

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC1
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-38164

54. TITULO

Composiciones poliméricas de liberación
controlada de compuestos que promueven el
crecimiento óseo

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK 9100

71. SOLICITANTE

PFIZER INC.

DOMICILIO

235 East 42nd Street, New York, NY
10017, Estados Unidos de América

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE

22. BOGOTA, D.C.,

Abril 27, 2004.

Handwritten signature

21/42 ✓

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04638164 00000000 **Folios:** 50
Fecha (MM): 2004-04-27 11:23:28
Tramite: 011 PCI-PATEN: 379 FAMA NOM: 411 PRESENTE
Dependencia: D020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

21/42 ✓

SOLICITUD DE :					
☒	Patente de Invención		☐	Patente de Modelo de Utilidad	
☐	Capítulo I.		☒	Capítulo II.	
(1) SOLICITANTE (71)	Nombre: PFIZER INC. Dirección: 235 East 42 nd Street, New York, NY 10017, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: Fax: E-Mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número Cual _____		
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CARLOS R. OLARTE Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10. Teléfono: 6017700 Fax: 6017799 E-Mail: filings@olarteisbeck.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número Cual _____ Número <u>79.782.747 Bta</u> TP <u>74.295</u>		
(4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER PAGINA ADJUNTA. Dirección: VER PAGINA ADJUNTA. Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.				
(5) PCT (85) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB02/04963</u> Fecha <u>Noviembre 20, 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/045351</u> Fecha <u>Junio 5, 2003</u>					
(6) Título (54) <u>COMPOSICIONES POLÍMERICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE COMPUESTOS QUE PROMUEVEN EL CRECIMIENTO ÓSEO.</u>					
(7) Clasificación Internacional (51) <u>A61K9/00</u>					
(8) Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Noviembre 30, 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/337,255</u>	
(9) Comprobante de pago No. <u> </u> Fecha <u> </u>					

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

52

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar 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 acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ 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: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB02/04965**FRANCIS DUMONT**

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RICHARD WILKER KORSMEYER

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

MEI LI

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

VISHWAS MADHAV PARALKAR

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RICHARD LEE DUNN

2579 Midpoint Drive, Fort Collins,
Colorado 80525-4417
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

SCOTT ALEXANDER JEFFERS

2579 Midpoint Drive, Fort Collins,
Colorado 80525-4417
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

MINGXING ZHOU

2579 Midpoint Drive, Fort Collins,
Colorado 80525-4417
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: CHINA

RECEPCIONISTA Y CANCELACION
Indicacion : 04030164 00000000 Folios: 50
Fecha (MM): 2004-04-27 11:23:28
Tramite : 011 PCI-PAT-NT 379 PAGE NOL 411 PRESENCIA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS COLECCIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 33,174
FECHA : ABRIL 27 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22152651	27/04/2004	2,830,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos Exteriores y de la mancomunidad

No. G210434

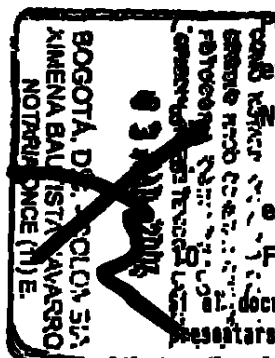
Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

al documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 17 de julio de 2003



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

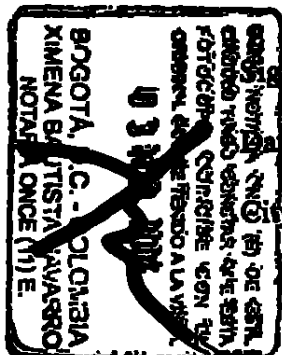
El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

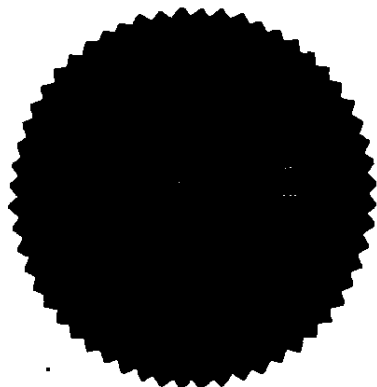
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in *New York, USA*
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

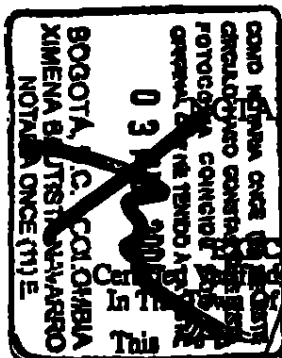
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

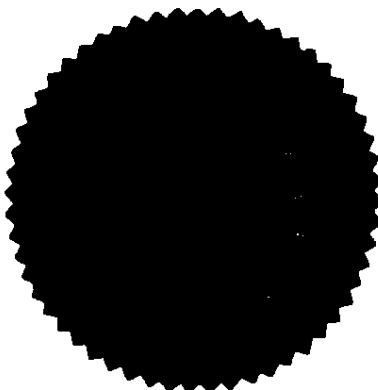
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



NOTARY PUBLIC (Signature):

Kenneth Greenwood
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALLA AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/Londres
6. the/on 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

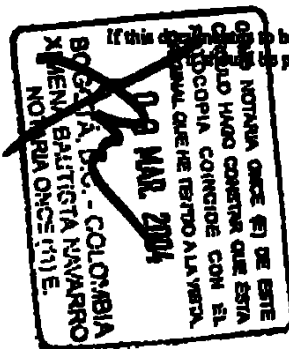
8. Number/num No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Rawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

8

TRADUCCIÓN FICIAL No. 04-163

Efectuada el día 13 de abril de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su Identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN

PC23186/700063

CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER INC.**, sociedad constituida y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, los suscritos Francis Dumont, Richard Wilker Korsmeyer, Mei Li y Vishwas Madhav Paralkar, inventores, junto con Richard Lee Duna, Scott Alexander Jeffers y Mingxing Zhou por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil Mejora en **COMPOSICIONES POLIMÉRICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA PROVENIENTES DE COMPUESTOS QUE PROMUEVEN EL CRECIMIENTO DE LOS HUESOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisario de

María del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 de 1971

4

Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER INC.**
de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y
letra,

Firmado en Groton, Connecticut, Estados Unidos de América
por:

(Fdo.) Francis Dumont	14 de noviembre de 2002
(Fdo.) Richard Wilker Korsmeyer	20 de noviembre de 2002
(Fdo.) Mei Li	15 de noviembre de 2002
(Fdo.) Vishwas Madhav Paralkar	15 de noviembre de 2002

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham
en Surrey a los 2 días del mes de diciembre de 2002.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por Kenneth Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

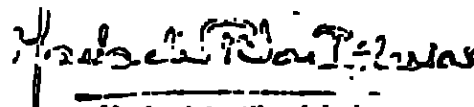
**Sello del Notario
KENNETH I
NOTARIO PUBLICO
Surrey, 2 de Diciembre de 2002**

80

Se certificó

5. En Londres
6. El 02 de diciembre de 2002
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número **G067554**
9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad
10. Firmado por J. Garbrah, Secretario de Estado

CESIÓN


María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.133 de Bogotá
Intérprete Oficial según Resolución No. 815 de 1995
del 15 de Feb. PC23186/70006377 de la Oficina

CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **ATRIX LABORATORIES, INC.**, sociedad constituida y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en 2579 Midpoint Drive, Fort Collins, Colorado 80525-4417, Estados Unidos de América, los suscritos Francis Dumont, Richard Wilker Korsmeyer, Mei Li y Vishwas Madhav Paralkar, inventores, junto con Richard Lee Duna, Scott Alexander Jeffers y Mingxing Zhou por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **ATRIX LABORATORIES, INC.** todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento

M

para una nueva y útil Mejora en **COMPOSICIONES POLIMÉRICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA PROVENIENTES DE COMPUESTOS QUE PROMUEVEN EL CRECIMIENTO DE LOS HUESOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **ATRIX LABORATORIES, INC.** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra en Ft, Collins, Co, el 11/22/02:

(Fdo.) Richard Lee Duna

(Fdo.) Scott Alexander Jeffers

(Fdo.) Mingxing Zhou

CESIÓN

PC23186/700063

CO-1X

Por contraprestación onerosa recibida por mi de **PFIZER INC.**, sociedad constituida y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendo y cedo a la

Maria del Pilar Iglesias
TRANSCIBA S
ENTRADA DE OFICINA
Quinta Av. No. 100 San Juan, P.R.

12

mencionada **PFIZER INC.**, todo mi derecho, título e interés en mi invento para una nueva y útil Mejora en **COMPOSICIONES POLIMÉRICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA PROVENIENTES DE COMPUESTOS QUE PROMUEVEN EL CRECIMIENTO DE LOS HUESOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizo y solicito al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER INC.** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra,

Firmado en Ft, Collins, Co, el 11/22/02 por:

ATRIX LABORATORIES, INC

(Fdo.) David R. Bethune, Presidente de la Junta Directiva y Principal Funcionario Ejecutivo

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham en Surrey a los 2 días del mes de diciembre de 2002.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Marta del Pilar Iglesias
TRANSCRIBA Y
INTERPRETE OFICIAL
Registrada en el Ministerio

13

El presente documento público

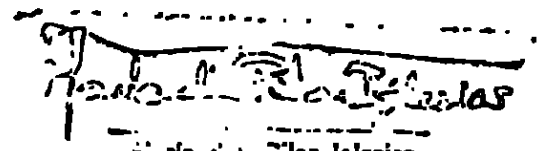
2. Fue firmado por Kenneth Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certificó

5. En Londres
6. El 02 de diciembre de 2002
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número **G067553**
9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad
10. Firmado por J. Garbrah, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


María del Pilar Iglesias
C.C. 41.339.183 de Bogotá


María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Intérprete Oficial del Idioma Inglés. 819 de
la Ley de la Unión Internacional de Justicia

04

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC. a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) Francis Dumont, Richard Wilker Korsmeyer, Mei Li and Vishwas Madhav Paralkar, inventor(s) together with Richard Lee Dunn, Scott Alexander Jeffers and Mingxing Zhou, for a new and useful Improvement in CONTROLLED RELEASE POLYMERIC COMPOSITIONS OF BONE GROWTH PROMOTING COMPOUNDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, do hereby sell and assign, to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

 14 November 2002
Place, date and signature - Francis Dumont

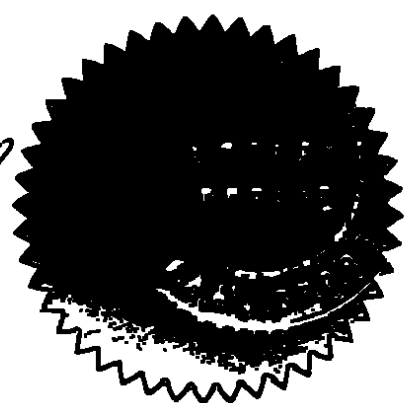
 20 November 2002
Place, date and signature - Richard Wilker Korsmeyer

 15 November 2002
Place, date and signature - Mei Li

 15 November 2002
Place, date and signature - Vishwas Madhav Paralkar

All signed at Groton, Connecticut, USA

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 2nd Day Of Dec 2002
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



15

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. **Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by K Greenwood**
a été signé par
3. **Acting in the capacity of Notary Public**
agissant en qualité de
4. **Bears the seal/stamp of The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. **at London/A Londres**

6. the/le 02 December 2002

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. **Number/sous No G067554**

9. **Stamp:**
timbre:

10. **Signature: J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.**

16

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by ATRIX LABORATORIES, INC. a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 2579 Midpoint Drive, Fort Collins, Colorado 80525-4417, United States of America, I (we) Francis Dumont, Richard Wilker Korsmeyer, Mei Li and Vishwas Madhav Paralkar, inventor(s) together with Richard Lee Dunn, Scott Alexander Jeffers and Mingxing Zhou, for a new and useful Improvement in CONTROLLED RELEASE POLYMERIC COMPOSITIONS OF BONE GROWTH PROMOTING COMPOUNDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, do hereby sell and assign to the said ATRIX LABORATORIES, INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said ATRIX LABORATORIES, INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ft. Collins, CO 11/22/02 Richard Lee Dunn
Place, date and signature - Richard Lee Dunn

Ft. Collins, CO 11/22/02 SA Jeffers
Place, date and signature - Scott Alexander Jeffers

Ft. Collins, CO 11/22/02 Mingxing Zhou
Place, date and signature - Mingxing Zhou

16
17

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

CONTROLLED RELEASE POLYMERIC COMPOSITIONS OF BONE GROWTH PROMOTING COMPOUNDS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

ATRIX LABORATORIES, INC.

