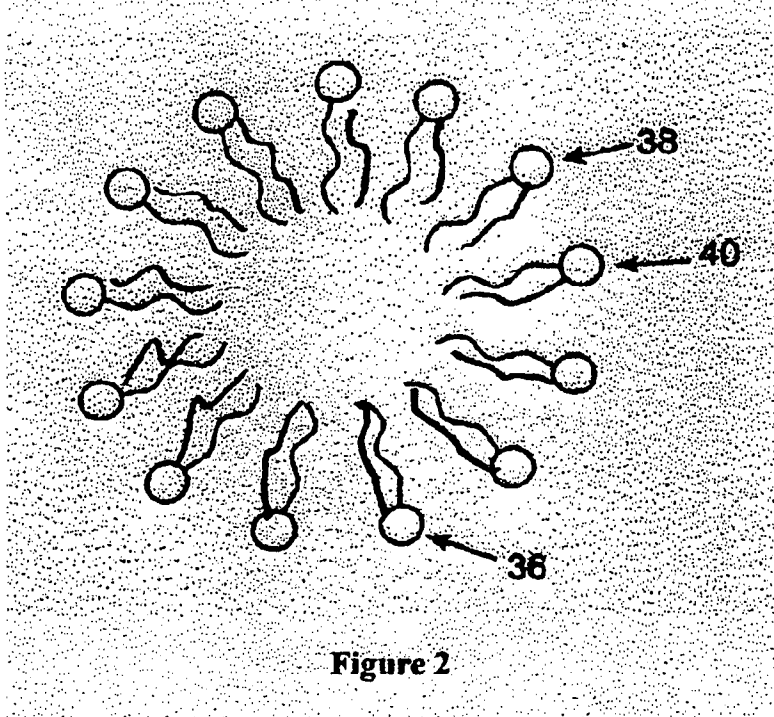


Figure 2

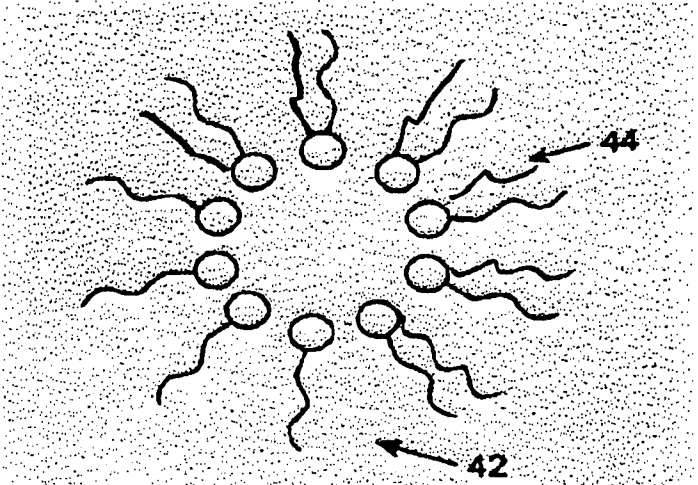


Figure 3

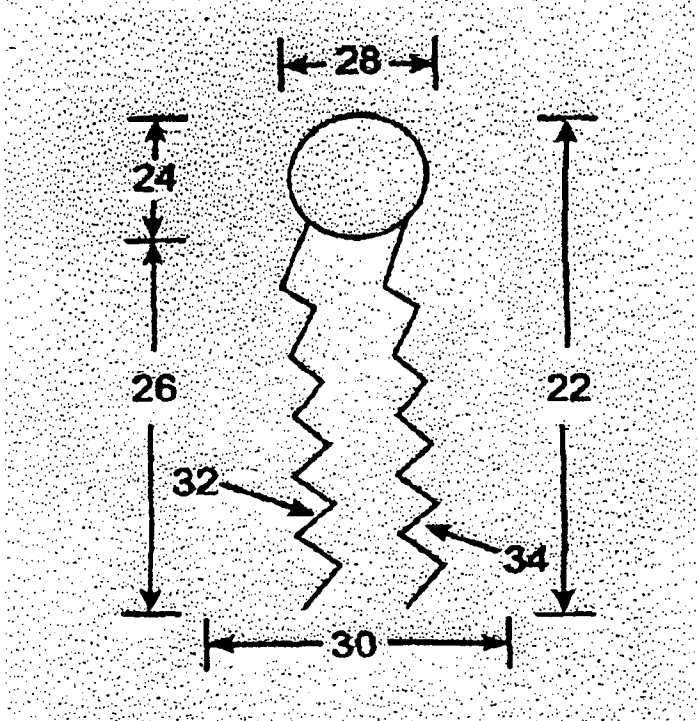


Figure 4

57

Gefitinib Mouse Oral PK

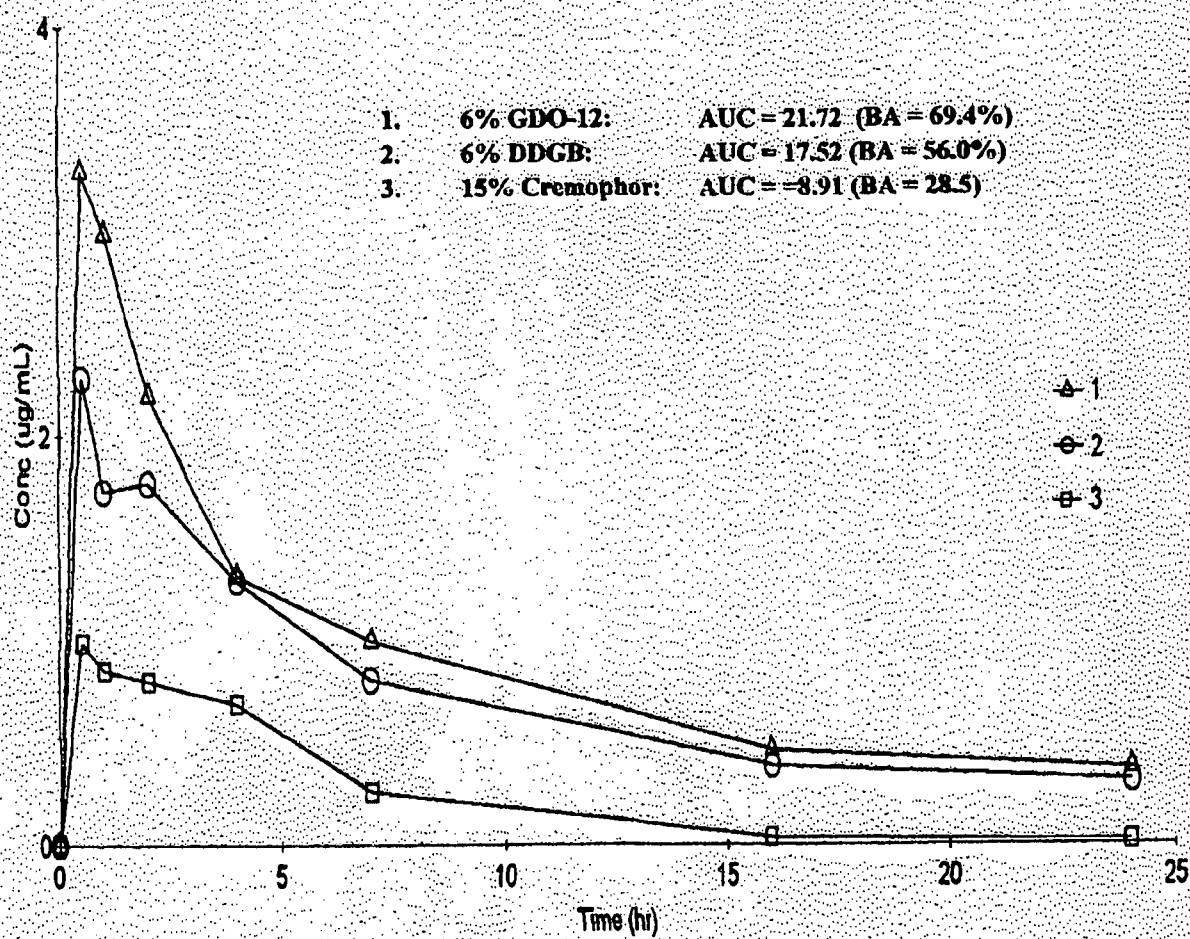


Figure 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/00165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/00 (2010.01) USPC - 424/400 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) USPC: 424/400 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/400; 514/2; 514/103; 514/221; 514/315; 514/297; 514/404; 514/419; 514/453; 514/466; 554/50 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAE, JPAB); Google Scholar Search terms: PEG-Lipid, diacyl lipid-polymer, lipophilic acyl, diacylglycerol, pegylation, head, tail, cationic, conjugate, glycerol												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	US 2005/0249349 A1 (HELLER) 09 October 2003 (09.10.2003) entire document, especially para [0024]-[0027]	1-20										
Y	US 6,810,322 A (HELLER et al.) 26 August 2003 (26.08.2003) entire document, especially col 7, ln 18-21	1-20										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"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</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"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</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"G" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"G" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"G" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 02 April 2010 (02.04.2010)		Date of mailing of the international search report 14 APR 2010										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-272-2201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4293 PCT OSP: 571-272-7774										

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference EQUA-020 PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2010/000165	International filing date (day/month/year) 22 January 2010 (22.01.2010)	Priority date (day/month/year) 22 January 2009 (23.01.2009)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant KELLER, Brian, Charles		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 26 July 2011 (26.07.2011)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt09.pct@wipo.int

PCT/US2010/000165 14.04.2010

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: LEE PEDERSON
712 EAST MAIN STREET
SLEEPY EYE, MN 56085

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 14 APR 2010

Applicant's or agent's file reference
EQUA-000 PCT

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US 10/00165	International filing date (day/month/year) 22 January 2010 (22.01.2010)	Priority date (day/month/year) 23 January 2009 (23.01.2009)
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 9/00 (2010.01)
USPC - 424/400

Applicant KELLER, BRIAN CHARLES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basic of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(s)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22315-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion
02 April 2010 (02.04.2010)

Authorized officer:
Lee W. Young
PCT Helpdesk: 571-272-1300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 10/00165

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

International application No.

PCT/US 10/00165

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-20	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims	None	NO

Claims 1-20 lack an inventive step under PCT Article 23(3) as being obvious over US 2003/0243548 A1 to Heller (hereinafter 'Heller '348') in view of US 6,810,322 A to Heller et al. (hereinafter 'Heller '322').

As per claim 1, Feller '248 discloses a composition (para [0008]) of diacyl lipid polymer conjugate (abstract), said diacyl lipid polymer conjugate represented by the formula (abstract), where AG1 and AG2 are acyl groups (para [0017], see dimyristitate), where L1, L2 and L3 are linkers (abstract), where B is a backbone (abstract) where P is poly(ethylene glycol) (abstract), where Ag1 and Ag2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate (abstract); where B, L1, L2, L3 and P together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate (abstract) and where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes (para [0024]). Feller '248 does not explicitly disclose the R substituent or wherein said composition for enhancing the solubility of a lipophilic drug, said composition comprising at least 25 percent by weight of a diacyllipid-polymer conjugate. However, Feller '322 discloses similar diacyl lipid polymer conjugates (abstract) wherein said composition comprising at least 25 percent by weight of a diacyllipid-polymer conjugate (col 7, 18-21). Feller '322 does not disclose the R substituent. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to combine the teachings of Feller '322 with the invention of Feller '248 to arrive at the claimed invention without undue experimentation for the purpose of increasing the solubility of lipophilic drugs by imparting an amphiphatic nature to said conjugates by avoiding self assembly in liposomes through exceeding the threshold of % weight for the polymer component of said conjugate as taught by Feller '322 and by attaching a non cationic R group to the alcohol of the PEG head group to increase said compounds overall lipophilic nature.

As per claims 2-3, Heller '348 as modified by Heller '322 disclose the composition of claim 1. Heller '348 further discloses where the melting temperature of the conjugate is less than about 26 degrees centigrade and about less than 25 degrees centigrade.

As per claim 4, Heller '248 as modified by Heller '222 disclose the composition of claim 1. Heller '348 further discloses where the backbone is glycerol (abstract).

As per claim 6, Keller '349 discloses a conjugate (para (0008)) including one or more solubility enhancers including diacyl lipid polymer conjugate (abstract), said diacyl lipid polymer conjugate represented by the formula (abstract), where AG1 and AG2 are acyl groups (para (0017), see dimyristate), where L1, L2 and L3 are linkers (abstract), where E is a backbone (abstract) where P is polyethylene glycol (abstract), where AG1 and AG2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate (abstract); where E, L1, L2, L3 and P together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate (abstract) and where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes (para (0024)). Keller '349 does not explicitly disclose the R substituent or wherein said composition comprising a lipophilic active agent. However, Keller '322 discloses similar diacyl lipid polymer conjugates (abstract) wherein said composition comprising a lipophilic active agent (abstract). Keller '322 does not disclose the R substituent. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to combine the teachings of Keller '322 with the invention of Keller '349 to arrive at the claimed invention without undue experimentation for the purpose of increasing the solubility of lipophilic drugs by imparting an amphipathic nature to said conjugates by avoiding self assembly in liposomes through exceeding the threshold of % weight for the polymer component of said conjugate as taught by Keller '322 and by attaching a non cationic R group to the alcohol of the PEG head group to increase said compounds' overall lipophilic nature.

As per claims 7-8, Koller '342 as modified by Koller '322 disclose the composition of claim 6. Koller '342 further discloses where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade and about less than 25 degrees centigrade.

As per claim 6, Heller '348 as modified by Heller '322 disclose the composition of claim 6. Heller '349 further discloses where the backbone is glycerol (abstract).

---continued in Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 10/00165

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2 Citations and Explanations:

As per claim 11, Keller '319 discloses a method of remediating lipophilic oil contaminations (abstract), by combining the contaminant in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including diacyl lipid polymer conjugate (abstract), said diacyl lipid polymer conjugate represented by the formula (abstract), where Ag1 and Ag2 are acyl groups (para [0017], see dimyristates), where L1, L2 and L3 are linkers (abstract), where B is a backbone (abstract) where P is polyethyleneglycol (abstract), where Ag1 and Ag2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate (abstract); where B, L1, L2, L3 and P together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate (abstract) and where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes (para [0024]). Keller '348 does not explicitly disclose the R substituent or a method of enhancing the solubility of a lipophilic drug, wherein said composition comprising at least 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers. However, Keller '322 discloses similar diacyl lipid polymer conjugates (abstract) used to enhance the solubility or delivery of lipophilic drugs (abstract) wherein said composition comprising at least 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers (col 7, in 18-21). Keller '322 does not disclose the R substituent. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to combine the teachings of Keller '322 with the invention of Keller '348 to arrive at the claimed invention without undue experimentation for the purpose of increasing the solubility of lipophilic drugs by imparting an amphipathic nature to said conjugates by avoiding self assembly in liposomes through exceeding the threshold of % weight for the polymer component of said conjugate as taught by Keller '322 and by attaching a non cationic R group to the alcohol of the PEG head group to increase said compounds overall lipophilic nature.

As per claims 12-13 Keller '348 as modified by Keller '322 disclose the method of claim 11. Keller '348 further discloses where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade and about less than 25 degrees centigrade.

As per claim 14, Keller '348 as modified by Keller '322 disclose the method of claim 11. Keller '348 further discloses where the backbone is glycerol (abstract).

As per claim 16, Keller '348 discloses a method of remediating lipophilic oil contaminations (abstract), by combining the contaminant in an aqueous solution with one or more solubility enhancers including diacyl lipid polymer conjugate (abstract), said diacyl lipid polymer conjugate represented by the formula (abstract), where Ag1 and Ag2 are acyl groups (para [0017], see dimyristates), where L1, L2 and L3 are linkers (abstract), where B is a backbone (abstract) where P is polyethyleneglycol (abstract), where Ag1 and Ag2 together comprise the lipophilic tail portion of the conjugate (abstract); where B, L1, L2, L3 and P together comprise the hydrophilic head portion of the conjugate (abstract) and where the head portion is too large in relation to the tail portion to allow a pure aqueous solution of the conjugate to predominantly form liposomes (para [0024]). Keller '348 does not explicitly disclose the R substituent or a method of treating a mammal with a lipophilic drug by administering said composition to said mammal, wherein said composition comprising at least 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers. However, Keller '322 discloses similar diacyl lipid polymer conjugates (abstract) used in a method of treating a mammal with a lipophilic drug (abstract) wherein said composition comprising at least 20 percent of the combined mass of the drug and all solubility enhancers (col 7, in 18-21). Keller '322 does not disclose the R substituent. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to combine the teachings of Keller '322 with the invention of Keller '348 to arrive at the claimed invention without undue experimentation for the purpose of optimizing the treatment of mammals with lipophilic drugs by imparting an amphipathic nature to said conjugates by avoiding self assembly in liposomes through exceeding the threshold of % weight for the polymer component of said conjugate as taught by Keller '322 and by attaching a non cationic R group to the alcohol of the PEG head group to increase said compounds overall lipophilic nature.

As per claims 17-18 Keller '348 as modified by Keller '322 disclose the method of claim 16. Keller '348 further discloses where the melting temperature of the conjugate is less than about 36 degrees centigrade and about less than 25 degrees centigrade.

As per claim 19, Keller '348 as modified by Keller '322 disclose the method of claim 16. Keller '348 further discloses where the backbone is glycerol (abstract).

As per claims 5, 10, 15 and 20, Keller '348 as modified by Keller '322 disclose the compounds of claim 1 and 6 and the methods of claim 11 and 16. Neither Keller '348 nor Keller '322 explicitly disclose wherein the backbone is sugar. However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the above cited references to arrive at the claimed invention without undue experimentation for the purpose of providing backbone structure/function variability based on desired end system configuration.

Claims 1-20 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

**CONJUGADOS DE PEG-LIPIDO PARA INCREMENTAR LA SOLUBILIDAD DE
COMPUESTOS DE FARMACOS.**

PRIORIDAD

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos nro. 61/205840 titulada: "PEG-lipid conjugates for increasing the solubility of drug compounds", depositada el 23 de Enero de 2009.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere los compuestos y métodos para incrementar la solubilidad de los agentes farmacéuticos para mejorar el transporte. Particularmente, la presente invención se refiere al polímero lípido diacyl combinado para incrementar la solubilidad y mejorar su prestación.

BASE DE LA INVENCION

[0003] El transporte de los compuestos fármacos hidrofóbicos hacia el lugar de acción es un problema actual en la ciencia farmacéutica. Entre los tipos de medios de transporte de fármacos que se utilizan encontramos ciclodextrina, complejos fármacos lipídicos, liposomas y agentes solubilizantes tales como Cremophor. Varios fijadores de lípidos conjugados han utilizado estos vehículos. De todas maneras, muchos fármacos útiles aún se encuentran limitados por su solubilidad, perfil farmacocinético y biodisponibilidad. Es entonces objeto de esta invención describir nuevos compuestos y métodos para formular y transportar agentes lipofílicos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0004] El polímero-lipídico diacyl combinado se utiliza para mejorar la solubilidad de los fármacos lipofílicos en soluciones acuosas. La combinación comprende una columna vertebral, dos grupos lipofílicos acilo y un polímero-hidrofílico.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0005] Los dibujos adjuntos, los cuales son incorporados y constituyen parte de esta especificación, ilustran una o más manifestaciones de la presente invención y, junto con la descripción detallada, sirven para explicar los principios y las implementaciones de esta invención.

[0006] En los dibujos.

[0007] FIG. 1 es un diagrama representando el corte transversal de un liposoma hecho de moléculas lipídicas.

[0008] FIG. 2 es un diagrama representando el corte transversal de una micela hecha de moléculas de lípidos.

[0009] FIG. 3 es un diagrama representando el corte transversal de una estructura hecha de moléculas de lípidos con colas largas relativas a los grupos principales.

[0010] FIG. 4 es una Curva de Hilbert de una molécula lipídica que contiene un grupo principal polar y cadenas de hidrocarburo no polares.

[0011] FIG. 5 muestra siluetas farmacocinéticas de fórmulas de Gefitinib.

DESCRIPCION DETALLADA

[0012] Las manifestaciones se describen en este documento en el contexto de polímeros de diacil conjugados de lípidos para aumentar la solubilidad y la mejora de la prestación de los agentes farmacéuticos. Se hará referencia en detalle a las implementaciones de la presente invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos. Los mismos indicadores de referencia se utilizarán en todos los dibujos y la descripción detallada siguiente para hacer referencia a las partes iguales o similares.

[0013] En aras de clarificar, no todas las funciones de rutina de las implementaciones descritas en este documento se muestran y describen. Se apreciará que en el desarrollo de cualquier implementación efectiva, numerosas decisiones de implementación específica deben tomarse a fin de lograr los objetivos específicos del desarrollador, de conformidad con las aplicaciones -y negocios- relacionados con las restricciones, y que estos objetivos específicos varían de una implementación a otra y de un desarrollador a otro. Por otra parte, se apreciará tal esfuerzo de desarrollo puede ser complejo y requiere mucho tiempo, pero sin embargo, sería una tarea rutinaria de la ingeniería para los expertos en la técnica con el beneficio de esta exposición.

[0014] Los expertos en la materia se darán cuenta de que la siguiente descripción de la presente invención, es meramente ilustrativa y no es restrictiva. Otras manifestaciones de la invención fácilmente sugerirán a sí mismos como personas calificadas que tengan el beneficio de esta exposición.

[0015] La presente invención comprende composiciones farmacéuticas y métodos de fabricación y el uso mismo, donde la composición comprende un fármaco lipofílico y uno o más polímero-lípidos conjugados. Los conjugados tienen una columna vertebral, dos grupos acilo y una cadena de polímero. Preferentemente tienen una temperatura de fusión menor que la del cuerpo humano, y preferiblemente líquido a temperatura ambiente. Las soluciones acuosas de los conjugados con las drogas no forman liposomas, sino que abarcan una variedad de otras microestructuras.

[0016] Definición: Tal como se usa aquí, el término "lipofílico" significa la capacidad de disolver los lípidos y / o la capacidad de penetrar, interactuar con y/o atravesar las membranas biológicas.

[0017] La Patente de EE.UU. n.º 6.610.322 y sus familiares enseñan a la formación espontánea de liposomas mediante el empleo de diacil lípido-polietilenglicol (PEG) conjugados. Esta patente describe la manera de seleccionar estos lípidos PEG conjugados para formar liposomas con sólo añadir el combinado a una solución acuosa. Se ha

descubierto que otras moléculas similares de polímeros lipídicos son útiles para la solubilización de fármacos hidrofóbicos sin la formación de liposomas.

[0018] Como se describe en la Patente de EE.UU. N ° 6.610.322, que se incorpora para referencia, los conjugados PEG-lipídicos espontáneamente formarán liposomas al mezclarse con una solución acuosa si se cumplen ciertas condiciones. Para diacilglicerol-PEG (DAG-PEG), una condición es que los parámetros de empaque de los lípidos totales (ya sea un lípido o una combinación de lípidos) deben estar dentro de los rangos que permiten formar liposomas. En pocas palabras, los lípidos en general, debe tener forma de cono, con la reducción gradual que les permite auto-ensamblan en liposomas. Si el grupo de cabeza (incluyendo el PEG) es demasiado grande o demasiado pequeño en relación con la parte hidrófoba o la molécula, los liposomas no se formarán.

[0019] La Estructura química 1 en general describe los conjugados polímero-lípidos de la presente invención. AG1 y AG2 indican grupos acilo, es decir, la parte hidrofóbica de la molécula. Los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes. P indica un polímero hidrófilo, por lo general PEG. P indica la fracción en el extremo distal del polímero hidrófilo. B es la columna vertebral. L1 es el conector a la columna vertebral del polímero hidrofílico. L2 y L3 son los conectores de la columna vertebral de los grupos acilo. La porción de la molécula de B incluyendo además L1, L2 y L3 puede ser considerada la espina dorsal extendida. La columna vertebral extendida más P P comprende además la cabeza hidrofílica o headgroup de la molécula. Las cadenas de acilo incluyen la cola lipofílica.

[0020] La naturaleza anfipática de los conjugados de lípidos-polímeros les da la capacidad para aumentar la solubilidad de los fármacos lipofílicos en solución acuosa. Los grupos acilo forman asociaciones con el fármaco, y el grupo que encabeza libremente interactúa con el agua. La columna vertebral y conectores deben elegirse para conferir ventajas de solubilización y / o prestación de ciertos medicamentos, pero la columna vertebral y conectores son en general funcionalmente menos importantes que el polímero hidrófilo y los grupos acilo. Por lo tanto, una versión simplificada de los conjugados se puede describir como una estructura química 2, donde EB es la espina dorsal extendida.

[0021] para formar un liposoma, el grupo principal de lípidos y de las cadenas de hidrocarburo deben organizarse en una bicapa con un radio de curvatura que permite a la doble capa replegarse en sí misma (véase la Figura 1.). Si las cadenas de hidrocarburo (grupos acilo) son demasiado pequeñas en relación al grupo que encabeza, el radio de curvatura será demasiado pequeño y se producirán micelas (véase la fig. 2). Si las cadenas de hidrocarburo son demasiado grandes en relación a los grupos de cabeza, el radio de curvatura será de signo contrario y no pueden formar liposomas (ver fig. 3).

[0022] la figura. 1 es un diagrama que representa el corte transversal de un liposoma hecho de moléculas de lípidos. El liposoma 10 comprende una bicapa lipídica, hecha de moléculas de lípidos (por ejemplo, 12, 14, 16, 18), que encierra un espacio acuoso 20.