Ft. Collins, CO 11/22/02 
Place, date and signature - **DAVID R. BETHUNE, CHAIRMAN & CEO**

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

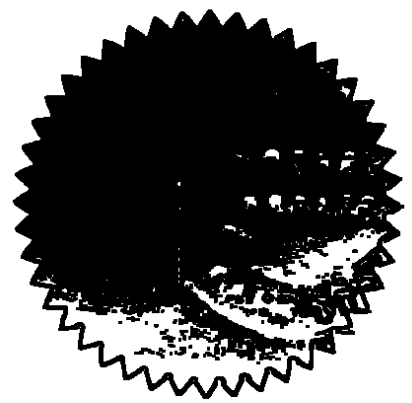
This

22nd

Day Of

October 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



0415

18

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 December 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G067553**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Gertrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2003 (05.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/045351 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/H02/04965

(22) International Filing Date:
20 November 2002 (20.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/337,255 30 November 2001 (30.11.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUMONT, Francis
[US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US). KORSMEYER,
Richard, Wilker [US/US]; Pfizer Global Research &
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). LI, Mei [US/US]; Pfizer Global Research & De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
PARALKAR, Vishwas, Madhav [US/US]; Pfizer Global
Research & Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). DUNN, Richard, Lee [US/US]; Atrix
Laboratories, Inc., 2579 Midpoint Drive, Fort Collins,
CO 80525-4417 (US). JEFFERS, Scott, Alexander

[US/US]: Atrix Laboratories, Inc., 2579 Midpoint Drive,
Fort Collins, CO 80525-4417 (US). ZHOU, Mingxing
[CN/US]: Atrix Laboratories, Inc., 2579 Midpoint Drive,
Fort Collins, CO 80525-4417 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 39 Welbeck Street, London W1G
8JR (GB).

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

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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: CONTROLLED RELEASE POLYMERIC COMPOSITIONS OF BONE GROWTH PROMOTING COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention is directed to an improved system for controlled release of a bone growth promoting compound and to a flowable composition for its formation. The flowable composition is composed of a bone growth promoting compound, a thermoplastic polymer and an organic solvent. The flowable composition is capable of forming a biodegradable and/or bioerodible microporous, solid polymer matrix. The matrix is useful as an implant in patients (humans and animals) for delivery of a bone growth promoting compound to certain tissues.

WO 03/045351 A1

20 18

-1-

**CONTROLLED RELEASE POLYMERIC COMPOSITIONS OF BONE
GROWTH PROMOTING COMPOUNDS
FIELD OF THE INVENTION**

The invention is directed to an improved system for the controlled release of a bone growth promoting compound and to a flowable composition for its formation. The flowable composition is composed of a thermoplastic polymer, a bone growth promoting compound and an organic solvent. The flowable composition is capable of forming a biodegradable and/or bioerodible microporous, solid polymer matrix. The matrix is useful as an implant in patients (humans and animals) for delivery of a bone growth promoting compound to bone tissues.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Biodegradable polymers are useful in many medical applications, especially drug delivery devices. Many of the biodegradable polymers used are of the thermoplastic type. Polymers made of thermoplastic resins typically liquify or soften at elevated temperatures and resolidify upon cooling. This type of polymer is generally formed into the desired structure for use as sutures, surgical clips, staples, implants and the like, prior to insertion into the body. Once inserted into the body, these polymers retain their shape.

For drug delivery devices, the drug is generally incorporated into the polymeric composition and formed into the desired shape outside the body. This solid implant is then typically inserted into the body of a human, animal, bird or the like through an incision. Alternatively, small discrete particles composed of these polymers can be injected into the body by a syringe. Preferably, however, certain of these polymers can be injected via syringe as a flowable polymeric composition.

Flowable polymeric compositions for use as biodegradable controlled release drug delivery systems are described in the patent literature, e.g., U.S. Pat. Nos. 4,938,763; 5,077,049; 5,324,519; 5,632,727; 5,599,552; 5,702,716; 5,487,897; 5,660,849; 5,278,201; 5,198,220; 5,447,725; 5,242,910; 5,733,950; 5,739,176; 5,945,115; 5,744,153; 5,759,563; 5,660,849; and 6,143,314.

These compositions are administered to the body in a flowable physical state, typically via syringe. Once in the body the composition transforms into a solid. One type of polymeric composition consists of a nonreactive thermoplastic polymer or copolymer dissolved or dispersed in an organic solvent. This polymeric solution is placed into the body where the polymer gels or precipitatively solidifies upon the

dissipation or diffusion of the solvent into the surrounding body tissues. Also, improved polymeric compositions that form a solid matrix in situ thereby forming an implant for sustained release of a medicament over a desired period of time are described in the patent literature.

5 An example of a commercially available product that utilizes this technology is the ATRIDOXTM product which is a subgingival controlled-release product composed of a two syringe mixing system. Syringe A contains 450 mg of the ATRIGEL® Delivery System, which is a bioabsorbable, flowable polymeric formulation composed of 36.7% poly(DL-lactide)(PLA) dissolved in 63.3% N-
10 methyl-2-pyrrolidone (NMP). Syringe B contains the antibiotic doxycycline hyclate which is equivalent to 42.5 mg doxycycline.

K.P. Andriano et al., J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 53: 36-43 (2000), disclose preliminary *in vivo* studies on the osteogenic potential of bone morphogenetic proteins delivered from an absorbable puttylike polymer matrix. R.L.
15 Dunn et al., Portland Bone Symposium 1999, Oregon Health Sciences University, pages 522 to 528, studied the osteoinductivity of bone morphogenetic proteins delivered from an absorbable putty-like matrix.

The optimal control of release rate of certain bone growth promoting compounds, especially certain small molecule, is a never-ending quest for
20 sustained release implants including but not limited to the flowable compositions. Consequently, there is the need for a flowable composition in which the rate of delivery of certain bone growth promoting compounds can be more readily controlled, especially for a compound which requires sustained release over a longer time period.

25 SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide improved polymeric compositions in which the rate of release of a bone growth promoting compound is balanced against the rate of degradation of the polymer. It is a further object of the present invention to provide improved polymeric compositions which form an
30 implant in situ that degrades quickly enough so as to not impede bone growth at the desired site.

The present invention provides the following:

A pharmaceutical composition suitable for in situ formation of an implant in a patient comprising:

22 20

(a) a pharmaceutically acceptable, biodegradable thermoplastic polymer or copolymer that is insoluble in aqueous or body fluid;

(b) a biocompatible organic solvent which solubilizes the thermoplastic polymer, is dispersible in situ in body fluid, is highly soluble in water and is capable of dissipating from the polymer system into surrounding tissue fluid whereupon the thermoplastic polymer forms the implant; and

(c) a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of:

(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid.

More particularly, the present invention provides the above composition wherein the composition forms a controlled release implant at or near the site of local administration. Also, the present invention provides the above composition wherein the composition forms a controlled release implant at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect.

More particularly, the present invention provides the above composition wherein the compound is the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid. Also, the present invention provides the above composition wherein the compound is the free acid of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

More particularly, the present invention provides the above composition wherein the amount of the compound is between about 5 to about 50 mgA/ml of the composition. Even more particularly, the present invention provides the above composition wherein the amount of the compound is about 5, 10 or 50 mgA/ml of the composition.

More particularly, the present invention provides the above composition wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides, polyglycolides and copolymers thereof. More particularly, the present invention provides the above composition wherein the copolymer has an inherent viscosity of about 0.20 dl/g to about 0.40 dl/g. Even more particularly, the present invention provides the above composition wherein the copolymer has an inherent viscosity of about 0.20 dl/g.

27
gk

More particularly, the present invention provides the above composition wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH). Even more particularly, the present invention provides the above composition wherein the ratio of lactic acid to glycolic acid is about 1 to about 1.

5 More particularly, the present invention provides the above composition wherein the copolymer is polyethylene glycol (PEG) end-capped poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH). Even more particularly, the present invention provides the above composition wherein the weight % of PEG to PLGH is between about 3 to about 5%.

10 More particularly, the present invention provides the above composition wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Even more particularly, the present invention provides the above composition wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH) and wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). The present invention provides such composition wherein the weight percentage of
15 PLGH to NMP in solution is between about 30% and about 60% of PLGH to between about 70% and about 40% of NMP. Even more particularly, the present invention provides the above composition wherein the weight percentage of PLGH to NMP in solution is selected from the following: about 37% PLGH to about 63% NMP; about 45% PLGH to about 55% NMP; about 50% PLGH to about 50% NMP;
20 and about 55% PLGH to about 45% NMP. Most particularly, the present invention provides the above composition wherein the weight percentage of PLGH to NMP in solution is about 50% PLGH to about 50% NMP.

In addition, the present invention provides a pharmaceutical kit suitable for in situ formation of a biodegradable implant in the body of a patient, which comprises:

25 A) a device containing a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of:

(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

30 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

B) a device containing a flowable composition of a biodegradable, biocompatible, pharmaceutically acceptable thermoplastic polymer that is insoluble in aqueous or body fluid and a pharmaceutically acceptable solvent that is dispersible in situ in body fluid and is highly water soluble, wherein the

concentrations and formulas of the polymer and the solvent in the flowable composition are effective to form an implant in situ when the flowable composition contacts body fluid;

5 C) wherein the devices have an outlet for the compound or the flowable composition, an ejector for expelling the compound or the flowable composition through the outlet and a hollow tube fitted to the outlet; and wherein the contents of the two devices are mixed together immediately prior to delivering the contents of the device containing the mixture into the body of the patient.

10 More particularly, the present invention provides the above pharmaceutical kit wherein the concentrations and formulas of the polymer and the solvent are effective to form a space filling implant in the body of the patient.

15 More particularly, the present invention provides the above pharmaceutical kit wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides and copolymers thereof with glycolide. Even more particularly, the present invention provides the above pharmaceutical kit wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH). Even more particularly, the present invention provides the above pharmaceutical kit wherein the ratio of lactic acid to glycolic acid is about 1 to about 1.

20 More particularly, the present invention provides the above pharmaceutical kit wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). More particularly, the present invention provides the above pharmaceutical kit wherein the compound is in the lyophilized form.

Also, the present invention provides a method of forming an implant in-situ, in a living body, comprising the steps of:

25 (a) dissolving a non-reactive, water-insoluble biodegradable polymer in a biocompatible, highly water soluble organic solvent that is dispersible in body fluid in situ to form a flowable composition;

(b) adding an effective amount of a compound to the flowable composition to provide a pharmaceutical composition;

30 (c) placing the pharmaceutical composition within the body; and

(d) allowing the solvent to dissipate to produce a solid or gel implant which releases the compound by diffusion, erosion or a combination of diffusion and erosion as the implant biodegrades;

15. 9.3

wherein the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:

(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

5 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides and copolymers thereof with glycolide; and

wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP).

10 More particularly, the present invention provides the above method wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH). More particularly, the present invention provides the above method which further comprises delivering said liquid in-situ through a syringe. More particularly, the present invention provides the above method wherein the implant is formed at or near a bone fracture, bone defect
15 or bone injury in the body. Also, the present invention provides a biodegradable drug delivery implant for a body produced according to the above method.

In addition, the present invention provides a kit for achieving a therapeutic effect in a mammal which has been prescribed the joint administration of the ingredients designated as (1) and (2) below, each ingredient forming a portion of said kit,
20 comprising in association:

(1) a therapeutically effective amount of an active ingredient, said active ingredient being (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid; 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; or 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent in a first unit dosage form;

(2) a flowable composition of a biodegradable, biocompatible, pharmaceutically acceptable thermoplastic polymer that is insoluble in aqueous or body fluid and a pharmaceutically acceptable, highly water soluble solvent that is dispersible in situ
30 in body fluid, wherein the concentrations and formulas of the polymer and the solvent in the composition are effective to form an implant in situ when said composition contacts body fluid; in a second unit dosage form; and

(3) directions for the administration of the ingredients (1) and (2) in a manner to achieve the desired therapeutic effect.

26 

More particularly, the present invention provides the above kit wherein the active ingredient is the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid. More particularly, the present invention provides the above kit wherein the active ingredient is the free acid of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

More particularly, the present invention provides the above kit wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides, polyglycolides and copolymers thereof. Even more particularly, the present invention provides the above kit wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides and copolymers thereof with glycolide. Even more particularly, the present invention provides the above kit wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH). Even more particularly, the present invention provides the above kit wherein the ratio of lactic acid to glycolic acid is about 1 to about 1.