[0023] la figura. 4 es un diagrama que llena el espacio de una molécula lipídica que tiene un grupo polar y las cadenas no polares de los hidrocarburos. La molécula lipídica 22 está compuesta por un grupo hidrofílico 24 y una cola hidrofóbica 26. La cola hidrofóbica 26 se compone de dos cadenas de hidrocarburos 32, 34 (AG1 y AG2). Mientras que sus enlaces químicos permiten a la molécula lipídica de ser flexible, el grupo de cabeza en general, se llena un área de diámetro de 28, mientras que la cola se llena un área de diámetro de 30. Debido a que las moléculas de lípidos se debe organizar de una bicapa para formar un liposoma, la relación entre el diámetro grupo de cabeza a la cola de un diámetro no puede ser ni demasiado grande ni demasiado pequeño, si la formación de liposomas va a ocurrir.

[0024] la figura. 2 es un diagrama que representa un corte transversal de una micela hecho de moléculas de lípidos. La micela 36 está compuesta de moléculas de lípidos (por ejemplo, 38, 40). Debido a que los grupos de la cola de las moléculas de lípidos tienen un diámetro pequeño en relación con los grupos de cabeza, la organización de las moléculas de lípidos con un pequeño radio de curvatura, y una doble capa no pueden formarse.

[0025] la figura. 3 es un diagrama que representa un corte transversal de una estructura hecha de moléculas de lípidos con la cola grande en relación con los grupos de cabeza. En la figura. 3, se puede observar que la estructura 42 se forma cuando los lípidos (por

ejemplo, 44) que las colas grandes en relación con los grupos de cabeza se mezclan en solución acuosa. Una vez más, la proporción de tamaño entre los grupos de cabeza y la cola hace que la formación de dos capas sea imposible.

[0026] Mientras que las figuras. 1, 2 y 3 se ilustra el principio básico de embalaje de los parámetros de uso de un solo tipo de molécula lipídica, se apreciará que el mismo principio se aplica a las mezclas de lípidos. Por ejemplo, un lípido que tiene cadenas de hidrocarburos demasiado pequeños para formar liposomas como una sola especie puede ser mezclado con el colesterol para dar lugar a una composición que tiene los parámetros de embalaje adecuado. Como otro ejemplo, un lípido que por sí solo tiene los parámetros de embalaje adecuado puede formar liposomas incorporación de cantidades limitadas de otros lípidos, que por sí mismos, no han adecuado los parámetros de embalaje. Los lípidos simples y mezclas de lípidos han de embalaje parámetros que se pueden calcular por métodos conocidos. En general, las composiciones de liposomas que permiten la formación de liposomas han embalado mediciones de los parámetros de P_a entre aproximadamente 0,84 y 0,88 y P_v entre aproximadamente 0,88 y 0,93.

[0027] P_a es el parámetro de embalaje con respecto a la superficie y P_v es el parámetro de embalaje con respecto al volumen (DD Lasic, liposomas: desde la física a las aplicaciones, El sevier, pp 51, 1993). Los parámetros se derivan de las ecuaciones de $HC_a / T_a \equiv P_a$ y $HC_v / T \equiv P_v$ donde a es el área de la cadena de hidrocarburos, T es el área total de la molécula, HC_v es el volumen de la cadenas de hidrocarburos y T_v es el volumen de toda la molécula.

[0028] los parámetros de embalaje pueden calcularse para las mezclas de lípidos, ya de que la mezcla de lípidos resulta un promedio de sus características individuales. Por ejemplo, un $HC_a / T_a \equiv P_a$ de una mezcla binaria, en el caso de mezclas ideales se puede expresar como: $\langle P_A \rangle = X_1 P_1 + X_2 P_2$, $X_1 + X_2 = 1$

[0029] De manera más general en el caso de los i lípidos que componen una determinada mezcla puede ser representada por:

$$\langle PA \rangle = \sum_i X_i P_i \text{ y } \sum_i X_i = 1$$

donde X_i es la fracción molar de los lípidos en la mezcla y P_i es el parámetro de embalaje con respecto a la superficie de esos lípidos.

[0030] Dos factores generales que influyen en el tamaño del grupo de cabeza en una molécula lipídica. Uno de ellos es el tamaño físico del grupo de cabeza. Por ejemplo, empleando una cadena de PEG más larga ya haría el grupo de cabeza más grande. La otra es la carga asociada con el grupo de cabeza. Por ejemplo, si la cadena de PEG se conjugó a la columna vertebral por un enlace fosfodiéster, el fosfato impartiría una carga para el grupo de cabeza, aumentando efectivamente su tamaño. En la presente invención, se prefieren las no fosfolípidas de manera que el significado general de variedad de tamaño de grupos de cabeza se da por la variación de longitud del polímero, así como también varían la columna vertebral y enlazadores.

[0031] El tamaño de la cola de un lípido es influenciado por la longitud de las cadenas de hidrocarburos y el grado de saturación de la cadena de los lípidos. Los lípidos de cadena simple por lo general no forman liposomas, a pesar de que pueden ser incorporados en liposomas compuestos de lípidos con dos cadenas. Del mismo modo, los lípidos con una cadena larga y una corta pueden tener un tamaño relativamente pequeño de cola.

[0032] La presencia de esteroides y / o compuestos de drogas también puede influir en la formación de liposomas de una manera predecible. Todos estos factores antes mencionados deben ser considerados en el cálculo y la predicción si un polímero simple conjugado formará liposomas, o si una combinación química de lípidos, incluidos conjugados polímero-lípidos formarán liposomas en una solución acuosa. En general, los esteroides no se incluirán en las formulaciones que emplea la invención.

[0033] Mientras que los liposomas pueden ser un vehículo de administración de medicamentos preferidos en algunos casos, ha sido difícil formular muchos fármacos lipófilos en suspensiones de liposomas. Los problemas incluyen el almacenamiento, la

estabilidad en vivo de fármacos: relaciones de lípidos, y otros. Las fórmulas no liposomales incluyendo los conjugados polímero-lípidos de la presente invención son útiles en muchos casos, y muy ventajoso en casos particulares.

[0034] Así como es posible seleccionar los lípidos PEG-conjugados a partir de liposomas sobre la base de los parámetros de embalaje como se describe en la patente de EE.UU. N ° 6.610.322, es posible seleccionar las soluciones puras de polímeros conjugados de lípidos o mezclas, incluidos conjugados polímero-lípidos que no forman liposomas. Dicha selección se puede hacer matemáticamente, mediante el cálculo de los parámetros de embalaje de los conjugados polímero-lípidos. La selección puede hacerse empíricamente, probando diferentes lípidos polímeros conjugados. Un enfoque híbrido puede también ser utilizado, en donde el conocimiento de los factores que influyen en los parámetros de embalaje se utiliza para predecir que conjugación podría ser útil sin calcular rigurosamente los parámetros de embalaje antes de la prueba para la formación de liposomas.

[0035] La Tabla 1 muestra una serie de lípidos que han sido probados como lípidos simples para determinar su idoneidad para la presente invención. Esta tabla es idéntica a la tabla en la columna 6 en. Pat. EE.UU. N ° 6.610.322. Los lípidos fueron probados a un dos por ciento del peso en solución acuosa. Téngase en cuenta que GDL significa dilaurato de glicerol, GDO significa dioleato de glicerol, GDM significa dimiristato de glicerol, el GDP significa dipalmitato de glicerol, y GDS significa diestearato de glicerol. Para cada uno de los lípidos, el número después de "PEG" indica la cantidad de subunidades de C 2 H 4 O en la cadena PEG. Los lípidos de diolato insaturados contienen similares parámetros de embalaje de los lípidos de dimiristato saturados.

[0036] Tabla 1

Lípidos	Punto de Fusión (°C)	P _s	P _v	Liposomas Espontáneos 20°C	Liposomas Espontáneos 37°C	Liposomas Espontáneos 60°C
PEG-23 GDL	Fluid @ 25	.829	.869	NO	NO	NO
PEG-12 GDO	Fluid @ 25			SI	SI	SI
PEG-23 GDO	Fluid @ 25			NO	NO	NO
PEG-45 GDO	36.3			NO	NO	NO
PEG-12 GDM	Fluid @ 25	.853	.889	SI	SI	SI
PEG-23 GDM	Fluid @ 25	.837	.875	NO	NO	NO
PEG-45 GDM	33.2	.823	.865	NO	NO	NO
PEG-23 GDP	31.2	.843	.880		SI	SI
PEG-45 GDP	41.8	.828	.867	NO	NO	NO
PEG-12 GDS	40.0	.869	.901	NO	NO	SI
PEG-23 GDS	39.8	.849	.885	NO	NO	SI
PEG-45 GDS	40.8	.830	.870	NO	NO	NO

[0037] La Tabla 1 muestra las propiedades de formación de liposomas de varios polímeros-lipídicos conjugados. Para interpretar el cuadro, es necesario saber que la formación espontánea de liposomas requiere que el lípido o la mezcla de lípidos sea líquida a la temperatura de la formación de liposomas. Por ejemplo, PEG-12 GDM espontáneamente forma liposomas en todas las temperaturas probadas ya que es líquido a esas temperaturas e incluye PEG además de contar con parámetros de embalaje dentro de rangos particulares. Del mismo modo, PEG-12 GDO, que comparte propiedades casi idénticas a PEG-12 GDM, forma espontáneamente liposomas en todas las temperaturas probadas. PEG-23 GDS, con una temperatura de fusión más altos, sólo forma liposomas por encima de su temperatura de fusión de 39,8 ° C.

[0038] Los conjugados de lípidos-polímeros de la presente invención tienen una temperatura de fusión que les permite estar en forma líquida a la temperatura del cuerpo humano, es decir, por debajo de 37 ° C. Preferiblemente, los conjugados tienen temperaturas de fusión por debajo de temperatura ambiente, es decir, unos 25 grados C. Al igual que los parámetros de embalaje las temperaturas de fusión puede ser determinado por las mezclas de lípidos.

[0039] Los conjugados con temperaturas de fusión más bajas son preferibles para la facilitar la fórmula. Sin embargo, conjugados con temperaturas de fusión más altas pueden ser empleados preparando las fórmulas a temperaturas más altas.

[0040] La serie GDM de lípidos ilustra la importancia de los parámetros de embalaje. Mientras que estos lípidos incluyen todos los PEG y se encuentran en forma líquida a 60 grados, sólo PEG-12 GDM muestra la formación de liposomas, debido a parámetros favorables de embalaje. La serie de lípidos GDS a 60 grados ilustran el mismo punto.

[0041] Los expertos en el arte pueden practicar la presente invención por medio del conocimiento de parámetros de embalaje para predecir y crear composiciones de polímeros conjugados de lípidos que no formen liposomas. Por ejemplo, variando el tamaño de una cadena de PEG o la concentración de PEG que contienen lípidos en una composición lipídica cambiarán los parámetros de embalaje de una manera predecible. Del mismo modo, la variación de la columna vertebral y / o conectores también conducen a cambios previsibles de los parámetros de embalaje. Las temperaturas de fusión también se pueden variar de manera predecible al variar la longitud de las cadenas de polímero, y / o la variación de la longitud y la saturación de las cadenas de acilo.

[0042] Una amplia variedad de conjugados polímero-lípidos son útiles en la práctica de la presente invención, siempre y cuando una serie de requisitos fundamentales se cumplan. En primer lugar, el conjugado debe incluir un polímero hidrófilo. En segundo lugar, debe incluir dos cadenas de acilo para asociarse con el fármaco lipófilo. En tercer lugar, los parámetros de embalaje de la formulación deben ser tales que los liposomas no predominen en solución acuosa. Una columna vertebral también es esencial, aunque las cadenas de acilo y polímero hidrofílico tienden a dominar las propiedades químicas de los conjugados en términos de temperaturas de fusión y los parámetros de embalaje.

[0043] Durante la práctica de la presente invención usando soluciones acuosas, es posible que una pequeña fracción de una fórmula dada sea en forma de liposomas. Sin

embargo, la mayoría de los liposomas comprenden una pequeña fracción de las fórmulas. En muchos casos, la fracción de liposomas será extremadamente pequeña. Por lo general, una fórmula no liposomal de la presente invención tiene menos del 10 por ciento de los conjugados de lípidos-polímeros en forma de liposomas diluidos en solución acuosa. Esto también puede expresarse diciendo que los liposomas no son la estructura predominante del conjugado:

[0044] Los conjugados útiles están incluidos en alguna de dos categorías: aquellos que no forman liposomas debido a que el grupo de cabeza es demasiado grande en relación con la cola, y los que no forman liposomas debido a que el grupo de cabeza es muy pequeño en relación con la cola. Dado que el objeto de la invención es aumentar la solubilidad de compuestos lipófilos en solución acuosa,, se prefiere la primera categoría general ya que sus compuestos tienen una mayor proporción de elementos solubles en agua. Sin embargo, conjugados con las grandes colas lipofílicas pueden llevar una carga de drogas más grandes que los más pequeños con colas. Por lo tanto, es preferible que los grupos acil tengan por lo menos ocho átomos de carbono.

[0045] Los grupos acilo de interés (AG1 y AG2) incluyen los indicados en las tablas 2 y 3.

[0046] Tabla 2: Lípidos saturados para utilizar en la invención.

Nombre Común	Nombre IUPAC	Estructura química	Abbr.	Punto de Fusión (°C)
Caprilico	Ácido octadécico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	C8:0	16-17
Caprílico	Ácido Dodecánico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	C10:0	31
Láurico	Ácido Dodecánico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	C12:0	44-46
Mirístico	Ácido Tetradecánico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	C14:0	58-6
Estárico	Ácido Hexadecánico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	C16:0	63-64
Stearico	Ácido Octadecánico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	C18:0	69-9
Árquico	Ácido Eicosanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	C20:0	75.5
Behénico	Ácido Docosanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	C22:0	74-78

[0047] Tabla 3: Lípidos insaturados

Nombre	Estructura química	Ubicación del doble vínculo	# carbono / doble vínculo
Ácido Mirístico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	<u>12-13</u>	14:1
Ácido Palmítico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	<u>9-10</u>	16:1
Ácido Oleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	<u>12-13</u>	18:1
Ácido Linoleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	<u>11-12</u> , <u>14-15</u>	18:2
α -Ácido Linoleico	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	<u>13-14</u> , <u>17-18</u> , <u>21-22</u>	18:3
Ácido Δ^6 -linoleico	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	<u>6-7</u> , <u>11-12</u> , <u>14-15</u> , <u>17-18</u>	20:4
Ácido Erúico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$	<u>12-13</u>	22:1

[0048] Mientras que el glicerol es la espina dorsal preferida, otras redes troncales útiles (B) incluyen 3 cadenas de carbono, tales como 3-amino-1 ,2-propanodiol, 1-amino-2 ,3-propanodiol, 2-amino-1, 3 -propanodiol, 3-mercapto-1 ,2-propanodiol, 1-mercapto-2 ,3-

propanodiol, 2-mercapto-1,3-propanodiol, ácido dihydroxybutyric y ácido glicérico. Por otra parte, los azúcares pueden ser utilizados como la columna vertebral incluyendo monosacáridos y disacáridos. La columna vertebral también puede comprender 4 cadenas de carbono o dos cadenas de carbono. La columna vertebral puede ser tan simple como N (un solo átomo de nitrógeno) o CH, con AG1, AG2 y R, unido directamente a la red troncal C o N (en cuyo caso los conectores pueden ser considerados como los pares de electrones compartidos). Además, los aminoácidos pueden ser utilizados como la columna vertebral. Posibles redes troncales de aminoácidos abarcan: cisteína, serina, treonina y asparagina. Alcanos cíclicos tales como el propano y compuestos heterocíclicos, tales como los azoles también puede servir como la columna vertebral.

[0049] Los compuestos aromáticos como el benceno también pueden servir como columna vertebral, a pesar de que las propiedades de los compuestos aromáticos requieren una consideración especial. En primer lugar, los anillos aromáticos son voluminosos y rígidos y pueden aumentar el tamaño relativo del grupo que encabeza. En segundo lugar, son lipofílicas en lo que suele ser una parte hidrofílica del conjugado. En tercer lugar, el apilamiento entre los anillos pueden afectar a la formación de microestructuras de forma impredecible. Sin embargo, estas propiedades únicas pueden ser una ventaja en ciertas situaciones.

[0050] Los polímeros hidrofílicos útiles en la formación de los conjugados de lípidos-polímeros de la invención incluyen polietilenglicol (PEG) y otros polímeros de óxido de polialqueno, polioxietilenaquíler, polivinilpirrolidona, poli (alilamina), Poly (1-glicerol metacrilato), Poly (2-etil-2-oxazolina), poli (2-hidroxietil metacrilato / ácido metacrílico) / poli (2-hidroxietil metacrilato), poli (2-vinilpiridina), poli (acrilamida / ácido acrílico), Poli (ácido acrílico), Poli (butadieno / ácido maleico), Poli (acrilato de etilo / ácido acrílico), poli (óxido de etileno-b-óxido de propileno), poli (etileno / ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), poli (ácido maleico), Poli (N-iso-propylacrylamide), poli (acetato de N-vinilpirrolidona/vinil), poli (ácido estirenosulfónico), Poli (estirenosulfónico ácido / ácido maleico), poli (acetato de vinilo), poli (ácido fosfórico de vinilo), poli (vinilamina), poliacrilamida, El ácido poliacrílico, polianilina, polietilenimina, pululano, Polimetacrilimida. Copolímeros y copolímeros en bloque sobre la base de la lista de arriba también se puede

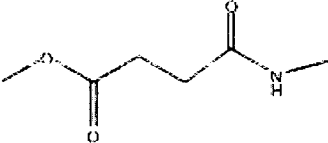
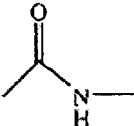
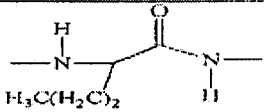
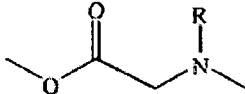
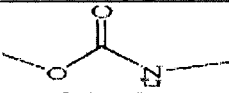
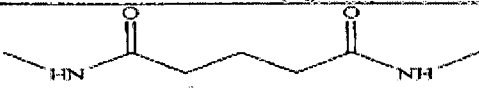
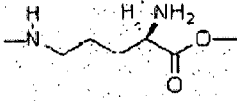
utilizar. Los polímeros libres son solubles en agua a temperatura ambiente, además son no tóxicos. No obtienen respuesta inmunogénica apreciable en los mamíferos. Son preferibles los polímeros hidrofílicos con estrechas distribuciones de peso molecular. Debido a la aceptación ya existente en el negocio farmacéutico, PEG es el polímero hidrófilo preferido.

[0051] Una variedad de grupos R pueden ser incluidos en el extremo distal del polímero. Los grupos R útiles incluyen grupos alquilo, como metilo, restos alcoxi, aminas, aminoácidos y azúcares como monosacáridos, disacáridos, trisacáridos y oligosacáridos - con 1, 2, 3 y 4 o más unidades de monosacáridos respectivamente. Además, los restos de orientación, como los fragmentos de anticuerpos y vitaminas pueden ser utilizados como grupos de investigación. En general, el grupo R es altamente soluble en agua. El peso molecular del grupo R es preferiblemente menor de 200, y más preferiblemente, menor de 50. Para la mayoría de las aplicaciones del grupo I es preferiblemente no catiónico con el fin de evitar la falta de tiempo específicos y la disminución de la circulación de unión en el torrente sanguíneo. Sin embargo, grupos catiónicos de R puede ser ventajoso para determinados modos de administración, tales como geles tópicos y soluciones orales dirigidas a la boca y la garganta.

[0052] Los enlazadores útiles (L1, L2 y L3) incluyen éster de oxígeno, y carboxilo, así como los que se muestran en el cuadro 4.

[0053] Tabla 4: Enlazadores

No	Símbolo	X
1	N ₁	—N— H imino
2	N ₂	—NHNH— Hidraso

3	N ₃	 Succinilamino
4	N ₄	 Acetamido
5	N ₅	 2-aminopentanamido
6	N ₆	 2 (2')-R'-aminoacetilo R' = H o grupo alquilo, etc
7	N ₇	 Carbamilo
8	N _n	 Aminoalquino o Aminoalquilo, n = 0 a 2 n= 0: amino (N₁)
9	N ₉	 Glutaramido
10	N ₁₀	 Ornitino
11	S ₁	-S- Tio
12	S ₇	 Tiopropanil

13	S ₃	<chem>CC(=O)NCCS</chem> N(mercaptometil) propionamido
14	S ₄	<chem>CC(=O)C(R)SCC(C)CCSC</chem> R = H o grupo alquilo, n = 0 a 3 R = CH₃, y n = 1: 2-(3-mercaptopropilto) propanol
15	S ₅	<chem>CC(=O)C(R)SCC(O)CCSC</chem> R = H o grupo alquilo, n = 0 a 3 R = CH₃, y n = 1: 2-(1,2-dihidroxi-3-mercaptopropilto) propanol
16	S ₆	<chem>SCCCN</chem> Aminoetanetiol
17	S ₇	<chem>CCOC(C)CC(C)CCSC</chem> n = 1 to 3 n = 1: mercatopropanol
18	S ₈	<chem>CCOC(C)CCSCCC(=O)OC</chem> (hidroxipropilto) propanol
19	O ₁	<chem>O</chem> Oxi
20	Ac ₁	<chem>CC(=O)CC(C)CC(=O)OC</chem> n = 1 a 3, n=1: Succinilo
21	Ac ₂	<chem>CC(=O)OC</chem> Acetilo
22	Ac ₃	<chem>CC(=O)CC(C)CC(=O)OC</chem> n = 0 a 3, n=1: oxopentanol

[0054] Los enlazadores pueden seleccionarse para personalizar la presente invención para fines particulares. Por ejemplo, enlaces que son lábiles a pH bajo pueden ser preferibles en algunas aplicaciones. En otros casos, enlaces con la capacidad de formar puentes de hidrógeno con las porciones del compuesto fármaco solubilizado puede ser ventajoso. Para la mayoría de propósitos, sin embargo, los enlaces simples tales como oxígeno, tiol y carboxilo son adecuados.

[0055] Hay una amplia gama de polímeros conjugados de lípidos útiles en la invención. Como se mencionó anteriormente, es preferible tener PEG como el polímero hidrofílico.

Otras realizaciones incluyen preferiblemente el empleo de conjugados en rangos de peso molecular preferidos. Al utilizar conjugados con grupos de cabeza relativamente grande, es preferible que el MW de la espina dorsal extendido se encuentre entre unos 105 y 250 MW y que el de P más P sea mayor que el combinado MW de los grupos acilo. Los conjugados de la invención tienen clasificaciones de equilibrio hidrófilo-lipófilo entre unos 8 y los 13 años.

[0056] Algunos agentes de solubilidad existentes, tales como la mejora de Labrasol ® y Labrafil son fabricados por la conjugación de PEG con mezclas de glicéridos naturales como el aceite de hueso de albaricoque. Esto resulta en una mezcla de solubilización con una gama bastante amplia de los componentes. Por el contrario, los agentes de solubilidad resaltados en la presente invención se sintetiza en simples pasos, resultando preparaciones puras y bien definidas. Tener ese control le permite al formulador hacer ajustes individuales cuando se utiliza la invención para solubilizar un fármaco lipófilo particular. En algunos casos, la mejora de la solubilidad del agente para un fármaco lipófilo en particular puede ser un simple conjugado lípido-polímero químico de la presente invención.

[0057] Los conjugados de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros excipientes que mejoran la solubilidad. En preparaciones de múltiples excipientes que mejoran la solubilidad, los conjugados polímero de lípidos de la presente invención preferiblemente comprenden al menos un 25 por ciento del peso de todos los excipientes para mejorar la solubilidad, y más preferiblemente al menos un 50 por ciento. Al estar formulados con un fármaco lipófilo, los conjugados polímero de lípidos de la presente invención preferiblemente comprenden al menos un 20 por ciento del peso de todos los agentes que mejoran la solubilidad, además de drogas, y más preferiblemente al menos el 40 por ciento. Así, a menor potenciador de solubilidad: relaciones de lípidos de los conjugados polímeros de lípidos de la presente invención comprenderán un porcentaje más alto del total de los potenciadores de solubilización total. Algunas formulas ilustrativas se muestran en la Tabla 5. Tampones, agua, y los excipientes que no aumentan la solubilidad (por ejemplo, aromas) no se incluyen en estos cálculos.

[0058] Tabla 5

Cantidad de fármaco (mg)	Potenciador de solubilidad, relación con fármacos	Potenciadores de solubilidad (mg)	Conjugados lípidopolímeros (mg)	Conjugados polímero-lípidos (% del total de potenciadores de solubilidad más fármacos)
1	0.5	0.5	0.3 - 0.5	20.0 - 33.3
1	1.0	1.0	0.4 - 1.0	20.0 - 50.0
1	2.0	2.0	0.6 - 2.0	20.0 - 66.7
1	5.0	5.0	1.25 - 5.0	20.8 - 83.3
1	10.0	10.0	2.5 - 10.0	22.7 - 90.9
1	20.0	20.0	5.0 - 20.0	23.8 - 95.2
1	50.0	50.0	12.5 - 50.0	24.5 - 98.0

[0059] Para que quede claro, cuando se usa aquí el término conjugado lípido-polímero, se entiende específicamente para incluir sólo los conjugados de la presente invención. Aunque potenciadores de solubilidad ya existentes pueden incluir conjugados de lípidos y polímeros, no se incluyen en el término polímero lípidos conjugados a los efectos de esta especificación.

[0060] A diferencia de lípidos naturales como los fosfolípidos, los conjugados de la presente invención no tienen una concentración micelar crítica (CMC). Las micelas sólo se forman cuando la concentración de surfactante es mayor que la CMC, y la temperatura del sistema es mayor que la temperatura crítica de las micelas. Los presentes conjugados lípidos polímeros forman agregados de forma espontánea en cualquier concentración dada.