More particularly, the present invention provides the above kit wherein the solvent is *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Also, the present invention provides the above kit wherein the compound is in the lyophilized form.

The present invention is directed to a polymer system for specific bone growth promoting compounds, a method for therapeutic treatment using such polymer system and a precursor of such polymer system, a flowable composition.

The present invention provides a flowable composition that provides sustained release at the local site of injection (e.g., bone fracture site, bone defect site, bone injury site) by forming a biodegradable solid or gel implant. More particularly, the present invention provides a composition and method for delivering a bone growth promoting compound in a slow-release biodegradable polymer based delivery system, which is preferably injectable.

The polymer system is a microporous, solid or gel matrix of a biocompatible, biodegradable thermoplastic polymer and a bone growth promoting compound. The system of the present invention provides for optimal control of the rate and extent of release of the bone growth promoting compound from the matrix. The flowable composition contains an organic solvent, a biocompatible, biodegradable thermoplastic polymer and a bone growth promoting compound.

The polymer system is formed by applying the flowable composition to either of two gelation media: a) body fluid that is internal to the body, and b) a water medium that is external to the body. After application, the flowable composition gels or

coagulates to form the polymer system. Administration of the flowable composition directly into the body forms *in situ* the polymer system. External addition of the flowable composition to a water medium forms the polymer system outside the body. The solid implantable polymer system formed outside the body can then be surgically placed into the body. In all embodiments and applications, the polymer system is substantially insoluble in water, water solutions and body fluid.

The process by which the polymer system is formed in part is responsible for development of the rate and release control. Interaction of the flowable composition with body fluid *in situ* in the body to coagulate or gel the composition into the polymer system at least in part causes the desired controlled release profile as a function of the variation of the below-mentioned parameters and components. Simple combination of these components without passage through the flowable composition will not develop the controlled release profile of the present invention. When the flowable composition is contacted by body fluid *in situ*, the organic solvent diffuses into the surrounding medium (body fluids) and the polymer coagulates or gels to form the solid or gel matrix (polymer system). Because the body fluid contains lipophilic components and dynamically flows around the flowable composition, the coagulation or gelling occurs when the organic solvent has a water solubility ranging from highly soluble to insoluble.

When the composition of the present invention is placed in the body, it is retained locally at the site of the fracture, defect or injury. The resulting polymer system may adopt the shape of the bone fracture, defect or injury into which the composition is placed.

Pursuant to the parameters and conditions of the present invention, the polymer system can control the sustained release of a bone growth promoting compound *in vivo*. In particular, the rate and extent of release of the bone growth promoting compound from the polymer system of the present invention are controlled over a narrow range of speeds and amounts. This control is accomplished by variation of: (a) the polymer type and molecular weight, (b) the concentration of the polymer, (c) the concentration of the bone growth promoting compound, and (d) the form of the bone growth promoting compound. Preferably, the rate and extent of release of the bone growth promoting compound from the polymer system according to the present invention can be controlled by varying: (1) the type and molecular weight of the polymer or polymers, and/or (2) the concentration of the polymer.

20 96

More preferably, the control is accomplished by varying the molecular weight of the polymer. In preferred embodiments, the rate of release increases as polymer molecular weight decreases.

5 The method of the present invention is based upon the therapeutic effect of the in situ controlled release of the bone growth promoting compound from the polymer system. The implantation of the flowable composition occurs at or near the site of the bone fracture, bone defect or bone injury in the body of a patient in need of therapeutic treatment. For example, it may be implanted in the bone fracture so that it adapts and conforms to the shape of the fracture. Preferably, it is implanted
10 in the soft tissue, such as muscle or fat, at or near the site of the bone fracture, defect or injury. The composition can be administered to the implant site by any suitable method for applying a flowable composition, as for example, by means of a syringe, needle, cannula or catheter. The polymer system preformed as an implant can be inserted by known surgical techniques.

15 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a polymer system for the controlled delivery of a bone growth promoting compound, a flowable composition for producing such system, and a method for use of such a system in therapeutic treatment. The polymer system of the present invention is advantageous in that it can be
20 manipulated to control the amount of bone growth promoting compound released and the rate at which it is released in vivo.

The present invention provides an injectable, flowable composition that provides sustained release at the local site of the injection (e.g., bone fracture site, bone defect site, bone injury site) by forming a biodegradable solid or gel depot, matrix or
25 implant.

More particularly, the present invention provides a composition and method for delivering a bone growth promoting compound in a slow-release biodegradable polymer based delivery system.

The polymer based delivery system contains a bone growth promoting
30 compound dissolved or dispersed in biodegradable, thermoplastic polymer solution or dispersion in an organic solvent. Upon injection of the flowable composition, the organic solvent diffuses away from the injection site, causing the polymer to precipitate or gel; thereby entrapping the compound in a sustained-release depot. The compound is subsequently released by diffusion from, and erosion of, the

29 2A

polymeric matrix. The polymeric matrix slowly erodes by hydrolysis and eventually disappears from the site of administration. The molecular weight and concentration of the polymer can control the in vivo release of the compound as well as the degradation rate of the matrix.

5 The polymer based delivery system of the present invention provides sustained release of a bone growth promoting compound in vivo for a sustained period of time with minimum or reduced burst that is efficacious in promoting bone growth in a patient in need thereof. A large burst of compound would result in poor local
10 toleration due to local effects of the compound (e.g., irritation) and would minimize the amount of compound available for efficacy. The advantages of the compositions of the present invention are that they minimize or reduce the initial burst but still deliver compound at efficacious levels for a sustained period of time upon a single local injection.

The polymer system is prepared by contacting the flowable composition with a
15 gelation medium to coagulate or gel the composition into a solid, microporous polymeric matrix or a gel polymeric matrix. The flowable composition contains a thermoplastic polymer or copolymer in combination with a suitable solvent. The polymers or copolymers, which form the body of the matrix, are substantially insoluble, preferably essentially completely insoluble, in water and body fluids. The
20 insolubility of the matrix body enables it to function as a single site for the controlled release of the bone growth promoting compound. The polymers or copolymers also are biocompatible and biodegradable and/or bioerodible within the body of an animal, e.g., mammal. The biodegradation enables the patient to metabolize the polymer matrix so that it can be excreted by the patient without the need for further
25 surgery to remove it. Because the flowable composition and polymer system are biocompatible, the insertion process and the presence of the polymer system within the body do not cause substantial tissue irritation or necrosis at the implant site. The composition of the present invention is administered as a flowable composition directly into body tissues, e.g., soft tissue at or near the bone defect or bone
30 fracture site, wherein an implant of the polymer system is formed in situ.

The term "patient" means an animal, such as a human, a companion animal, such as a dog, cat and horse, and livestock, such as cattle, swine and sheep. Particularly preferred patients are mammals, including both males and females, with humans being even more preferred.

The bone growth promoting compounds of the present invention are the following:

5 (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, including its free acid and its pharmaceutically acceptable salts, such as the sodium salt. This compound and pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared according to the synthetic methodologies described in published International patent application WO 99/19300, which are incorporated by reference herein.

10 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid and its pharmaceutically acceptable salts. This compound and pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared according to the synthetic methodologies described in published International patent application WO 98/28264, which are incorporated by reference herein.

15 7-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid and its pharmaceutically acceptable salts. This compound and pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared according to the synthetic methodologies described in published International patent application WO 98/28264, which are incorporated by reference herein.

20 The above three compounds are capable of promoting growth and survival of bone cells and tissues, or augmenting the activity of functioning bone cells and tissues and bone marrow and the like.

25 Suitable thermoplastic polymers for incorporation into the solid matrix of the controlled release polymer system are solids, pharmaceutically compatible and biodegradable by cellular action and/or by the action of body fluids. Examples of appropriate thermoplastic polymers include polyesters of diols and dicarboxylic acids or of hydroxycarboxylic acids, such as polylactides, polyglycolides and copolymers thereof. More preferably the polymer is the copolymer, poly-lactic-co-glycolic acid (abbreviated PLGH), which upon hydrolysis, produces lactic and glycolic acid. The burst of release of this copolymer can be minimized further by
30 the addition of polyethylene glycol (PEG) to form the PEG end-capped PLGH.

Preferred materials for use in the present invention are the polylactides, polyglycolides and copolymers thereof. These polymers can be used to advantage in the polymer system in part because they show excellent biocompatibility. They produce little, if any, tissue irritation, inflammation, necrosis or toxicity. In the

presence of water, these polymers produce lactic and glycolic acid, respectively, which are readily metabolized by the body. The polylactides can also incorporate glycolide monomer to enhance the resulting polymer's degradation. These polymers can also be used to advantage in the polymer system of the present
5 Invention because they effectively control the rate of release of the bone growth promoting compound from the polymer system and because they result in the local retention of the bone growth promoting compound at the site of the bone fracture, defect or injury. These polymers are also preferred because they degrade quickly enough from the site of the bone fracture, defect or injury so as to not impede bone
10 growth at the site of the bone fracture, defect or injury.

The solubility or miscibility of a thermoplastic polymer in the organic solvent of the composition will vary according to factors such as crystallinity, hydrophilicity, capacity for hydrogen bonding and molecular weight of the polymer. Consequently, the molecular weight and the concentration of the polymer in the solvent are
15 adjusted to achieve desired miscibility, as well as a desired release rate for the incorporated bone growth promoting compound.

According to the practice of the present invention, the flowable composition of thermoplastic polymer, solvent and the bone growth promoting compound is a stable flowable substance. In the present invention, a homogenous solution of the
20 bone growth promoting compound in an organic solvent preferably results. The thermoplastic polymer is substantially soluble in the organic solvent. Upon placement of the flowable composition into the body, the solvent will dissipate and the polymer will solidify or gel to form the polymer system having the bone growth promoting compound within a solid or gel polymeric matrix.

While not intending to limit the present invention to a specific mechanism of
25 action, it has been discovered that the molecular weight of the polymer used in the present invention distinctly affects the rate of release of the bone growth promoting compound and the rate of degradation of the polymer from the site of the bone fracture, defect or injury as long as the flowable composition has been used as an
30 intermediate.

For certain preferred polymers for use in the present invention, the molecular weight of the polymer or copolymer is adjusted to be within a range of about 0.2 to about 0.4 inherent viscosity (I.V. in deciliters/g) for effective sustained release of the bone growth promoting compound. The typical rate of release of the incorporated

30
32

bone growth promoting compound occurs at an I.V. of about 0.2 (about 8,000 to about 16,000 molecular weight) or about 0.3 (about 23,000 to about 45,000 molecular weight) but can vary depending on the particular components of the composition. For most systems, it is preferred to adjust the molecular weight of the polymer to about 0.2 I.V. for an effective sustained release of the bone growth promoting compound. The unit of measure for the molecular weight is daltons.

For a poly(DL-lactide) or a lactide-co-glycolide polymer system, the desired molecular weight range is about 0.2 to about 0.4 I.V., with an I.V. of about 0.2 being most preferred. The molecular weight of a polymer can be varied by any of a variety of methods. The choice of method is typically determined by the type of polymer composition. The preferred polymers for use in the present invention are commercially available.

Highly preferred thermoplastic polymers for use in the present invention are the following: PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.2 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 502 H) (about 12,000 molecular weight); PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.3 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 503 H) (about 37,000 molecular weight); PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.4 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 504 H) (about 47,000 molecular weight); and polyethylene glycol (PEG) end-capped PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.79 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as PLG-PEG) (about 52,000 molecular weight).

By appropriate choice of the polymer molecular weight and viscosity, the rate and extent of release of the bone growth promoting compound of the present invention from the polymer system can be varied from very fast to very slow. For example, according to the present invention, the release rate of the bone growth promoting compound, (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, sodium salt, can be slowed to produce substantially complete release of the compound within about seven days. With the use of a greater viscosity of polymer according to the present invention, the period of time can be increased to about fourteen days. The desired release rate of the bone growth

promoting compound will depend on several factors, such as the species of animal being treated as well as the specific condition being treated.

The concentration of the polymer in the system can also be varied to adjust the release rate of the incorporated bone growth promoting compound. It has been discovered that the more dilute the polymer concentration, the more readily the bone growth promoting compound will be released. This effect can be used in combination with other methods to more effectively control the release of the incorporated bone growth promoting compound as desired. For example, by adjusting the concentration of the polymer and the bone growth promoting compound, if desired, a wide range of release rates can be obtained

The solvents used in the thermoplastic compositions of the present invention are preferably pharmaceutically acceptable, biocompatible and will dissipate into body fluid *in situ* such that they may be classed as having a solubility in water ranging from highly soluble to insoluble. Preferably, they cause relatively little, if any, tissue irritation or necrosis at the site of the injection and implantation. Preferably, the solvent may have at least a minimal degree of water solubility. When the organic solvent is water insoluble or is minimally soluble in water, the solvent will slowly disperse from the flowable polymeric composition. The result will be an implant that during the course of its life may contain a varying amount of residual solvent. Especially preferably, the organic solvent has a moderate to high degree of water solubility so that it will readily disperse from the polymeric composition into the body fluids. Most preferably, the solvent disperses rapidly from the polymeric composition so as to quickly form a solid implant. Concomitant with the dispersion of solvent, the thermoplastic polymer coagulates or gels into the solid polymer system. Preferably, as the thermoplastic polymer coagulates, the solvent dispersion causes pore formation within the polymer system. As a result, the flowable composition containing thermoplastic polymer, solvent and bone growth promoting compound will form a porous solid polymer system. Also, when the solvent is slightly water soluble or is water insoluble, the solvent dispersion may result in the formation of a solid porous implant, or if some solvent remains with the implant, the result may be formation of a gel implant having few or no pores.

Suitable solvents include those liquid organic compounds meeting the foregoing criteria. The preferred solvent for use in the present invention is N-methyl-2-

pyrrolidone (NMP) due, at least in part, to its solvating ability and its biocompatibility.

The solvents for the thermoplastic polymer flowable compositions of the present invention are chosen for compatibility and appropriate solubility of the polymer and solvent. Lower molecular weight thermoplastic polymers will normally dissolve more readily in the solvents than high molecular weight polymers. As a result, the concentration of a thermoplastic polymer dissolved in the various solvents differs depending upon type of polymer and its molecular weight. Conversely, the higher molecular weight thermoplastic polymers will tend to coagulate, gel or solidify faster than the very low molecular weight thermoplastic polymers. Moreover, the higher molecular weight polymers tend to give higher solution viscosities than the low molecular weight materials. Thus, for advantageous injection efficiency, in addition to advantageous release rate, the molecular weight and the concentration of the polymer in the solvent are controlled.

Upon formation of the polymer system from the flowable composition, the bone growth promoting compound becomes incorporated into the polymer matrix. After insertion of the flowable composition to form in situ the polymer system, the bone growth promoting compound will be released from the matrix into the adjacent tissues or fluids by diffusion and polymer degradation mechanisms. Manipulation of these mechanisms also can influence the release of the bone growth promoting compound into the surroundings at a controlled rate. For example, the polymer matrix can be formulated to degrade after an effective and/or substantial amount of the bone growth promoting compound is released from the matrix. Thus, the release of the bone growth promoting compound from the matrix can be varied by, for example, the solubility of the bone growth promoting compound in water, the distribution of the bone growth promoting compound within the matrix, or the size, shape, porosity, solubility and biodegradability of the polymer matrix, among other factors. The release of the bone growth promoting compound from the matrix is controlled relative to its inherent rate by varying the polymer molecular weight to provide a desired duration and rate of release.

The polymer system is formulated to contain a bone growth promoting compound in an amount effective to provide a desired biological, physiological, and/or therapeutic effect. More particularly, the polymer system of the present invention is formulated to contain a bone growth promoting compound in an amount

effective to promote the growth and survival of bone cells and tissues, and/or augment the activity of functioning bone cells and tissues and bone marrow and the like.

The "therapeutically effective amount" of a bone growth promoting compound incorporated into the polymeric composition of the present invention depends on a variety of factors, such as the desired release profile, the concentration of bone growth promoting compound required for a desired biological effect, and the period of time over which the bone growth promoting compound needs to be released for desired treatment. Ultimately, this amount is determined by the human or animal patient's physician or veterinarian, respectively, who will apply his experience and wisdom in prescribing the appropriate kind and amount of bone growth promoting compound to provide therapy for the patient. There is generally no critical upper limit on the amount of bone growth promoting compound incorporated into the polymer solution. The only limitation is a physical limitation for advantageous application, i.e., the bone growth promoting compound should not be present in such a high concentration that the solution or dispersion viscosity is too high for injection. The lower limit of the bone growth promoting compound incorporated into the polymer system typically depends only on the activity of the bone growth promoting compound and the period of time desired for treatment.

Preferably, a therapeutically effective amount for the bone growth treatment for the bone growth promoting compounds of the present invention range between about 0.001 to about 100 mg/kg/day, with an especially preferred amount being about 0.01 to about 10 mg/kg/day.

Administration of the flowable composition of the present invention ultimately will be accomplished according to the wisdom and protocol of the patient's attending health care professional such as a physician, or if appropriate, a DVM. Choice of the particular composition will depend upon the condition to be treated, which choice will be made by the attending health care professional. For example, with hard tissue such as bone, the biodegradable polymer containing a bone growth promoting compound supports the growth of new bone cells. These new bone cells eventually replace the degrading polymer.

For example, a preferred dosage form of the bone growth promoting compound, (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, is a lyophile of the sodium salt to be reconstituted with a solution of PLGH in NMP

36
31

before administration. The dosage form, consisting of the lyophilized compound in one syringe (syringe A) and a solution of PLGH in NMP in a second syringe (syringe B), is known as the A/B reconstitution system. The contents of both syringes are mixed together immediately prior to dose delivery at or near the fracture site. After reconstitution, the contents are transferred into a graduated dosing syringe for delivery. The administered dosage forms will be a solution and will result in the dispersion of the compound with PLGH in NMP at desired strengths of, for example, 5 and 50 mgA/ml (mgA/ml refers to the free acid equivalent of the sodium salt form of the compound). The dosage form is a parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular or intramedullary) sustained release injection for local administration. This compound in a slow-release polymer matrix (depot injection) is designed for administration at or near a fracture site or bone defect or injury, and is not intended for intravenous administration. To provide adequate shelf-life stability for the dosage form, a two-syringe system (A/B), as described above, may be used, preferably with the sodium salt form of the compound. A uniphase formulation, preferably with the free acid form of the compound, is a preferred alternative formulation. Based on the compound and polymer stability, sterile filtration of the compound and irradiation of the polymer solution may be preferred for manufacturing a stable sterile product. In one embodiment, the dosage form can be manufactured and shipped as separate aluminum pouches containing syringes filled with the lyophile form of the compound in one pouch and the polymer solution in the other pouch. Delivery containers, systems and methods for the lyophilization of the bone growth promoting compounds of the present invention to prepare pharmaceutical compositions and kits are described in published International patent application, WO 01/73363, published 4 October 2001, which is incorporated by reference herein.

EXAMPLES

The following examples are set forth as representative of the present invention. These examples are not to be construed as limiting the scope of the invention as these and other equivalent embodiments will be apparent in view of the present disclosure and accompanying claims.

EXAMPLE A

To obtain dosage form at strengths of 5 and 50 mgA/ml, the following combinations A) and B) of lyophile and polymer syringe, respectively, were used:

37
28
3

A) 5 mgA/ml (upon reconstitution) of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, sodium salt formulation:

Drug Syringe A contained 4 mgA of the sodium salt lyophile in 1.25 ml male syringe without graduations; and

5 Vehicle Syringe B contained 0.8 ml 50% RG502H/50%NMP solution in 1.25 ml female syringe without graduations.

B) 50 mgA/ml (upon reconstitution) of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, sodium salt formulation:

10 Drug Syringe A contained 40 mgA of the sodium salt lyophile in 1.25 ml male (fat) B-D syringe without graduations; and

Vehicle Syringe B contained 0.8 ml 50% RG502H/50% NMP solution in 1.25 ml female (thin) syringe without graduations.

MgA refers to free acid equivalent of the sodium salt form of the compound;

15 The percentages used in these examples are based on the weight of the Indicated Ingredients;

RG502H is a PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with inherent viscosity of 0.2 dl/gm, which is commercially available such as from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 502 H.

EXAMPLE 1

20 50% RG502H/50% NMP with 5 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, mixed A/B (polymer solution autoclaved, compound lyophilized)

EXAMPLE 2

25 50% RG502H/50% NMP with 10 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, mixed A/B (polymer solution irradiated, compound lyophilized)

EXAMPLE 3

30 50% RG502H/50% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, mixed A/B (polymer solution irradiated, compound lyophilized)

EXAMPLE 4

47% RG502H/3% PLG-PEG/50% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, uniphase

38
36**EXAMPLE 5**

47% RG503H/3% PLG-PEG/50% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, uniphase

5 EXAMPLE 6

45% RG504H/55% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, uniphase

EXAMPLE 7

37% RG503H/63% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, mixed A/B (polymer solution autoclaved, compound lyophilized)

EXAMPLE 8

37% RG503H/63% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid; mixed A/B (polymer solution irradiated, compound lyophilized)

EXAMPLE 9

50% RG502H/50% NMP with 5 mgA/ml of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, uniphase

Evaluation of Test Compounds in Controlled Release Formulations**20 I. Rat Femoral Transverse Fracture Model**

Male Sprague-Dawley rats at 3 to 4 months of age were used. The animals were anesthetized with ketamine and xylazine at doses of 100 and 10 mg/kg, respectively. The right hindlimb of each rat was shaved and cleaned. A 1 cm incision was made just lateral to the patella and the femoral condyle was exposed. A Kirschner wire (0.045" in diameter) was introduced into the intramedullary canal through the intercondylar portion to serve as an internal stabilization. The muscle incision was closed with Vicryl® and the skin incision was closed with stainless steel wound clips. The mid-diaphysis of the pinned femur was fractured by means of a three-point bending device driven by a dropped weight. The rats were permitted full weight-bearing and unrestricted activity after awakening from anesthesia. The test agents were administered on various days after surgery by percutaneous injection onto the fracture site. The animals were sacrificed on various days after treatment and the femurs were collected for analysis. Fracture healing was evaluated by using radiography, histomorphometry and biomechanical

39
38

test. (See, e.g., F. Bonnarens and T.A. Einhorn, "Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone," Journal of Orthopaedic Research 2:97-101 (1984).)

II. Study Protocol and Results in the Rat Femoral Fracture Model

5 Male Sprague-Dawley rats at 3 to 4 months of age were subjected to right femoral fracture. The rats of control group were injected with respective vehicle. The rats in the treatment group received single dose of test compound in a controlled release formulation of the present invention by percutaneous injection to the fracture site immediately after surgery. The drug concentration was 50 mg/ml, 10 injection volume was 300 μ l, and the total dose was 15 mg/rat. The animals were sacrificed on day 21 and the femurs were collected for radiographic assessments. The femurs treated with the test compound had larger and denser calluses than those treated with vehicle as assessed by radiography. The data indicated that the test compound stimulated callus formation and may be effective in enhancing 15 fracture healing.

The following are some examples of polymer formulations, which showed positive results in the Rat Femoral Fracture Model:

50% RG502H/50% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, mixed A/B 20 (polymer solution irradiated, compound lyophilized);

47% RG502H/3% PLG-PEG/50% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, uniphase;

47% RG503H/3% PLG-PEG/50% NMP with 50 mgA/ml of sodium salt of (3- 25 (((4-*tert*-butyl-benyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, uniphase.

MgA refers to free acid equivalent of the sodium salt form of the compound;

RG502H is a PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of 0.2 dl/gm, which is commercially available such as from 30 Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 502 H;

RG503H is a PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of 0.3 dl/g, which is commercially available such as from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 503 H.

III. Rat Periosteal Injection Model

40
36

Male Sprague-Dawley rats at 3 weeks of age were used. The rats were anesthetized with isoflurane inhalation (2-3 minutes) in a conduction chamber located in a fume hood. The right hindlimb of each rat was shaved and cleaned. A 25 G needle attached with a Hamilton syringe pre-filled with testing solution was used for the local injection. The solution was injected onto the subperiosteum of the anterior, mid-diaphyseal region of femur in a volume of 5 to 10 μ l for various days. On day 15, the rats were sacrificed and the femurs were collected for analysis. (See, e.g., M. E. Joyce, A.B. Roberts, M.B. Sporn and M. Bolander, "Transforming growth factor- β and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur," The Journal of Cell Biology 110:2195-2207 (1990).)

IV. Study Protocol and Results in the Rat Periosteal Injection Model

On day one, the right femurs of male Sprague-Dawley rats received single injection of vehicle or test compound in a polymer formulation. The test compound was the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid. On day 15, all rats were sacrificed and the right femurs were collected for analysis. Periosteal bone induction was assessed by using radiography and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Radiography showed new bone formation located on the anterior aspect of the right femurs treated with the test compound. The bone mineral content (BMC) of the injected region of the femur (area between lesser trochanter and mid-shaft of the femur) as assessed by DEXA was significantly increased in the rats treated with the test compound as compared with those treated with vehicle (see some examples of these formulations listed in Table A below).