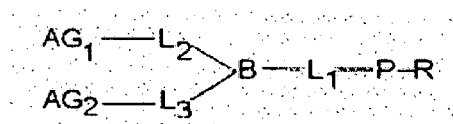
[0061] Las fórmulas de los fármacos con polímeros conjugados de lípidos en solución acuosa pueden mejorar aún más el tamaño de las partículas. Las tecnologías convencionales como la micronización, molienda húmeda o secado por aspersión se pueden utilizar para la reducción de tamaño de las partículas. Es preferible que el tamaño de las partículas sea entre 0.05 a 25 micras, las partículas más preferibles son de 0,05 y 10 micras; el tamaño de partículas más preferibles es de 0,1 a 5 micras.

[0062] La presente invención es útil en una variedad de situaciones y ofrece ventajas sobre la técnica de varias maneras diferentes. Problemas con la preparación de drogas lipofílicas, la solubilidad y la entrega puede reducirse mediante el empleo de la invención.

[0063] Preparaciones farmacéuticas con los conjugados polímeros de lípidos se pueden utilizar en una variedad de maneras. En altas concentraciones en soluciones acuosas (más de un 20% w / w), los preparativos son similares al gel y adecuado para la administración tópica. Los geles también pueden formularse en forma de cápsulas para administración oral o rectal. Preparados a base de más solución acuosa diluida son útiles para la administración oral, intravenosa, tópica y subcutánea.

[0064] El invento puede ser utilizado para el aumento de la solubilidad de los fármacos lipofílicos en cualquier modo de administración. A pesar de ciertos fármacos lipofílicos que se listan en la presente memoria, la invención está destinada a ser utilizada con todos los fármacos lipofílicos. Los conjugados polímeros de lípidos también pueden utilizarse para formular cosméticos, alimentos y suplementos nutritivos, ya sea en forma de geles o soluciones más diluidas.

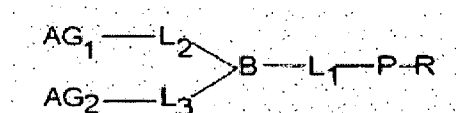
[0065] En un aspecto, la invención es una composición para mejorar la solubilidad de un fármaco lipofílico, donde la composición comprende al menos un 25 por ciento en peso de un diacil lípido-polímero conjugado. El diacil lípido-polímero conjugado representado por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es polietilenglicol, donde R no es catiónico, donde AG1 y AG2 en conjunto constituyen la porción de la cola lipofílica del conjugado, donde B, L1, L2, L3, P y R en conjunto constituyen la parte de cabeza hidrofílica del conjugado, y en la parte de la cabeza es demasiado grande en relación con la porción de la cola para permitir una

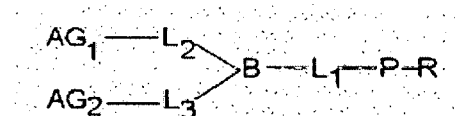
solución acuosa pura del conjugado para formar liposomas predominantes. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar.

[0066] En otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica que comprende un agente lipofílico activo y uno o más potenciadores de solubilidad incluyendo un diacil lípido-polímero conjugado, es decir, diacil lípido-polímero conjugado representado por la fórmula:



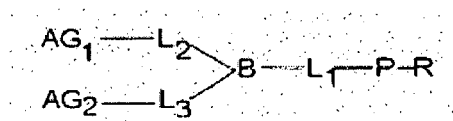
donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es polietilenglicol, donde R no es catiónico, donde AG1 y AG2 en conjunto constituyen la porción de la cola lipofílica del conjugado, donde B, L1, L2, L3, P y R en conjunto constituyen la parte de cabeza hidrofílica del conjugado, y en la parte de la cabeza es demasiado grande en relación con la porción de la cola para permitir una solución acuosa pura del conjugado para formar liposomas predominantes. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar.

[0067] En otro aspecto, la invención es un método para potenciar la solubilidad de un fármaco lipofílico que comprende la combinación de la droga en una solución acuosa con uno o más potenciadores de solubilidad, incluyendo un conjugado de diacil lípido-polímero, es decir que el diacil lípido-polímero conjugado se representa por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es polietilenglicol, donde R no es catiónico, donde AG1 y AG2 en conjunto constituyen la porción de la cola lipofílica del conjugado, donde B, L1, L2, L3, P y R en conjunto constituyen la parte de cabeza hidrofílica del conjugado, y en la parte de la cabeza es demasiado grande en relación con la porción de la cola para permitir una solución acuosa pura del conjugado para formar liposomas predominantes y donde dicho conjugado comprende al menos el 20 por ciento de la masa combinada de drogas y todos los potenciadores de solubilidad. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar.

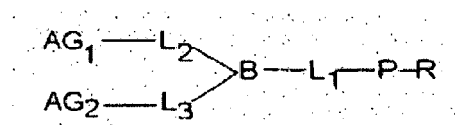
[0068] En otro aspecto, la invención es un método de tratamiento de un mamífero con un fármaco lipofílico que comprende la combinación de la droga en una solución acuosa con uno o más potenciadores de solubilidad incluyendo uno o más diacil polímeros conjugados de lípidos, es decir, diacil lípido-polímero conjugados representado por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es polietilenglicol; donde R es no catiónico, donde AG1 y AG2 juntos constituyen la porción de la cola lipofílica del conjugado, donde B, L1, L2, L3, P y R en conjunto constituyen la parte de cabeza hidrofílica del conjugado, donde la parte de la cabeza es demasiado grande en relación con la porción de la cola para permitir una solución acuosa pura del conjugado para formar liposomas predominantes y donde dicho conjugado comprende al menos el 20 por ciento de la masa combinada de drogas y todos los potenciadores de solubilidad y administrando la solución al mamífero. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. La columna vertebral es preferentemente glicerol o

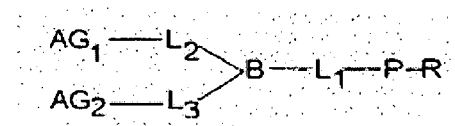
un azúcar. . El polímero es preferentemente PEG.

[0069] En otro aspecto, la invención es un método para potenciar la solubilidad de un fármaco lipofílico, dicha composición comprende al menos el 25 por ciento por el peso de uno o más conjugados de diacil lípido-polímeros, es decir que el diacil lípido-polímero conjugado se representa por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es un conjugado polímero hidrofílico, donde P tiene un peso molecular menor a 200 y donde el conjugado diacil polímero lipídico tiene parámetros de empaque que no permiten la formación de liposomas. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. En uno de las muestras, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado largo para permitir la formación de liposomas. En otra representación, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado pequeño para permitir la formación de liposomas. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar. El polímero es preferiblemente PEG.

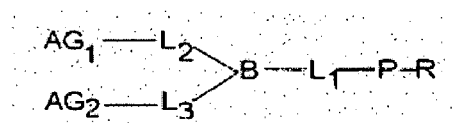
[0070] En otro aspecto, la invención es una composición farmacéutica que comprende un agente activo y uno o más conjugados diacil lípido-polímeros, es decir que el conjugado diacil lípido-polímeros se representa por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es un conjugado polímero hidrofílico, donde P tiene un peso molecular menor a 200 y donde el conjugado diacil polímero lipídico tiene parámetros de

empaquetado que no permiten la formación de liposomas, y donde estos conjugados comprenden al menos el 20 por ciento de su composición en masa. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. En una de las muestras, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado largo para permitir la formación de liposomas. En otra representación, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado pequeño para permitir la formación de liposomas. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar. El polímero es preferiblemente PEG. La composición podrá comprender una solución acuosa.

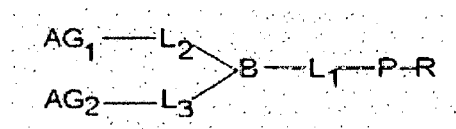
[0071] En otro aspecto, la invención es un método para potenciar la solubilidad de un fármaco lipofílico, que comprende la combinación de la droga en una solución acuosa con uno o más potenciadores de solubilidad incluyendo uno o más conjugados diacil lípido-polímero, es decir que el conjugado se representa por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es un conjugado polímero hidrofílico, donde P tiene un peso molecular menor a 200 y donde el conjugado diacil polímero lipídico tiene parámetros de empaquetado que no permiten la formación de liposomas, y donde estos conjugados comprenden al menos el 20 por ciento de su composición en masa. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. En una de las muestras, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado largo para permitir la formación de liposomas. En otra representación, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado pequeño para permitir la formación de liposomas. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar. El polímero es preferiblemente PEG.

[0072] En otro aspecto, la invención es un método de tratamiento de un mamífero con

un fármaco lipofílico que comprende la combinación de la droga en una solución acuosa con uno o más potenciadores de solubilidad incluyendo uno o más diacil polímeros conjugados de lípidos, es decir, diacil lípido-polímero conjugados representado por la fórmula:



donde AG 1 y AG2 son grupos acilo, donde L1, L2 y L3 son los conectores, donde B es la columna vertebral, donde P es un conjugado polímero hidrofílico, donde P tiene un peso molecular menor a 200 y donde el conjugado diacil polímero lipídico tiene parámetros de empaque que no permiten la formación de liposomas, y donde estos conjugados comprenden al menos el 20 por ciento de su composición en masa. La temperatura de fusión del conjugado es preferiblemente menor de 36 grados centígrados y más preferiblemente menos de 25 grados. En una de las muestras, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado largo para permitir la formación de liposomas. En otra representación, el grupo de cabeza es proporcionalmente demasiado pequeño para permitir la formación de liposomas. La columna vertebral es preferentemente glicerol o un azúcar. El polímero es preferiblemente PEG.

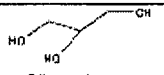
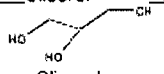
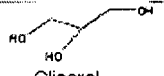
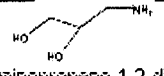
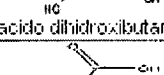
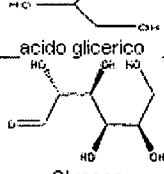
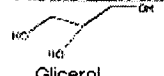
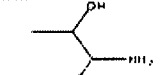
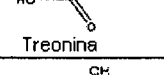
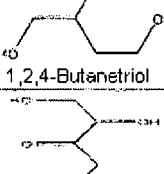
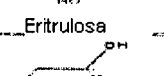
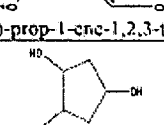
[0073] Mientras que las realizaciones y las aplicaciones de esta invención se han mostrado y descrito, sería evidente para los expertos en la técnica con el beneficio de esta exposición que muchas más modificaciones a las anteriormente mencionadas son posibles, sin apartarse de los conceptos inventivos aquí vertidos. La invención, por lo tanto, no debe ser restringida sino en el espíritu de las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

[0074] Ejemplo 1: Aumento de la solubilidad de los compuestos de la droga con conjugados de lípidos PEG-con grupos cabeza demasiado grandes para la formación de liposomas (Ejemplo predictivo).

[0075] Varios compuestos de drogas hidrofóbicas son la prueba de solubilidad acuosa en presencia de los compuestos listados en la Tabla 6. Conjugados en la tabla están representados por la estructura química 2.

[0076] Tabla 6: Conjugados polímero-lipídicos con grupos de cabeza relativamente largos

#	B	AG1/AG2	Polímero-(R)	Temperatura de Fusión
1	 Glicerol	dimistrato	PEG-23-(metil)	Fluido a los 25° C
2	 Glicerol	dioleato	PEG-23-(metil)	Fluido a los 25° C
3	 Glicerol	dialurato	PEG-23-(metil)	Fluido a los 25° C
4	 3-aminopropano-1,2-diol	dioleato	PEG-30-(metil)	Fluido a los 45° C
5	 3,4-acido dihidroxibutanoico	dioleato	PEG-23-(l-ornitina)	Fluido a los 37° C
6	 acido glicerico	dimistrato	PEG-23-(metil)	Fluido a los 37° C
7	 Glucosa	dialurato	PEG-23-(metil)	Fluido a los 37° C
8	 Glicerol	dioleato	PEG-23-(sucrosa)	Fluido a 37°C
9	 Treonina	dimistrato	PEG-23-(metil)	Fluido a 37°C
10	 1,2,4-Butanetriol	dioleato	PEG-23-(metil)	Fluido a 37°C
11	 Eritrulosa	dialurato	PEG-23-(metil)	Fluido a 37°C
12	 (2)-prop-1-ene-1,2,3-triol	dimistrato	PEG-23-(metil)	Fluido a 37°C
13	 ciclopentano-1,2,4-triol	dialurato	PEG-23-(metil)	Fluido a 37°C

[0077] Los compuestos 1-3 en el cuadro 6 también aparecen en el cuadro 1, PEG-23 GDM PEG-23 GDO y PEG-23 GDL, respectivamente. Los grupos acilo y los polímeros hidrofílicos de los otros compuestos están relacionados con la columna vertebral mediante el uso de cualquier tipo de conector en la lista. Es favorable para mantener AG1 y AG2 cerca uno del otro, independientemente del tipo de la columna vertebral.

[0078] Los conjugados son líquidos a temperatura ambiente o, alternativamente, se funden antes de premezcla con cada fármaco. Por ejemplo, 40 mg de un fármaco seleccionado es el primer premezclado con el conjugado polímero-lípidos en w / w proporción de 1 a 5. Una solución acuosa de tampón de fosfato 20 mM (pH 6) se añade con una nueva mezcla para dar lugar a un volumen total de 2 ml. Una alícuota de la solución y luego se examina para la concentración de la droga. En todos los casos, la presencia del conjugado aumenta la concentración de fármaco en solución por encima de la concentración del fármaco en la solución sin el conjugado.

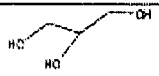
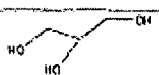
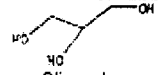
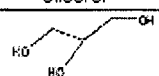
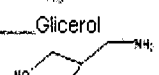
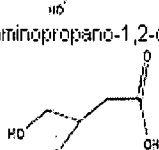
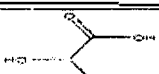
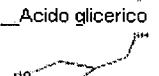
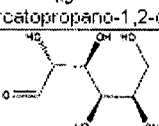
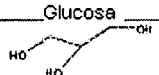
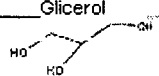
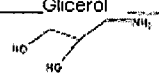
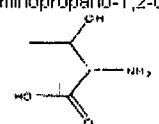
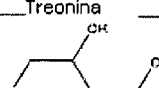
[0079] Los compuestos ensayados son la anfotericina B, itraconazol, posaconazol, ciclosporina, y la indometacina.

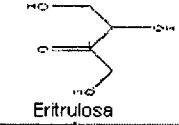
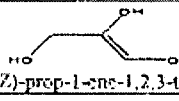
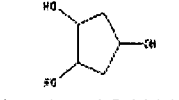
[0080] La forma física de las soluciones acuosas de los conjugados polímero-lípidos se examina, con y sin la presencia del compuesto de drogas. Menos del 10 por ciento de los complejos conjugados o conjugado / drogas son en forma de liposomas.

[0081] Ejemplo 2: Aumento de la solubilidad de los compuestos de la droga con conjugados de lípidos PEG-con grupos cabeza demasiado pequeña para la formación de liposomas (Ejemplo predictivo)

[0082] Varios compuestos de drogas hidrofóbicas son la prueba de solubilidad acuosa en presencia de los compuestos listados en la Tabla 7. En la tabla, los conjugados están representados por la estructura química 2.

[0083] **Tabla 7:** Conjugados polímero-lipídicos con grupos de cabeza relativamente pequeños.

#	B	AG1/AG2	Polimero -(R)	Temp. de Fusión
1	 Glicerol	Acido arachidonico/ Acido arachidonico	PEG-5-(METIL)	Fluido a los 25°C
2	 Glicerol	Acido linoleico / Acido linoleico	POLI-L-lisina 500-(metil)	Fluido a los 25°C
3	 Glicerol	dimistrato	Glicol Hexaetileno - (metil)	Fluido a los 25°C
4	 Glicerol	diolealato	Glicol Pentaetileno-(metil)	Fluido a los 25°C
5	 Glicerol	dialurato	Glicol Hexaetileno - (metil)	Fluido a los 25°C
6	 3-aminopropano-1,2-diol	diolelato	Glicol Nonaetileno - (metil)	Fluido a los 25°C
7	 3,4- acido dihidroxibutanoico	diolelato	Glicol octaetileno - (l-ornitina)	Fluido a los 25°C
8	 Acido glicerico	dimistrato	Glicol Hexaetileno (metil)	Fluido a los 25°C
9	 3-mercaptopropano-1,2-diol	diolealato	Glicol Pentaetileno (metil)	Fluido a los 25°C
10	 Glucosa	disturto	Glicol Heptaetileno (metil)	Fluido a los 25°C
11	 Glicerol	diolealato	Glicol Hexaetileno (Sucrosa)	Fluido a los 25°C
12	 Glicerol	diolealato	Glicol Octaetileno (metil)	Fluido a los 25°C
13	 3-aminopropano-1,2-diol	diolealato	Poli (mero acido coetileno glicol) Mv 2000	Fluido a los 25°C
14	 Treonina	dimistrato	Glicol Octaetileno (metil)	Fluido a los 25°C
15	 1,2,4-Butanetriol	diolealato	Glicol Hexaetileno (metil)	Fluido a los 25°C

16	 Eritrulosa	dialurato	Glicol Octaetileno (metil)	Fluido a los 25° C
17	 (Z)-prop-1-ene-1,2,3-triol	dimistrato	Glicol Hexaetileno (metil)	Fluido a los 25° C
18	 ciclopentano-1,2,4-triol	dimistrato	Glicol Pentaetileno (metil)	Fluido a los 25° C

[0084] Los grupos acilo y polímeros hidrofílicos pueden estar relacionados con la columna vertebral mediante el uso de cualquier tipo de conector en la lista. Sin embargo, debido a que es fundamental para limitar el tamaño del grupo que encabeza en estas muestras, los enlaces deben ser seleccionados con el fin de mantener el peso molecular total de la columna vertebral a menos de unos 250. Es favorable mantener AG1 y AG2 uno cerca del otro, independientemente del tipo de columna vertebral.

[0085] Los conjugados son líquidos a temperatura ambiente o, alternativamente, se funden antes de premezcla con cada fármaco. Por ejemplo, 40 mg de un fármaco seleccionado es la primer premezcla con el conjugado polímero-lípidos en proporción w/w de 1 a 8. Una solución acuosa de tampón de fosfato 20 mM (pH 6) se añade con una nueva mezcla para dar lugar a un volumen total de 2 ml. Una alícuota de la solución entonces se examina para la concentración de la droga. En todos los casos, la presencia del conjugado aumenta la concentración de fármaco en solución por encima de la concentración del fármaco en la solución sin el conjugado.

[0086] Los compuestos ensayados son la anfotericina B, itraconazol, posaconazol, ciclosporina, y la indometacina.

[0087] La forma física de las soluciones acuosas de los conjugados polímero-lípidos se examina, con y sin la presencia del compuesto de drogas. Menos del 10 por ciento de los complejos conjugados o conjugado / drogas son en forma de liposomas.

[0088] Ejemplo 3: Droga de solución oral anti cáncer

[0089] Se prepararon soluciones de conjugados polímeros-lípidos adecuadas para la administración oral de Gefitinib. Polímeros de lípidos se añadieron a un recipiente equipado con una hélice batidora. El fármaco se añadió con una mezcla constante. Se realiza una mezcla continua hasta que el fármaco se dispersa visualmente en los lípidos. Pre-disuelto en agua se añadieron excipientes poco a poco al recipiente con una mezcla adecuada. Continuó la mezcla hasta que se logró una solución completamente homogénea. Una fórmula de la muestra se describe en la Tabla 8.

[0090] Tabla 8

Ingredientes	mg/mL
Gefitinib	5.0
Conjugado Lipido-polimero	30
Acido Organico	10
Fosfato Monosodico, Monohidrato	1.21
Fosfato disodico, heptahidrato	0.322
Hidroxido de sodio	Ver debajo
Acido hidrociorico	Ver debajo
Benzoato de sodio	2.0
Sabor artificial	5.0
Agua Purificada	qs 1 mL

[0091] Los conjugados de lípidos PEG pueden ser DDGB o cualquier conjugado mostrado en la Tabla 6 o 7. El hidróxido de sodio se utiliza para preparar un 10% w / w solución en agua purificada. El objetivo del pH se encuentra en un rango de 4,0 a 7,0. La solución de NaOH se utiliza para ajustar el pH si fuera necesario. La relación en la droga de los lípidos (por ejemplo, el potenciador de solubilidad) es preferiblemente mayor de 1 a 20, y más preferiblemente mayor que alrededor de 1 a 5. El ácido orgánico puede ser ácido láctico o el ácido pirúvico o el ácido glicólico, aunque es más preferible el ácido láctico. La concentración de ácido orgánico se encuentra preferentemente en el rango de 1 y 10%, y%, más preferiblemente de 2 a 5.

[0092] Ejemplo 4: Solución Inyectable de Droga Anti cáncer IV

[0093] La solución IV se preparó como en el Ejemplo 3, excepto que no tiene sabor ni conservantes añadidos, y el rango de pH objetivo era entre 6,5 y 7,5. Una formula de la muestra se describen en la Tabla 9.

Ingredientes	mg/mL
Gefinitib	5.0
Conjugado lípido-polímero	30
Acido Organico	10
Fosfato Monosódico, monohidrato	1.21
Fosfato disódico, heptahidrato	0.322
Hidroxido Sodico	Ver abajo
Acido Hidroclorico	Ver abajo
Agua Purificada	qs 1 mL

[0095] Los conjugados de lípidos PEG pueden ser DDGB o conjugados en la Tabla 6 o 7. Los grupos acilo se unen a la columna vertebral de glicerol a través de los vínculos carboxilo. El hidróxido de sodio se utiliza para preparar un 10% w / w solución en agua purificada. El objetivo del pH está en un rango de 4,0 a 7,0. La solución de NaOH se utiliza para ajustar el pH si es necesario. La relación droga lípido es preferiblemente mayor de aproximadamente 1 a 20, y más preferiblemente mayor que alrededor de 1 a 5. El ácido orgánico puede ser ácido láctico o el ácido pirúvico o el ácido glicólico, aunque el ácido láctico es más preferible. La concentración de ácido orgánico es preferentemente en el rango de 1 y 5%, y más preferiblemente de 1 a 3%.

[0096] Ejemplo 5: Crema Tópica Anti hongos.

[0097] Un conjugado de lípidos PEG fue introducido en un recipiente de acero inoxidable con cuchillas de mezcla tipo de hélice. El fármaco se añadió con mezcla constante. Sigue mezclando hasta que el fármaco se dispersa visualmente en los lípidos a una temperatura de 60 ° -65 ° C. El ácido orgánico, el colesterol y la glicerina se han añadido con la mezcla. El etanol y etionidiglicol se agregaron con la mezcla., Finalmente Carbopol ETD 2020, agua purificada y trietilamina con la mezcla. Continuó la mezcla hasta que se logró una crema completamente homogénea. La formula se describe en la Tabla 9.

[0098] Tabla 10

Ingredientes	%
Fármaco	1.0
Conjugado Lípido-polímero	5.0
Carbopol ETD 2010	0.5
Etióxidoiglicol	1.0
Etanol	5.0
Glicerina	1.0
Colesterol	0.4
Trietilamina	0.20
Acido Orgánico	5
Hidróxido de Sodio	Ver abajo
Agua Purificada	qs 100

[0099] La droga puede ser un fungicida o bactericida incluyendo posaconazol, equaconazol e itraconazol, la terbinafina y el metronidazol. El conjugado puede ser cualquiera de los listados en las Tablas 6 o 7. El ácido orgánico puede ser ácido láctico o el ácido pirúvico o ácido glicólico. El hidróxido de sodio se utiliza para ajustar el pH si fuera necesario. El objetivo del rango de pH era entre 3,5 y 7,0.

[00100] Example 7 Solución Tópica Antimicótica

[00101] La solución tópica se prepara como en el Ejemplo 6, excepto que el activo se disolvió por primera vez en ácidos orgánicos y etanol. Un ejemplo de la fórmula se describe en la Tabla 11.

[00102] Tabla 11

Ingredientes	%
Substancia	1.0
Conjugado Lípido-polímero	5.0
α -Tocoferol	0.5
Acido Organico	2.5
Etanol	5.0
Benzoato de Sodio	0.2
Hidroxido de Sodio	Ver debajo
Agua Purificada	qs 100

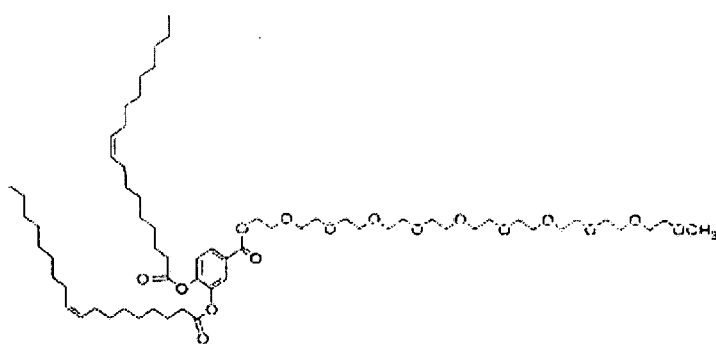
[00103] El conjugado puede ser cualquiera de los listados en las Tablas 6 o 7. El ácido orgánico puede ser ácido láctico o el ácido pirúvico o ácido glicólico. El hidróxido de sodio se utiliza para ajustar el pH si fuera necesario. El objetivo del rango del pH es entre 3,5 y 7,0.