41
24

TABLE A

Formulation	Drug Load (mgA/ml)	X-Ray efficacy (positive/total #)	BMC (%increase vs. Veh)
47% 50:50 PLGH (RG502H Grade) + 3% PLG-PEG (IV=0.79dL/g)/50% NMP	0	0/10	
37% PLGH (RG503H Grade)/63% NMP	0	0/10	
47% 50:50 PLGH (RG502H Grade) + 3% PLG-PEG (IV=0.79dL/g)/50% NMP	50	9/10	+21
47% 50:50 PLGH (RG503H Grade) + 3% PLG-PEG (IV=0.79dL/g)/50% NMP	50	9/10	+23
45% 50:50 PLGH (RG504H Grade)/55%NMP	50	10/10	+19
45% 50:50 PLGH (RG502H Grade)/5% PLG-PEG/50% NMP	50	8/9	+26
50% 50:50 PLGH (RG502H Grade)/50% NMP	50	5/9	+19
37% 50:50 PLGH (RG503H Grade)/63% NMP	50	7/9	+15
45% 50:50 PLGH (RG502H Grade)/5% PLG-PEG/50% NMP	5	9/10	+18
47% PLGH (RG503H Grade) + 3% PLG-PEG/50% NMP	5	6/8	+18

Efficacy of Test Compound In a Slow-Release Matrix Formulation In Dog

Segmental Defect Model

- 5 The ulnar segmental defect model was used to test the efficacy of a single dose of the test compound (which was the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid) in a PLGH formulation (50% 50:50 PLGH (RG502H Grade)/50% NMP). The protocol was modified as follows: With animals under general anesthesia, the foreleg was prepped and
- 10 draped in sterile fashion. A lateral incision approximately 10 cm in length was made and the ulna was exposed extraperiostally. Periosteum was cut and moved to the proximal and distal parts of the incision. Then a 1.5 cm segmental defect was made in the midulna using a pendular saw. The radius and the remaining interosseal membrane were left intact. The defect site was irrigated with saline to remove bone
- 15 debris. The site was then filled with test compound in a slow-release matrix formulation, as described above. The dogs were divided into the following groups.

42
10

Table 1.

Groups	Treatment
A	1 ml of carrier
B	50 mg of test compound (1 ml of 50 mg/ml formulation).
C	10 mg of test compound (1 ml of 10 mg/ml formulation).
D	10 mg of test compound (0.2 ml of 50 mg/ml formulation).

Radiographs of the forelimbs were obtained immediately following surgery and every two weeks thereafter until the termination of the study. Radiographs were
5 graded on a 0 to 6 scale (Table 2).

Table 2. Radiographic Grading Scale

Grade 0	No change from immediate postoperative appearance
Grade 1	Trace of radiodense material in defects
Grade 2	Flocculent radiodensity with flecks of calcification and no defect bridging
Grade 3	Defect bridged at least one point with material of nonuniform radiodensity
Grade 4	Defect bridged in medial and lateral sides with material of uniform radiodensity, cut ends of cortex remain visible
Grade 5	Same as Grade 3, at least one of four cortices obscured by new bone
Grade 6	Defect bridged by uniform new bone, cut ends of cortex not seen

It was observed that a single application of test compound in a slow release
10 matrix formulation induced complete rebridgement in dogs present in groups B, C and D. The newly formed bone remodeled back to the same shape and size as the contralateral bone by week 24. Even after 24 weeks, ulna treated with vehicle did not show any healing as assessed by radiography.

Similar results were obtained when the dogs were treated with either 10mg
15 of the 50 mg/ml (0.2 ml final volume) of the test compound or with 1 ml of the 10mg/ml formulation (groups C and D). Overall between 70 –75% of the treated animals healed compared to none for the vehicle treated controls (Table 3).

Table 3. Results from the Dog Segmental Defect Model

Groups	Radiographic Scale	Complete rebridging /number of dogs
A	Very Poor healing. Radiographic Scale between 0 and 1	0/8
B	Radiographic scale between 5 and 6 for two dogs. The other two were between 1 and 2.	2/4
C	Scale of 5 to 6 for 9 dogs. Scale of 1 to 2 for one dog. Two dogs did not respond.	9/12
D	Scale of 5 to 6. One dog did not respond.	3 / 4

When the test compound (50 mg/ml) was tested in the above model in a formulation containing 50% 50:50 PLGH (RG503H Grade)/50% NMP, it did not work well. Union was achieved in some dogs, but it was delayed compared to dogs treated with the formulation containing the RG502H Grade of PLGH.

The Canine Tibial Osteotomy Model

Normal fracture healing usually represents a biologically optimum healing process, as a result detecting an acceleration of healing in pre-clinical models that heal rapidly is both difficult and challenging. The test compound (which was the sodium salt of (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid) in a PLGH formulation (50% 50:50 PLGH (RG502H Grade)/50% NMP) was studied to determine its effect on accelerating healing in a rapidly healing canine osteotomy model. Enhancement of healing in this model supports potential applications of the test compound to heal normal fractures in humans since humans tend to heal fractures more slowly.

44
A2

Beagle male dogs 12 ± 3 kg, 14 months of age were used for the study.
Dogs were divided into four groups of three to four animals each.

Table 4.

Groups	Treatment
A	No treatment
B	0.5 ml carrier
C	5 mg of test compound (0.5 ml of 10 mg/ml formulation).
D	25 mg of test compound (0.5 ml of 50 mg/ml formulation).

With animals under general anesthesia, the hindleg was prepped and draped in sterile fashion. A lateral incision approximately 4 cm in length was made. Surgical osteotomy was made on the distal portion of the dog tibia using a Gigli saw. The defect was stabilized using an AO plate. The fibula and the remaining interosseal membrane was left intact and the defect site was irrigated with saline to remove bone debris. The site was then filled with carrier as described above.

Following surgery, animals were allowed full weight-bearing activity, and water and food ad libitum. Radiographs of the hindlimbs were obtained immediately following surgery and every two weeks thereafter until the termination of the study. Radiographs were graded on a 0 to 6 scale.

Table 5. Results from the Dog Tibial Osteotomy Study

Groups	Radiographic Scale	Rebridging /number of dogs
A	Between 2 to 3.	0/3
B	Between 2 to 3.	0/3
C	Between 4 to 5.	4/4
D	Between 4 to 5.	3 / 4

None of the four dogs rebridged the defect area within the time frame of 8 weeks in groups A and B. This timing was chosen for the termination of the study to obtain differences between treated groups of animals. Four out of four animals showed significant rebridgement within the time period of 8 weeks in group C. In group D, one animal was a non-responder, however, the other three showed significant healing (Table 5).

45
X3

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition suitable for in situ formation of an implant in a patient comprising:

5 (a) a pharmaceutically acceptable, biodegradable thermoplastic polymer or copolymer that is insoluble in aqueous or body fluid;

(b) a biocompatible organic solvent which solubilizes the thermoplastic polymer, is dispersible in situ in body fluid, is highly soluble in water and is capable of dissipating from the polymer system into surrounding tissue fluid whereupon the thermoplastic polymer forms the implant; and

10 (c) a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of:

(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

15 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid.

2. The composition of claim 1 wherein the compound is the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid or the free acid of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

20 3. The composition of claim 2 wherein the compound is the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid lyophilic.

4. The composition of claim 2 wherein the amount of the compound is between about 5 to about 50 mgA/ml of the composition.

25 5. The composition of claim 4 wherein the amount of the compound is about 5, 10 or 50 mgA/ml of the composition.

6. The composition of claim 1 wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides, polyglycolides and copolymers thereof.

7. The composition of claim 6 wherein the copolymer has an inherent viscosity of about 0.20 dl/g to about 0.40 dl/g.

30 8. The composition of claim 6 wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA).

9. The composition of claim 8 wherein the ratio of lactic acid to glycolic acid is about 1 to about 1.

46
HLP

10. The composition of claim 1, 2 or 3, wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP).

11. The composition of claim 1, 2 or 3, wherein the copolymer is poly-lactic-co-glycolic acid (PLGH) and wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP).

5 12. The composition of claim 11 wherein the weight percentage of PLGH to NMP in solution is between about 30% and about 60% of PLGH to between about 70% and about 40% of NMP.

13. The composition of claim 12 wherein the weight percentage of PLGH to NMP in solution is about 50% PLGH to about 50% NMP.

10 14. A pharmaceutical kit suitable for *in situ* formation of a biodegradable implant in the body of a patient, which comprises:

A) a device containing a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of:

15 (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

B) a device containing a flowable composition of a biodegradable, biocompatible, pharmaceutically acceptable thermoplastic polymer that is insoluble
20 in aqueous or body fluid and a pharmaceutically acceptable solvent that is dispersible *in situ* in body fluid and is highly water soluble, wherein the concentrations and formulas of the polymer and the solvent in the flowable composition are effective to form an implant *in situ* when the flowable composition contacts body fluid;

25 C) wherein the devices have an outlet for the compound or the flowable composition, an ejector for expelling the compound or the flowable composition through the outlet and a hollow tube fitted to the outlet; and wherein the contents of the two devices are mixed together immediately prior to delivering the contents of the device containing the mixture into the body of the patient.

30 15. A method of forming an implant *in-situ*, in a living body, comprising the steps of:

(a) dissolving a non-reactive, water-insoluble biodegradable polymer in a biocompatible, highly water soluble organic solvent that is dispersible in body fluid *in situ* to form a flowable composition;

47.
25

(b) adding an effective amount of a compound to the flowable composition to provide a pharmaceutical composition;

(c) placing the pharmaceutical composition within the body; and

5 (d) allowing the solvent to dissipate to produce a solid or gel implant which releases the compound by diffusion, erosion or a combination of diffusion and erosion as the implant biodegrades;

wherein the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is selected from the group consisting of:

10 (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and

7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

wherein the polymer is selected from the group consisting of polylactides and copolymers thereof with glycolide; and

15 wherein the solvent is N-methyl-2-pyrrolidone (NMP).

48 2/6

COMPOSICIONES POLÍMERAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE COMPUESTOS QUE PROMUEVEN EL CRECIMIENTO ÓSEO

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a un sistema mejorado para la liberación controlada de un compuesto que promueve el crecimiento óseo y a una composición fluible para su formación. La composición fluible está compuesta de un polímero termoplástico, un compuesto que promueve el crecimiento óseo y un disolvente orgánico. La composición fluible es capaz de formar una matriz polímera sólida, microporosa, biodegradable
- 10 y/o bioerosionable. La matriz es útil como implante en pacientes (seres humanos y animales) para suministrar a los tejidos óseos un compuesto que promueve el crecimiento óseo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 Los polímeros biodegradables son útiles en muchas aplicaciones médicas, especialmente los dispositivos de suministro de fármacos. Muchos de los polímeros biodegradables utilizados son de tipo termoplástico. Típicamente, los polímeros hechos de resinas termoplásticas se licuan o reblandecen a temperaturas elevadas y se vuelen a solidificar al enfriarlos. Generalmente, este tipo de polímero se conforma
- 20 en la estructura deseada para uso como suturas, grapas quirúrgicas, varillas, implantes y similares, antes de su inserción en el cuerpo. Una vez insertados en el cuerpo, estos polímeros retienen su forma.

- Para dispositivos de suministro de fármacos, el fármaco se incorpora generalmente en la composición polímera y se le da la forma deseada fuera del cuerpo.
- 25 Luego, este implante sólido se inserta típicamente en el cuerpo de un ser humano, animal, ave o similares a través de una incisión. Alternativamente, se pueden inyectar pequeñas partículas discretas compuestas de estos polímeros en el cuerpo utilizando una jeringuilla. Sin embargo, preferiblemente, algunos de estos polímeros se puede inyectar con una jeringuilla como una composición polimérica fluible.

- 30 Las composiciones polímeras fluidas para uso como sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada y biodegradables están descritos en la bibliografía de patentes, p.ej., en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.938.763; 5.077.049; 5.324.519; 5.632.727; 5.599.552; 5.702.716; 5.487.897; 5.660.849; 5.278.201; 5.198.220; 5.447.725; 5.242.910; 5.733.950; 5.739.176; 5.945.115; 5.744.153;
- 35 5.759.563; 5.660.849 y 6.143.314.