[00104] Ejemplo 8 -Síntesis 3,4-Di(oleoiloxico)-decaetileno glicol-benzoato (DDGB)

[00105] Una solución de 0,10 moles) de ácido 3,4-hidroxibenzoico y 0,1 mol de piridina anhidra en 250 ml de benceno se añadieron lentamente y con agitación, y en condiciones anhidras a una solución enfriada con hielo de 0,22 moles de cloruro de oleoil recién destilado en 250 ml de benceno, y la mezcla se mantuvo bajo condiciones anhidras durante 20 horas a 40 ° C. Una vez enfriado, 450 ml de cloroformo se añadió a la mezcla, que luego se filtró. El disolvente se evaporó al vacío para dejar un sólido blanco crudo que puede ser purificado de la siguiente manera: El tensioactivo bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (G60, grado 60, malla 240-400) de la columna. La columna se extrae con una relación 1:1 (v / v) dietil éter / acetona. La primera fracción extraída se reactiva sin reaccionar y se desecha. La fracción se recogió en un pico de 254 nm (UV monitoreo). El secado de los disolventes se produce al vacío, que produce aproximadamente el 70% de 3,4-di (oleoyloxy) benzoico.

[00106] Una mezcla de 0,2 moles de 3,4-di (oleoyloxy) de ácido benzoico, 0,2 mol de glicol decaethylene, 0,21 moles de cloruro de p-toluensulfonilo, 0,11 moles de 4-dimetilamino piridina, 0,5 mol de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 0,14 moles de

potasio carbonato se suspendió en 600 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 50 ° C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añaden 1500 ml de agua y 300 ml de cloruro de metileno. La solución se acidifica con ácido clorhídrico diluido a un pH de 1. La capa orgánica se separó, se lavó cinco veces con 350 ml de agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de etanol. La solución incolora se mantuvo a 4 ° C durante 12 horas o hasta la formación de un precipitado blanco. Se recogió el precipitado por filtración y secado al vacío produjo aproximadamente el 90% del producto final (Estructura Química 3).



3,4-Di(oleoilóxico)decaetileno (PEG-12) glicolbenzoato

[00107] Ejemplo 9 - Perfil farmacocinético y la biodisponibilidad de las formulaciones de Gefitinib

[00108] Se realizaron experimentos para determinar las concentraciones sanguíneas de las fórmulas de Gefitinib tras la administración intravenosa y oral. Por comparación, las fórmulas Gefitinib también fueron probados. Grupos de tres ratones machos (B6D.2F1) fueron utilizados para los estudios. HPLC-MS análisis se realizaron sobre muestras de plasma de ratón heparinizada obtenida por lo general a 0 horas, 0,03 horas, 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 7 horas, 16 horas y 24 horas después de la inyección en bolo IV. Después de la alimentación oral, el análisis se realiza a 0 horas, 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 16 horas y 24 horas. Para determinar el nivel de cada medicamento, el fármaco fue aislado por primera vez a partir del plasma con una muestra de pre-tratamiento. El acetonitrilo se utiliza para eliminar las proteínas en las muestras.

Un método isocrático HPLC-MS/MS se utilizó para separar la droga de cualquier posible interferencia. Los niveles del fármaco se midieron mediante la detección MS con un control múltiple de reacción (MPM) de modo. La información farmacocinética se analizó mediante el programa WinNonlin (ver. 5.2, Pharsight) modelos de análisis compartimental. Los resultados demostraron que las fórmulas de los compuestos de la presente invención tienen un perfil farmacocinético superior que en Cremophor ®.

[00109] La Figura 5 muestra los perfiles PK orales de Gefitinib del ratón de (1) 6% de PEG-12 GDO en 10 mM tampón fosfato de sodio (pH 6,0), (2) DDGB 6% en 10 mM tampón fosfato de sodio (pH 6,0) y (3) 15% Cremophor ® en 10 mM tampón fosfato de sodio (pH 6,0). El fármaco se administró por vía oral y la fuerza de dosificación fue de 25 mg / kg. El fármaco se administró por vía intravenosa y también la fuerza de dosificación fue de 25 mg / kg en Cremophor ® EL 15% y en 10 mM tampón fosfato de sodio (pH 6,0). Las AUC (31,3) obtenidas a partir de la administración IV se utilizaron para el cálculo de la biodisponibilidad relativa (BA). La biodisponibilidad fue del 69,4%, 56,0% y 28,5% para GDO-12, DDGB y Cremophor ®, respectivamente.

[00110] Ejemplo 10 - Las formulaciones de dosificación sólidas

[00111] Los conjugados de la presente invención son útiles en la preparación de fórmulas sólidas de dosis oral de fármacos insolubles en agua. En este aspecto, el conjugado o una mezcla de conjugados se mezclan con el fármaco. Entonces, se introduce un excipiente cuyo punto de fusión es superior. El excipiente puede fundirse o disolverse en un disolvente adecuado. La mezcla final se enfría, los disolventes se eliminan, y la mezcla se forma en cápsulas, tabletas, o similares.

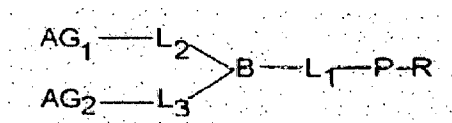
[00112] Para preparar una fórmula de dosis sólida, un conjugado (alrededor del 42% de la masa total) se añade a un recipiente de acero inoxidable equipado con palas de mezcla. El principio activo (alrededor del 15% de la masa total) se añade con mezcla constante. La mezcla sobre calor continúa hasta que la droga prácticamente se dispersa. En un recipiente aparte, d-alfa-tocoferol de glicol de propileno-1000 succinato (TPGS-VE) o un compuesto similar (alrededor del 42% de la masa total) se disuelven en etanol (alrededor

de 1% de la masa total) y se añade al recipiente. Esto continúa hasta que la mezcla se convierte en una solución homogénea. El etanol se elimina mediante vacío.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos lo siguiente

1. Una composición para potenciar la solubilidad de una droga lipofílica, dicha composición comprende al menos el 25% del peso de un conjugado de diacil lípido-polímero, dicho conjugado de diacil lípido-polímero se representa por la fórmula:



donde AG1 y AG2 son grupos acilos;

donde L, L2 y L3 son conectores;

donde B es la columna vertebral;

donde P es polietilenglicol;

donde R es no catiónico;

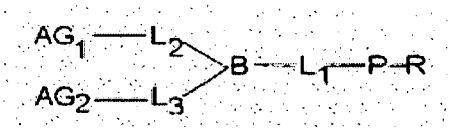
donde AG1 y AG2 juntos comprenden la porción de cola del conjugado lipofílico;

donde B, L1, L2, L3, P y R juntos comprenden la porción de la cabeza del conjugado lipofílico;

y

donde la porción de la cabeza es demasiado larga en relación a la porción de la cola para permitir una solución puramente acuosa del conjugado para predominar en la formación de liposomas.

- 2. La composición de la reivindicación Nro. 1, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor a 36 grados centígrados.
- 3. La composición de la reivindicación Nro. 1, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor a 25 grados centígrados.
- 4. La composición de la reivindicación Nro. 1, donde la columna vertebral es glicerol.
- 5. La composición de la reivindicación Nro. 1, donde la columna vertebral es un azúcar.
- 6. Una composición farmacéutica comprende un agente³ activo lipolítico y uno o más potenciadores de solubilidad, incluyendo el conjugado de diacil lípido-polímero, dicho conjugado de diacil lípido-polímero se representa por la fórmula:



donde AG1 y AG2 son grupos acilos;

donde L, L2 y L3 son conectores;

donde B es la columna vertebral;

donde P es polietilenglicol;

donde R es no catiónico;

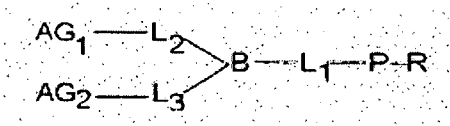
donde AG1 y AG2 juntos comprenden la porción de cola del conjugado lipofílico;

donde B, L1, L2, L3, P y R juntos comprenden la porción de la cabeza del conjugado lipofílico;

donde la porción de la cabeza es demasiado larga en relación a la porción de la cola para permitir una solución puramente acuosa del conjugado para predominar en la formación de liposomas; y

donde dicho conjugado comprende al menos el 20 por ciento de la masa combinada de fármacos y potenciadores de solubilidad.

- 7. La composición de la reivindicación Nro. 6, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor que 36 grados centígrados.
- 8. La composición de la reivindicación Nro. 6, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor que 25 grados centígrados.
- 9. La composición de la reivindicación Nro. 6, donde la columna vertebral es glicerol.
- 10. La composición de la reivindicación Nro. 6, donde columna vertebral es un azúcar.
- 11. Un método para potenciar la solubilidad de un compuesto lipolítico comprende la combinación de la droga en una sustancia acuosa con uno o más potenciadores de solubilidad, incluyendo un conjugado de diacil lípido-polímero, dicho conjugado de diacil lípido-polímero se representa por la fórmula:



donde AG1 y AG2 son grupos acilos;

10'

donde L, L2 y L3 son conectores;

donde B es la columna vertebral;

donde P es polietilenglicol;

donde R es no catiónico;

donde AG1 y AG2 juntos comprenden la porción de cola del conjugado lipofílico;

donde B, L1, L2, L3, P y R juntos comprenden la porción de la cabeza del conjugado lipofílico;

donde la porción de la cabeza es demasiado larga en relación a la porción de la cola para permitir una solución puramente acuosa del conjugado para predominar en la formación de liposomas; y

donde dicho conjugado comprende al menos el 20 por ciento de la masa combinada de fármacos y potenciadores de solubilidad.

12. El método de la reivindicación Nro. 11, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor a 36 grados centígrados.

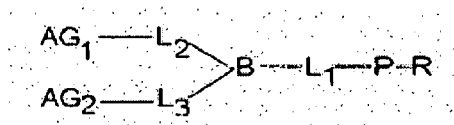
13. El método de la reivindicación Nro. 11, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor a 25 grados centígrados.

14. El método de la reivindicación Nro. 11, donde la columna vertebral es glicerol.

15. El método de la reivindicación Nro. 11, donde la columna vertebral es un azúcar.

16. Un método para tratar a un mamífero con uno o más potenciadores, incluyendo un conjugado de diacil lípido-polímero, dicho conjugado de diacil lípido-polímero se

representa por la fórmula:



donde AG1 y AG2 son grupos acilos;

donde L, L2 y L3 son conectores;

donde B es la columna vertebral;

donde P es polietilenglicol;

donde R es no catiónico;

donde AG1 y AG2 juntos comprenden la porción de cola del conjugado lipofílico;

donde B, L1, L2, L3, P y R juntos comprenden la porción de la cabeza del conjugado lipofílico;

donde la porción de la cabeza es demasiado larga en relación a la porción de la cola para permitir una solución puramente acuosa del conjugado para predominar en la formación de liposomas; y se administra la solución al mamífero.

17. El método de la reivindicación Nro. 16, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor a 36 grados centígrados.

18. El método de la reivindicación Nro. 16, donde la temperatura de fusión del conjugado es menor a 25 grados centígrados.

19. El método de la reivindicación Nro. 16, donde la columna vertebral es glicerol

20. El método de la reivindicación Nro. 16, donde la columna vertebral es un azúcar.

FIGURA 1.

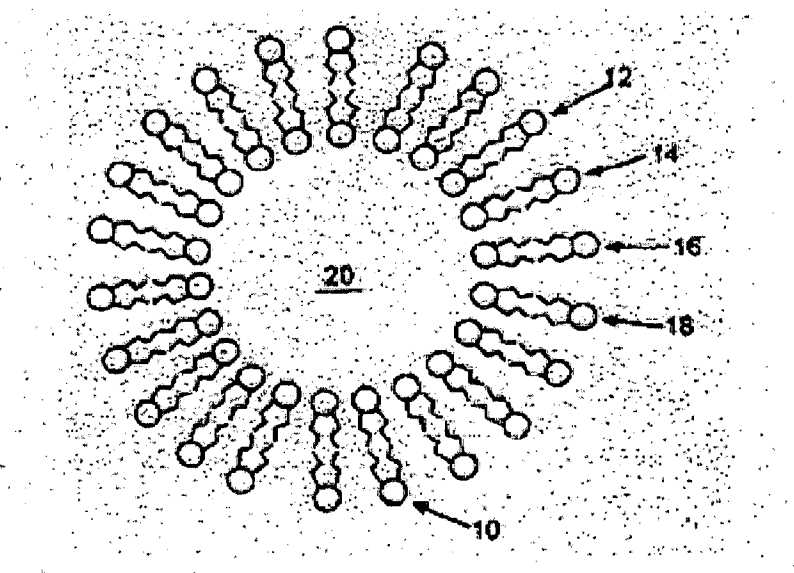


FIGURA 2.