49
H

Estas composiciones se administran al cuerpo en un estado físico fluible, típicamente mediante una jeringuilla. Una vez dentro del cuerpo, la composición se transforma en un sólido. Un tipo de composición polímera consiste en un polímero o copolímero termoplástico no reactivo, disuelto o dispersado en un disolvente orgánico.

- 5 Esta solución de polímero se coloca en el cuerpo en donde el polímero gelifica o solidifica por precipitación tras la disipación o difusión del disolvente en los tejidos corporales circundantes. También, están descritas en la bibliografía de patentes las composiciones polímeras mejoradas que forman una matriz sólida *in situ*, formando con ello un implante para liberación continua de un medicamento a lo largo de un
- 10 período deseado de tiempo.

- Un ejemplo de un producto disponible comercialmente que utiliza esta tecnología es el producto ATRIDOX™, que es producto de liberación controlada subgingival, compuesto por un sistema mixto de dos jeringuillas. La jeringuilla A contiene 450 mg del sistema de suministro ATRIGEL®, que es una formulación polímera fluible,
- 15 bioabsorbible, compuesta por 36,7% de poli(DL-láctido) (PLA) disuelto en 63,3% de N-metil-2-pirrolidona (NMP). La jeringuilla B contiene el antibiótico hidrato de doxiciclina que es equivalente a 42,5 mg de doxiciclina.

- K.P. Andriano et al., J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 53: 36-43 (2000), describen estudios *in vivo* preliminares sobre el potencial osteogénico de las
- 20 proteínas morfogenéticas óseas suministradas a partir de una matriz de polímero como una masilla absorbible. R.L. Dunn et al., Portland Bone Symposium 1999, Oregon Health Sciences University, páginas 522 a 528, estudiaron la osteoinductividad de proteínas morfogenéticas óseas suministradas a partir de una matriz como masilla absorbible.

- 25 El control óptimo de la velocidad de liberación de ciertos compuestos que promueven el crecimiento óseo, especialmente ciertas moléculas pequeñas, es una búsqueda interminable de implantes de liberación continua que incluye las composiciones fluibles, pero sin limitarse a ellas. En consecuencia, existe necesidad de una composición fluible cuya velocidad de suministro de ciertos compuestos que promueven el crecimiento óseo pueda controlarse más fácilmente, especialmente de un
- 30 compuesto que requiere liberación continua a lo largo de un período de tiempo prolongado.

COMPENDIO DE LA INVENCION

- Un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones polímeras
- 35 mejoradas en las que la velocidad de liberación de un compuesto que promueve el

50 48

crecimiento óseo está compensada con la velocidad de degradación del polímero. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones polímeras mejoradas que forman un implante *in situ* que se degrada con la suficiente rapidez para no impedir el crecimiento óseo en el sitio deseado.

5 La presente invención proporciona lo siguiente:

Una composición farmacéutica adecuada para formación *in situ* de un implante en un paciente, que comprende:

(a) un polímero o copolímero termoplástico, biodegradable y farmacéuticamente aceptable, que es insoluble en fluido acuoso o corporal;

10 (b) un disolvente orgánico biocompatible, que solubiliza al polímero termoplástico, es dispersable *in situ* en fluido corporal, es muy soluble en agua y es capaz de disiparse del sistema de polímero entrando en el fluido del tejido circundante, con lo que el polímero termoplástico forma el implante; y

(c) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada del grupo formado por:

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético;

ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; y

ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico.

De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde la composición forma un implante de liberación controlada en o cerca del sitio de administración local. También, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde la composición forma un implante de liberación controlada en o cerca del sitio de la fractura ósea, de la lesión ósea o del defecto óseo.

De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el compuesto es la sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético. También, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el compuesto es el ácido libre del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético.

De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde la cantidad del compuesto está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mgA/ml de la composición. De modo aún más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde la cantidad del compuesto es aproximadamente 5, 10 ó 50 mgA/ml de la composición.

De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos, poligl-

5 cólidos y copolímeros de los mismos. De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el copolímero tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,20 dl/g a aproximadamente 0,40 dl/g. De modo todavía más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el copolímero tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,20 dl/g.

10 De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH). De modo todavía más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde la relación de ácido láctico a ácido glicólico es aproximadamente 1 a aproximadamente 1.

15 De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH) terminalmente bloqueado con polietilenglicol (PEG). De modo todavía más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el % en peso de PEG a PLGH está entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5%.

20 De modo más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP). De modo todavía más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH) y en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP). La presente invención proporciona dicha composición en donde el porcentaje en peso de PLGH a NMP en solución está entre aproximadamente 30% y aproximadamente 60% de PLGH a entre aproximadamente 70% y aproximadamente 40% de NMP. De modo todavía más particular, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el porcentaje en peso de PLGH a NMP en solución se selecciona entre lo siguiente: aproximadamente 37% de PLGH a aproximadamente 63% de NMP; aproximadamente 45% de PLGH a aproximadamente 55% de NMP; aproximadamente 50% de PLGH a aproximadamente 50% de NMP; y aproximadamente 55% de PLGH a aproximadamente 45% de NMP. Lo más particularmente, la presente invención proporciona la composición anterior, en donde el porcentaje en peso de PLGH a NMP en solución es aproximadamente 50% de PLGH a aproximadamente 50% de NMP.

Además, la presente invención proporciona un kit farmacéutico adecuado para formación *in situ* de un implante biodegradable en el cuerpo de un paciente, que comprende:

35 A) un dispositivo que contiene un compuesto o una sal farmacéuticamente

52 53

aceptable del mismo seleccionada del grupo formado por:

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético;

ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; y

ácido 7-[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino}heptanoico; y

- 5 B) un dispositivo que contiene una composición fluible de un polímero termoplástico farmacéuticamente aceptable, biocompatible y biodegradable, que es insoluble en fluido acuoso o corporal, y un disolvente farmacéuticamente aceptable que es dispersable *in situ* en fluido corporal y es muy soluble en agua, en donde las concentraciones y fórmulas del polímero y el disolvente en la composición fluible son eficaces
- 10 para formar un implante *in situ* cuando la composición fluible entra en contacto con el fluido corporal;

- C) en donde los dispositivos tienen una salida para el compuesto o la composición fluible, un eyector para expeler el compuesto o la composición fluible a través de la salida y un tubo hueco ajustado a la salida; y en donde el contenido de los dos dispositivos se mezcla conjuntamente justo antes de suministrar el contenido del dispositivo que contiene la mezcla en el cuerpo del paciente.
- 15

De modo más particular, la presente invención proporciona el kit farmacéutico anterior, en donde las concentraciones y fórmulas de polímero y disolvente son eficaces para formar un implante de relleno espacial en el cuerpo del paciente.

- 20 De modo más particular, la presente invención proporciona el kit farmacéutico anterior, en donde el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos y copolímeros de los mismos con glicólido. De modo todavía más particular, la presente invención proporciona el kit farmacéutico anterior, en donde el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH). De modo todavía más particular, la presente invención
- 25 proporciona el kit farmacéutico anterior, en donde la relación de ácido láctico a ácido glicólico es aproximadamente 1 a aproximadamente 1.

- De modo más particular, la presente invención proporciona el kit farmacéutico anterior, en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP). De modo más particular, la presente invención proporciona el kit farmacéutico anterior, en donde el compuesto está en forma liofilizada.
- 30

También, la presente invención proporciona un método para formar un implante *in situ*, en un cuerpo vivo, que comprende las etapas de:

- (a) disolver un polímero biodegradable, insoluble en agua, no reactivo, en un disolvente orgánico muy soluble en agua y biocompatible, que es dispersable en fluido corporal *in situ* para formar una composición fluible;
- 35

53 52

(b) añadir una cantidad eficaz de un compuesto a la composición fluible para proporcionar una composición farmacéutica;

(c) insertar la composición farmacéutica dentro del cuerpo; y

(d) permitir que el disolvente se disipe para producir un implante sólido o gel
5 que libera el compuesto por difusión, erosión o una combinación de difusión y erosión a medida que se biodegrada el implante;

en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo formado por:

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético;

10 ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; y

ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico;

en donde el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos y copolímeros de los mismos con glicólico; y

en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP).

15 De modo más particular, la presente invención proporciona el método anterior, en donde el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH). De modo más particular, la presente invención proporciona el método anterior, que comprende además suministrar dicho líquido *in situ* a través de una jeringuilla. De modo más particular, la presente invención proporciona el método anterior, en donde el implante se forma en o cerca de una fractura ósea, un defecto óseo o una lesión ósea en el cuerpo.
20 También, la presente invención proporciona un implante de suministro de fármaco, biodegradable, para un cuerpo, producido de acuerdo con el método anterior.

Además, la presente invención proporciona un kit para producir un efecto terapéutico en un mamífero al que se ha prescrito la administración conjunta de los
25 ingredientes designados (1) y (2) más adelante, formando cada ingrediente una porción de dicho kit, que comprende en asociación:

(1) una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo, siendo dicho ingrediente activo ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)-fenoxi)acético; ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; o ácido 7-[[2-
30 (3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

(2) una composición fluible de un polímero termoplástico farmacéuticamente aceptable, biocompatible y biodegradable, que es insoluble en fluido acuoso o corporal, y un disolvente muy soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, que es dis-
35

54 12

persable *in situ* en fluido corporal, en donde las concentraciones y fórmulas del polímero y el disolvente en la composición son eficaces para formar un implante *in situ* cuando dicha composición entra en contacto con fluido corporal; en una segunda forma de dosificación unitaria; y

- 5 (3) instrucciones para la administración de los ingredientes (1) y (2) de manera que produzca el efecto terapéutico deseado.

De modo más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el ingrediente activo es la sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético. De modo más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el ingrediente activo es el ácido libre del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético.

10

De modo más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos, poliglicólidos y copolímeros de los mismos. De modo todavía más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos y copolímeros de los mismos con glicólido. De modo todavía más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH). De modo todavía más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde la relación de ácido láctico a ácido glicólico es aproximadamente 1 a aproximadamente 1.

15

20

De modo más particular, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP). También, la presente invención proporciona el kit anterior, en donde el compuesto está en forma liofilizada.

La presente invención se refiere a un sistema de polímero para compuestos que promueven el crecimiento óseo específico, a un método para tratamiento terapéutico utilizando dicho sistema de polímero y a un precursor de dicho sistema de polímero, que es una composición fluible.

25

La presente invención proporciona una composición fluible que proporciona liberación continua en el sitio local de inyección (p.ej., sitio de fractura ósea, sitio de defecto óseo, sitio de lesión ósea) al formar un implante sólido o gel biodegradable. De modo más particular, la presente invención proporciona una composición y un método para liberar un compuesto que promueve el crecimiento óseo en un sistema de suministro basado en un polímero biodegradable de liberación lenta, que preferiblemente es inyectable.

30

El sistema de polímero es una matriz sólida o gel, microporosa, de un políme-

35

ro termoplástico biodegradable y biocompatible, y de un compuesto que promueve el crecimiento óseo. El sistema de la presente invención proporciona un control óptimo de la velocidad y el grado de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir de la matriz. La composición fluible contiene un disolvente orgánico, un polímero termoplástico biodegradable y biocompatible y un compuesto que promueve el crecimiento óseo.

El sistema de polímero se forma aplicando la composición fluible a uno cualquiera de dos medios de gelificación: a) un fluido corporal que es interno al cuerpo, y b) un medio acuoso que es externo al cuerpo. Después de la aplicación, la composición fluible gelifica o coagula para formar el sistema de polímero. La administración de la composición fluible directamente en el cuerpo forma *in situ* el sistema de polímero. La adición externa de la composición fluible a un medio acuoso forma el sistema de polímero fuera del cuerpo. El sistema de polímero implantable sólido formado fuera del cuerpo puede después insertarse quirúrgicamente en el cuerpo. En todas las realizaciones y aplicaciones, el sistema de polímero es sustancialmente insoluble en agua, en soluciones acuosas y en fluido corporal.

El método por el que se forma el sistema de polímero es en parte responsable del desarrollo del control de velocidad y liberación. La interacción de la composición fluible con el fluido corporal *in situ* en el cuerpo para coagular o gelificar la composición en el sistema de polímero causa, al menos en parte, el perfil deseado de liberación controlada en función de la variación de los parámetros y componentes mencionados a continuación. La simple combinación de estos componentes sin pase a través de la composición fluible no desarrollará el perfil de liberación controlada de la presente invención. Cuando la composición fluible se pone en contacto con fluido corporal *in situ*, el disolvente orgánico se difunde en el medio circundante (fluidos corporales) y el polímero coagula o gelifica para formar la matriz sólida o gel (sistema de polímero). Como el fluido corporal contiene componentes lipofílicos y fluye dinámicamente alrededor de la composición fluible, la coagulación o gelificación ocurre cuando el disolvente orgánico tiene una solubilidad en agua en el intervalo que va desde muy soluble hasta insoluble.