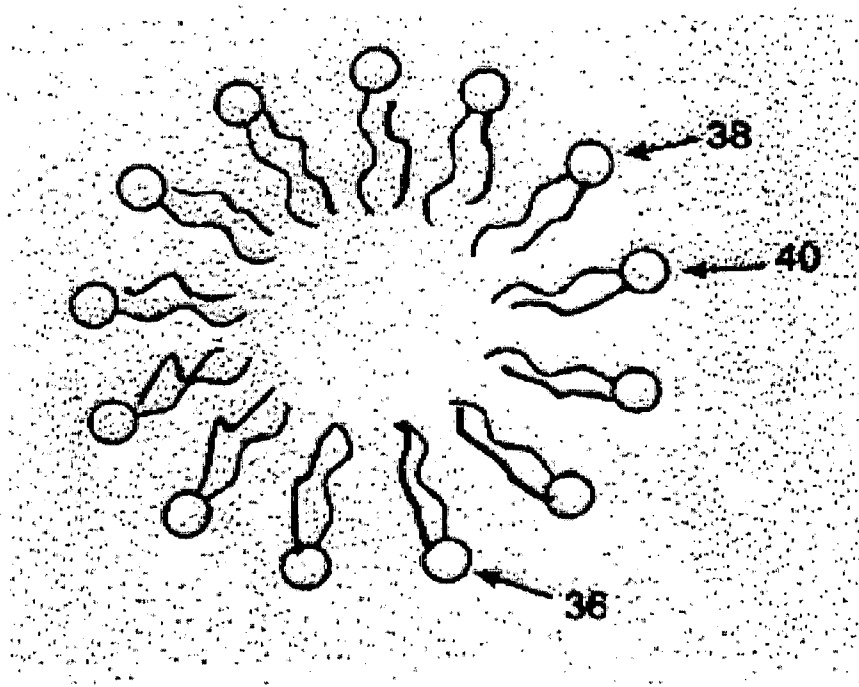


FIGURA 3.

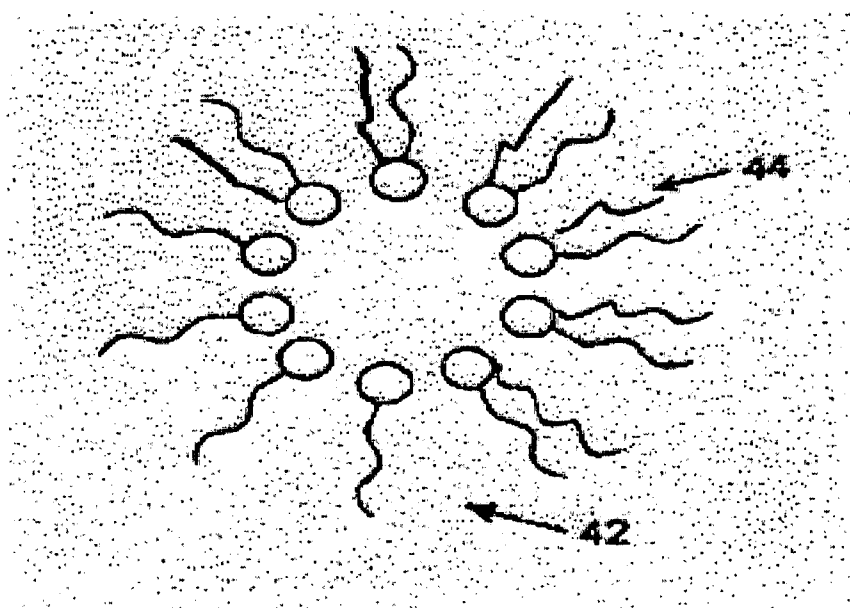


FIGURA 4.

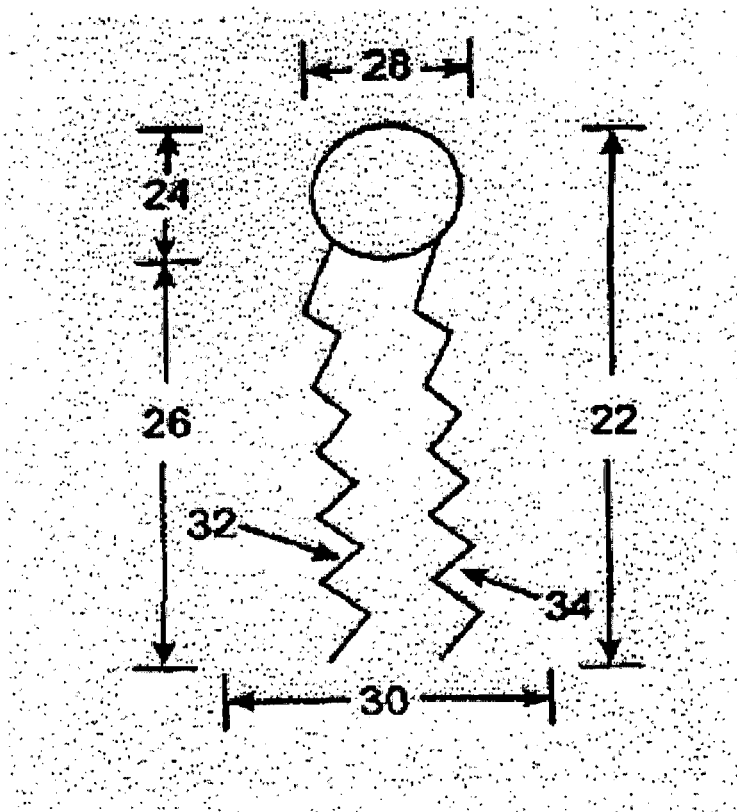
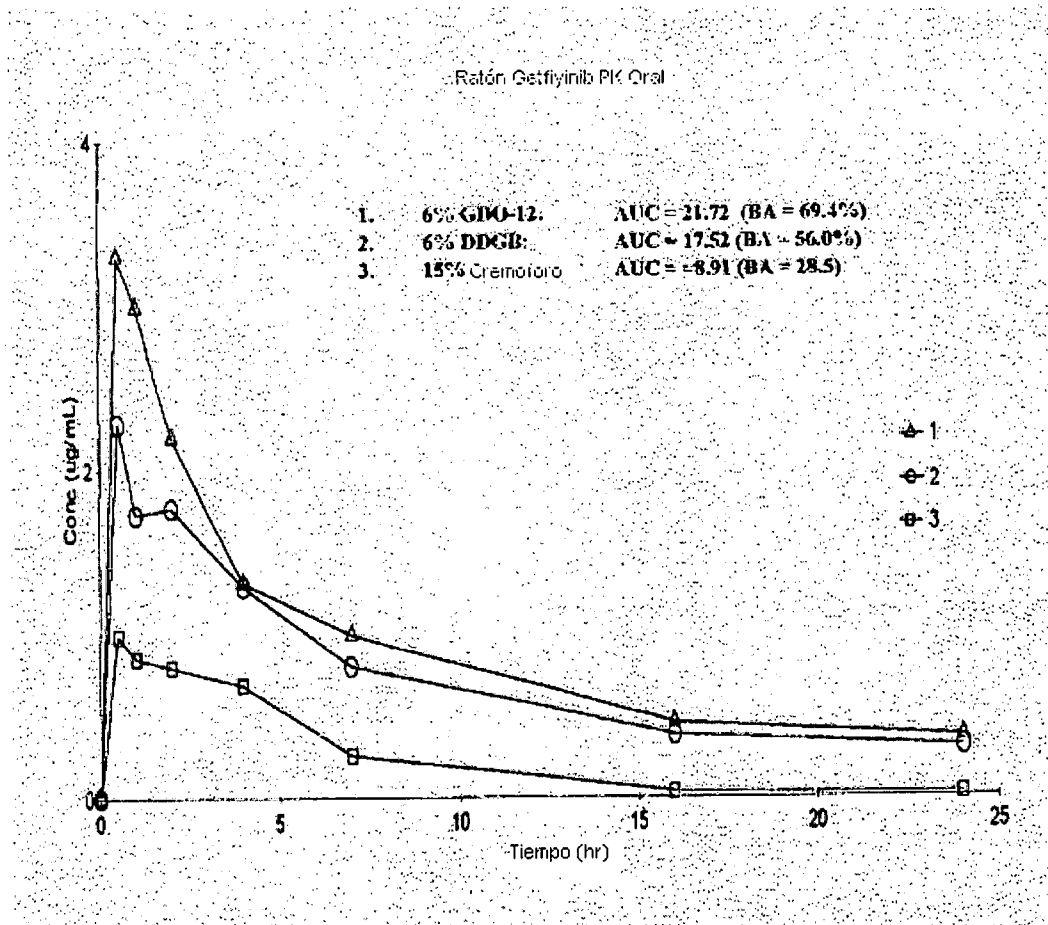


FIGURA 5.



REPORTE INTERNACIONAL

Solicitud Internacional Nro. PCT/US 10/00165

A. CLASIFICACIÓN DE TEMA

IPC (8) - A61K 9/00 (2010.01)

USPC - 424/400

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas clasificaciones e

IPC

B. CAMPOS INVESTIGADOS

Mínimo de documentación investigada (sistema de clasificación seguido por clasificación de símbolos)

USPC: 424/400

Otra documentación investigada además del mínimo de documentación que se extiende a qué tal documentación se incluye en los campos investigados

USPC: 424/85:7; 514/103; 514/221; 514/315; 514/397; 514/404; 514/419; 514/458; 549/409; 554/80 (ver los términos de búsqueda abajo)

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea posible términos de búsqueda usados)

PubWEST (USPT, PGFB, EPAB, JPAB); Google

Términos de búsqueda: PEG-lípido, diacil lípido-polímero, acilo lipofílico, diacilglicerol, peguillación, cabeza, cola, catiónico, conjugado, glicerol.

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN RELEVANTES

Categoría: Y; cita del documento, con indicación donde sea apropiado de los pasajes

relevantes: US 2008/0249348 A1 (FELLER) 09 de Octubre de 2008 (09.10.2008)

documento completo, especialmente para [0024]-[0027]. Relevantes para la

reivindicación Nro. 1-20

Categoría: Y; cita del documento, con indicación donde sea apropiado de los pasajes

relevantes: US 6,610,322 A (HELLER et al.) 26 de agosto de 2003 (26.08.2003)

documento completo, especialmente col. 7, en 18-21. Relevantes para la reivindicación

Nro. 1-20

Categorías especiales de los documentos citados:

"A" Documentos que definen el estado general del artículo el cual no se consideró de importancia.

"E" Solicitud anterior o patente pero publicada después de la fecha de solicitud internacional

"L" documento que puede arrojar dudas en las reivindicaciones de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o de otra razón especial.

"O" el documento se refiere a un descargo oral, uso, exhibición u otra

"P" documento publicado con anterioridad a la fecha de solicitud internacional pero posterior a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado luego de la fecha de depósito internacional o fecha de prioridad que no entra en conflicto con la solicitud pero se cita para entender el principio o la teoría subrayando la invención.

"X" documento de particular relevancia, la reivindicación no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada que suponga un paso inventivo cuando el documento se tomó por separado.

"Y" documento de particular relevancia, la invención reivindicada no puede ser considerada que contenga un paso inventivo cuando el documento se encuentra combinado con uno o más documentos, tal combinación resulta obvia para una entendido en la materia.

"Z" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha en que se completó la búsqueda internacional: 02 de Abril de 2010 (02.04.2010)

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional: 14 de Abril de 2010

110
Nombre y domicilio del ISA/US: Mail Stop PCT, Attn.: ISA/US, Commisioner for Patents,
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. Facsimile No. 571-273-3201

Oficial autorizado: Lee W. Young

Mesa de ayuda PCT : 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081900

Bogotá D.C., Agosto 23 de 2011 - 16:10:59

RECIBIDO DE : MOÑOZ ABOGADOS COMPAÑIA LIMITADA IURIS MAFK LTDA

NI 830.090.578

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406204422	23/08/2011	841.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. FENESTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107302-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 16:48:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107302-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 16:48:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

Sede Central: Carrera 12 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co E-mail: Info@sic.gov.co Comunicador: (571) 5070000 Fax: (571) 5070204 Línea: 012000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 23 de 2011 - 16:11:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081901

Bogotá D.C., Agosto 23 de 2011 - 16:10:59

RECIBIDO DE : MOÑOZ ABOGADOS COMPAÑIA LIMITADA IURIS MARFI LTDA

III 830.090.578

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406204422	23/08/2011	841.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. FENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	270.000.00
			\$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja-Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107302-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 16:48:37 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
 Tra. 11 PATENTE/II Evt. 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107302-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 16:48:37 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
 Tra. 11 PATENTE/II Evt. 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 112



No. 11307302- -00000-0000

Fecha: 2011-09-23 10:48:37

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTE/II

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 112

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Doctor(a)
MUÑOZ MARROQUIN DIEGO
Apoderado(a) y/o Representante de
WU NIAN

REFERENCIA	Radicación No.	11-107302
	Solicitud internacional	PCT/US2010/000165
	Fecha inicio fase nacional	23/08/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	15113

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

1. 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.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Continúa en la página siguiente...

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2011
adpa11