Cuando la composición de la presente invención se inserta en el cuerpo, se retiene localmente en el sitio de la fractura, defecto o lesión. El sistema de polímero resultante puede adoptar la forma de la fractura, defecto o lesión ósea en el que se ha insertado la composición.

En lo que se refiere a los parámetros y condiciones de la presente invención,

el sistema de polímero puede controlar la liberación continua de un compuesto que promueve el crecimiento óseo *in vivo*. En particular, la velocidad y el grado de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir del sistema de polímero de la presente invención se controlan a lo largo de un estrecho intervalo de velocidades y cantidades. Este control se produce por variación de: (a) el tipo y el peso molecular del polímero, (b) la concentración del polímero, (c) la concentración del compuesto que promueve el crecimiento óseo, y (d) la forma del compuesto que promueve el crecimiento óseo. Preferiblemente, la velocidad y extensión de la liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir del sistema de polímero de acuerdo con la presente invención se puede controlar variando: (1) el tipo y el peso molecular del polímero o polímeros y/o (2) la concentración del polímero.

De modo más preferible, el control se produce variando el peso molecular del polímero. En realizaciones preferidas, la velocidad de liberación aumenta a medida que disminuye el peso molecular del polímero.

El método de la presente invención se basa en el efecto terapéutico de la liberación controlada *in situ* del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir del sistema de polímero. La implantación de la composición fluible ocurre en o cerca del sitio de la fractura ósea, del defecto óseo o de la lesión ósea en el cuerpo de un paciente que necesita tratamiento terapéutico. Por ejemplo, se puede implantar en la fractura ósea de modo que se adapte y conforme a la forma de la fractura. Preferiblemente, se implanta en el tejido blando, tal como músculo o grasa, en o cerca del sitio de la fractura, del defecto o de la lesión ósea. La composición se puede administrar al sitio del implante por cualquier método adecuado para aplicar una composición fluible, por ejemplo, por medio de una jeringuilla, una aguja, una cánula o un catéter. El sistema de polímero previamente formado como implante puede insertarse por técnicas quirúrgicas conocidas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema de polímero para el suministro controlado de un compuesto que promueve el crecimiento óseo, a una composición fluible para producir dicho sistema, y a un método para uso de dicho sistema en tratamiento terapéutico. El sistema de polímero de la presente invención es ventajoso porque puede manipularse para controlar la cantidad liberada de compuesto que promueve el crecimiento óseo y la velocidad a la que se libera *in vivo*.

La presente invención proporciona una composición inyectable, fluible, que

5X 55

proporciona liberación continua en el sitio local de la inyección (p.ej., el sitio de la fractura ósea, el sitio del defecto óseo o el sitio de la lesión ósea) mediante formación de un depósito, una matriz o un implante sólido o gel biodegradable.

5 De modo más particular, la presente invención proporciona una composición y un método para suministrar un compuesto que promueve el crecimiento óseo en un sistema de suministro basado en un polímero biodegradable de liberación lenta.

El sistema de suministro basado en el polímero contiene un compuesto que promueve el crecimiento óseo disuelto o dispersado en una solución o dispersión de polímero termoplástico y biodegradable en un disolvente orgánico. Tras la inyección de la composición fluible, el disolvente orgánico se difunde alejándose del sitio de inyección, lo que hace que el polímero precipite o gelifique; siendo atrapado por ello el compuesto en un depósito de liberación continua. El compuesto seguidamente es liberado por difusión y erosión de la matriz polímera. La matriz polímera se erosiona lentamente por hidrólisis y finalmente desaparece del sitio de administración. El peso molecular y la concentración del polímero pueden controlar la liberación *in vivo* del compuesto así como la velocidad de degradación de la matriz.

El sistema de suministro basado en polímero de la presente invención proporciona liberación continua de un compuesto que promueve el crecimiento óseo *in vivo* durante un período continuado de tiempo con ráfagas mínimas o reducidas que es eficaz para promover el crecimiento óseo en un paciente que lo necesita. Una ráfaga grande del compuesto daría como resultado una mala tolerancia local debido a los efectos locales del compuesto (p.ej., irritación) y minimizaría la cantidad de compuesto disponible para eficacia. Las ventajas de las composiciones de la presente invención son que minimizan o reducen la ráfaga inicial pero siguen suministrando compuesto en niveles eficaces durante un período continuado de tiempo tras una sola inyección local.

El sistema de polímero se prepara poniendo en contacto la composición fluible con un medio de gelificación para coagular o gelificar la composición en una matriz polímera, microporosa, sólida, o una matriz polímera gel. La composición fluible contiene un polímero o copolímero termoplástico en combinación con un disolvente adecuado. Los polímeros o copolímeros, que forman el cuerpo de la matriz, son sustancialmente insolubles, preferiblemente esencialmente completamente insolubles, en agua y fluidos corporales. La insolubilidad del cuerpo de la matriz permite que funcione como un solo sitio para la liberación controlada del compuesto que promueve el crecimiento óseo. Los polímeros o copolímeros también son biocompatibles y biodegrada-

50 46

bles y/o bioerosionables dentro del cuerpo de un animal, p.ej., un mamífero. La biodegradación permite al paciente metabolizar la matriz polímera de modo que pueda ser excretada por el paciente sin necesidad de una intervención quirúrgica adicional para retirarla. Como la composición fluible y el sistema de polímero son biocompatibles, el proceso de inserción y la presencia del sistema de polímero dentro del cuerpo no causa irritación o necrosis sustancial en el tejido en el lugar del implante. La composición de la presente invención se administra como composición fluible directamente en los tejidos corporales, p.ej., tejido blando en o cerca del sitio del defecto óseo o de la fractura ósea, en donde un implante del sistema de polímero se forma *in situ*.

10 El término "paciente" significa un animal, tal como un ser humano, un animal de compañía, tal como un perro, gato y caballo, o un animal de ganado, tal como ganado vacuno, porcino y ovino. Los pacientes particularmente preferidos son mamíferos, incluidos tanto machos como hembras, y siendo todavía más preferidos los seres humanos.

15 Los compuestos que promueven el crecimiento óseo de la presente invención son los siguientes:

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, incluido su ácido libre y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal sódica. Este compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar de acuerdo con las metodologías de síntesis descritas en la Solicitud de Patente internacional publicada WO 99/19300, que se incorporan aquí como referencia.

20 ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables. Este compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar de acuerdo con las metodologías de síntesis descritas en la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 98/28264, que se incorporan aquí como referencia.

25 ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables. Este compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar de acuerdo con las metodologías de síntesis descritas en la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 98/28264, que se incorporan aquí como referencia.

Los tres compuestos anteriores son capaces de promover el crecimiento y la supervivencia de las células y los tejidos óseos, o de aumentar la actividad de funcionamiento de las células y los tejidos óseos y de la médula ósea y similares.

35 Los polímeros termoplásticos adecuados para la incorporación en la matriz

sólida del sistema de polímero de liberación controlada son sólidos, farmacéuticamente compatibles y biodegradables por acción celular y/o por acción de los fluidos corporales. Ejemplos de polímeros termoplásticos apropiados incluyen poliésteres de dioles y ácidos dicarboxílicos o de ácidos hidroxycarboxílicos, tales como poliláctidos, poliglicólidos y copolímeros de los mismos. Más preferiblemente, el polímero es el copolímero poli(ácido láctico-co-glicólico) (abreviado PLGH), que al hidrolizarse, produce ácido láctico y glicólico. Las ráfagas de liberación de este copolímero pueden minimizarse más aún por adición de polietilenglicol (PEG) para formar el PLGH terminalmente bloqueado con PEG.

Los materiales preferidos para uso en la presente invención son los poliláctidos, poliglicólidos y copolímeros de los mismos. Estos polímeros se pueden utilizar ventajosamente en el sistema de polímero en parte debido a que presentan una excelente biocompatibilidad. Si acaso producen una escasa irritación, inflamación, necrosis o toxicidad en el tejido. En presencia de agua, estos polímeros producen ácido láctico y glicólico, respectivamente, que son fácilmente metabolizados por el cuerpo. Los poliláctidos también pueden incorporar monómero glicólico para intensificar la degradación del polímero resultante. Estos polímeros también se pueden utilizar ventajosamente en el sistema de polímero de la presente invención ya que controlan eficazmente la velocidad de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir del sistema de polímero y porque dan como resultado la retención local del compuesto que promueve el crecimiento óseo en el sitio de la fractura, defecto o lesión ósea. Estos polímeros también se prefieren porque se degradan con la suficiente rapidez en el sitio de la fractura ósea de modo que no impiden el crecimiento óseo en el sitio de la fractura, el defecto o la lesión ósea.

La solubilidad o miscibilidad de un polímero termoplástico en el disolvente orgánico de la composición variará de acuerdo con factores tales como la cristalinidad, hidrofilia, capacidad para unirse a hidrógeno y peso molecular del polímero. En consecuencia, el peso molecular y la concentración del polímero en el disolvente se ajustan para conseguir la miscibilidad deseada, así como una velocidad de liberación deseada para el compuesto que promueve el crecimiento óseo que se ha incorporado.

De acuerdo con la práctica de la invención, la composición fluida de polímero termoplástico, disolvente y el compuesto que promueve el crecimiento óseo es una sustancia fluida estable. En la presente invención, preferiblemente se obtiene como resultado una solución homogénea del compuesto que promueve el crecimiento óseo en un disolvente orgánico. El polímero termoplástico es sustancialmente soluble en el

60 50

disolvente orgánico. Tras la inserción de la composición fluible en el cuerpo, el disolvente se disipará y el polímero solidificará o gelificará para formar un sistema de polímero que tiene el compuesto que promueve el crecimiento óseo dentro de una matriz polimera sólida o gel.

5 Sin pretender limitar la presente invención a un mecanismo específico de acción, se ha descubierto que el peso molecular del polímero utilizado en la presente invención afecta de forma diferenciada a la velocidad de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo y a la velocidad de degradación del polímero dentro del sitio de la fractura, del defecto o de la lesión ósea siempre que se haya utilizado la
10 composición fluible como intermedio.

Para ciertos polímeros preferidos que se utilizan en la presente invención, el peso molecular del polímero o copolímero se ajusta para que esté dentro de un intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 de viscosidad inherente (V.I. en decilitros/g) para una liberación continua eficaz del compuesto que promueve el crecimiento óseo. La velocidad típica de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo que se ha incorporado ocurre a una V.I. de aproximadamente 0,2 (peso molecular de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 16.000) o aproximadamente 0,3 (peso molecular de aproximadamente 23.000 a aproximadamente 45.000), pero puede variar dependiendo de los componentes particulares de la composición. Para la
15 mayoría de los sistemas, se prefiere ajustar el peso molecular del polímero a una V.I. de aproximadamente 0,2 para una liberación continua eficaz del compuesto que promueve el crecimiento óseo. La unidad de medida del peso molecular es dalton.
20

Para un sistema de poli(DL-láctido) o polímero láctido-co-glicólico, el intervalo de peso molecular deseado es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 de V.I., siendo la más preferida una V.I. de aproximadamente 0,2. El peso molecular de un polímero puede ser modificado por cualquiera de diversos métodos. La elección del método está determinada típicamente por el tipo de composición de polímero. Los polímeros preferidos para uso en la presente invención están disponibles comercialmente.
25

30 Los polímeros termoplásticos altamente preferidos para uso en la presente invención son los siguientes: copolímero PLGH con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico y con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,2 dl/g (disponible comercialmente por Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 502 H) (peso molecular aproximadamente 12.000); copolímero PLGH con una relación 1:1 de
35 ácido láctico y glicólico y con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g

615

(disponible comercialmente por Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 503 H) (peso molecular aproximadamente 37.000); copolímero PLGH con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,4 dl/g (disponible comercialmente por Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 504 H) (peso molecular aproximadamente 47.000); y copolímero PLGH terminalmente bloqueado con polietilenglicol (PEG) con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,79 dl/g (disponible comercialmente por Boehringer Ingelheim como PLG-PEG) (peso molecular aproximadamente 52.000).

10 Eligiendo apropiadamente el peso molecular y la viscosidad del polímero, la velocidad y el grado de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo de la presente invención a partir del sistema de polímero puede modificarse para que sea desde muy rápida a muy lenta. Por ejemplo, de acuerdo con la presente invención, la velocidad de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo, sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonyl)amino)metil)fenoxi)acético, puede disminuirse para producir la liberación sustancialmente completa del compuesto en el margen de aproximadamente siete días. Con el uso de una viscosidad mayor de polímero de acuerdo con la presente invención, el período de tiempo puede incrementarse hasta aproximadamente catorce días. La velocidad de liberación deseada del compuesto que promueve el crecimiento óseo dependerá de diversos factores tales como la especie de animal que se está tratando, así como la condición específica que se está tratando.

25 La concentración del polímero en el sistema también puede modificarse para ajustar la velocidad de liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo que se ha incorporado. Se ha descubierto que cuanto más diluida sea la concentración de polímero, más fácilmente se liberará el compuesto que promueve el crecimiento óseo. Este efecto se puede utilizar en combinación con otros métodos para controlar de forma más eficaz la liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo que se ha incorporado, según se desee. Por ejemplo, ajustando la concentración del polímero y del compuesto que promueve el crecimiento óseo, si se desea, se puede obtener un amplio intervalo de velocidades de liberación.

35 Los disolventes utilizados en las composiciones termoplásticas de la presente invención son preferiblemente farmacéuticamente aceptables y biocompatibles, y se disiparán dentro del fluido corporal *in situ* de manera que puedan clasificarse por tener una solubilidad en agua en el intervalo que va desde muy soluble hasta insoluble. Pre-

62 80

feriblemente, producirán una irritación o necrosis tisular si acaso relativamente leve en el sitio de inyección e implantación. Preferiblemente, el disolvente puede tener al menos un grado mínimo de solubilidad en agua. Cuando el disolvente orgánico es insoluble en agua o es mínimamente soluble en agua, el disolvente se dispersará lentamente a partir de la composición polímera fluible. El resultado será un implante que durante el curso de su vida puede contener una cantidad variable de disolvente residual. De modo especialmente preferible, el disolvente orgánico tiene un grado de moderado a alto de solubilidad en agua, así que se dispersará fácilmente a partir de la composición polímera en los fluidos corporales. Lo más preferiblemente, el disolvente se dispersa rápidamente a partir de la composición polímera de modo que forma rápidamente un implante sólido. Simultáneamente con la dispersión de disolvente, el polímero termoplástico coagula o gelifica en el sistema de polímero sólido. Preferiblemente; a medida que coagula el polímero termoplástico, la dispersión de disolvente origina la formación de poros dentro del sistema de polímero. Como resultado, la composición fluible que contiene el polímero termoplástico, el disolvente y el compuesto que promueve el crecimiento óseo formará un sistema de polímero sólido poroso. También, cuando el disolvente es ligeramente soluble en agua o insoluble en agua, la dispersión del disolvente puede dar como resultado la formación de un implante poroso sólido, o si queda algo de disolvente con el implante, el resultado puede ser la formación de un implante de gel con pocos poros o ninguno.

Los disolventes adecuados incluyen los compuestos orgánicos líquidos que cumplen los criterios anteriores. El disolvente preferido para uso en la presente invención es N-metil-2-pirrolidona (NMP) debido, al menos en parte, a su capacidad solvante y su biocompatibilidad.

Los disolventes para las composiciones fluibles polímeras termoplásticas de la presente invención se eligen por su compatibilidad y solubilidad apropiada del polímero y el disolvente. Los polímeros termoplásticos de bajo peso molecular normalmente se disolverán más fácilmente en los disolventes que los polímeros de alto peso molecular. Como resultado, la concentración de un polímero termoplástico disuelto en diversos disolventes difiere dependiendo del tipo de polímero y su peso molecular. A la inversa, los polímeros termoplásticos de peso molecular más elevado tenderán a coagular, gelificar o solidificar más rápidamente que los polímeros termoplásticos de peso molecular muy bajo. Por otro lado, los polímeros de peso molecular más elevado tienden a dar viscosidades en solución más altas que los materiales de peso molecular bajo. Así pues, se controla el peso molecular y la concentración de polímero en el di-

solvente para rentabilizar la eficiencia de la inyección además de la velocidad de liberación.

Tras la formación del sistema de polímero a partir de la composición fluible, el compuesto que promueve el crecimiento óseo llega a incorporarse en la matriz polímera. Después de la inserción de la composición fluible para formar *in situ* el sistema de polímero, el compuesto que promueve el crecimiento óseo será liberado desde la matriz hacia los tejidos o fluidos adyacentes por mecanismos de degradación del polímero y difusión. La manipulación de estos mecanismos también puede influir en la liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo en las proximidades a una velocidad controlada. Por ejemplo, la matriz polímera puede formularse para que se degrade una vez que se haya liberado de la matriz una cantidad eficaz y/o sustancial de compuesto que promueve el crecimiento óseo. Así pues, la liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir de la matriz puede variar, por ejemplo, por la solubilidad del compuesto que promueve el crecimiento óseo en agua, por la distribución del compuesto que promueve el crecimiento óseo dentro de la matriz, o por el tamaño, la forma, la porosidad, la solubilidad y la biodegradabilidad de la matriz polímera, entre otros factores. La liberación del compuesto que promueve el crecimiento óseo a partir de la matriz se controla en relación con su velocidad inherente modificando el peso molecular del polímero para proporcionar la duración y la velocidad de liberación deseadas.

El sistema de polímero se formula para que contenga un compuesto que promueve el crecimiento óseo en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto biológico, fisiológico y/o terapéutico deseado. De modo más particular, el sistema de polímero de la presente invención se formula para que contenga un compuesto que promueve el crecimiento óseo en una cantidad eficaz para promover el crecimiento y la supervivencia de las células y los tejidos óseos y/o aumentar la actividad de funcionamiento de las células y tejidos óseos y de la médula ósea y similares.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto que promueve el crecimiento óseo que se ha incorporado en la composición polimérica de la presente invención depende de diversos factores, tales como el perfil deseado de liberación, la concentración de compuesto que promueve el crecimiento óseo requerido para lograr el efecto biológico deseado y el período de tiempo a lo largo del cual el compuesto que promueve el crecimiento óseo necesita ser liberado para el tratamiento deseado. Por último, esta cantidad es determinada por el médico o el veterinario que atiende al paciente humano o animal, respectivamente, que aplicará su experiencia y sus conoci-

64 82

mientos a la hora de prescribir la clase y cantidad apropiada de compuesto que promueve el crecimiento óseo para proporcionar terapia al paciente. Generalmente, no hay un límite superior crítico a la cantidad de compuesto que promueve el crecimiento óseo incorporada en la solución de polímero. La única limitación es una limitación física para que la aplicación resulte ventajosa, es decir el compuesto que promueve el crecimiento óseo no estará presente a una concentración tan alta que la viscosidad de la solución o de la dispersión sea demasiado alta para su inyección. El límite inferior del compuesto que promueve el crecimiento óseo incorporado en el sistema de polímero depende típicamente sólo de la actividad del compuesto que promueve el crecimiento óseo y del período de tiempo deseado para el tratamiento.

Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz del tratamiento para promover el crecimiento óseo de los compuestos que promueven el crecimiento óseo de la presente invención varía en el intervalo entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg/día, siendo una cantidad especialmente preferida una comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día.

La administración de la composición fluible de la presente invención en último caso será determinada por los conocimientos y el protocolo de los profesionales de la salud que cuidan del paciente, tal como el médico, o si es apropiado, un veterinario. La elección de la composición particular dependerá de la condición que va a tratarse, elección que será hecha por el profesional al servicio de la salud que atiende al paciente. Por ejemplo, con tejido duro como el hueso, el polímero biodegradable que contiene el compuesto que promueve el crecimiento óseo sustenta el crecimiento de nuevas células óseas. Finalmente estas nuevas células óseas reemplazarán al polímero que se degrada.

Por ejemplo, una forma de dosificación preferida del compuesto que promueve el crecimiento óseo, el ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)-fenoxi)acético, es un liofilizado de la sal sódica que se reconstituye con una solución de PLGH en NMP antes de la administración. La forma de dosificación, que consiste en compuesto liofilizado en una jeringuilla (jeringuilla A) y una solución de PLGH en NMP en una segunda jeringuilla (jeringuilla B) es conocida como sistema de reconstitución A/B. El contenido de ambas jeringuillas se mezcla conjuntamente justo antes de el suministro de la dosis en o cerca del sitio de fractura. Después de la reconstitución, el contenido se transfiere a una jeringuilla de dosificación graduada para su suministro. Las formas de dosificación administradas serán una solución y darán como resultado la dispersión del compuesto con PLGH en NMP a las actividades deseadas de, por

ejemplo, 5 y 50 mgA/ml (mgA/ml se refiere al equivalente de ácido libre en la forma de sal sódica del compuesto). La forma de dosificación es una inyección de liberación continua parenteral (p.ej., subcutánea, intramuscular o intramedular) para la administración local. Este compuesto en una matriz polímera de liberación lenta (inyección depósito) está destinado a la administración en o cerca de un sitio de fractura o defecto o lesión ósea, y no está prevista para la administración intravenosa. Para proporcionar un período adecuado de estabilidad durante su vida útil a la forma de dosificación, se puede utilizar un sistema de dos jeringuillas (A/B), como el que se ha acaba de describir, preferiblemente con la forma de sal sódica del compuesto. Una formulación de una sola fase, preferiblemente con la forma de ácido libre del compuesto, es una formulación alternativa preferida. En base a la estabilidad del compuesto y del polímero, puede preferirse la filtración estéril del compuesto y la irradiación de la solución de polímero para fabricar un producto estéril estable. En una realización, la forma de dosificación puede fabricarse y almacenarse en bolsas de aluminio separadas que contienen jeringuillas rellenas con la forma liofilizada del compuesto en una bolsa y la solución de polímero en otra. Los envases de suministro y los sistemas y métodos para la liofilización de los compuestos que promueven el crecimiento óseo de la presente invención con vistas a preparar composiciones farmacéuticas y kits están descritos en la Solicitud de Patente Internacional publicada WO 01/73363, publicada el 4 de Octubre de 2001, que se incorpora aquí como referencia.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se exponen como representación de la presente invención. Estos Ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención ya que a la vista de la presente descripción y de las reivindicaciones anejas serán evidentes éstas y otras realizaciones equivalentes.

EJEMPLO A

Para obtener la forma de dosificación a actividades de 5 y 50 mgA/ml, se utilizaron las siguientes combinaciones A) y B) de jeringuilla de compuesto liofilizado y jeringuilla de polímero, respectivamente:

A) 5 mgA/ml (tras la reconstitución) de formulación de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético:

La jeringuilla A de fármaco contenía 4 mg/A de la sal sódica liofilizada en una jeringuilla macho de 1,25 ml sin graduaciones; y

66 

La jeringuilla B de vehículo contenía 0,8 ml de solución de 50% de RG502H/50% de NMP en una jeringuilla hembra de 1,25 ml sin graduaciones.

B) 50 mgA/ml (tras la reconstitución) de formulación de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético:

5 La jeringuilla A de fármaco contenía 40 mg/A de la sal sódica liofilizada en una jeringuilla B-D macho (gruesa) de 1,25 ml sin graduaciones; y

La jeringuilla B de vehículo contenía 0,8 ml de solución de 50% de RG502H/50% de NMP en una jeringuilla hembra (fina) de 1,25 ml sin graduaciones.

10 MgA se refiere al equivalente en ácido libre de la forma de sal sódica del compuesto.

Los porcentajes utilizados en estos Ejemplos se basan en el peso de los ingredientes indicados;

RG502H es un copolímero PLGH con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico con viscosidad inherente de 0,2 dl/g, que está disponible comercialmente, por ejemplo por Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 502 H.

EJEMPLO 1

50% de RG502H/50% de NMP con 5 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, A/B mixto (solución de polímero esterilizada en autoclave, compuesto liofilizado).

EJEMPLO 2

50% de RG502H/50% de NMP con 10 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, A/B mixto (solución de polímero irradiada, compuesto liofilizado).

EJEMPLO 3

50% de RG502H/50% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, A/B mixto (solución de polímero irradiada, compuesto liofilizado).

EJEMPLO 4

47% de RG502H/3% de PLG-PEG/50% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, en una fase.

62 18

EJEMPLO 5

47% de RG503H/3% de PLG-PEG/50% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, en una fase.

EJEMPLO 6

45% de RG504H/55% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, en una fase.

EJEMPLO 7

37% de RG503H/63% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, A/B mixto (solución de polímero esterilizada en autoclave, compuesto liofilizado).

EJEMPLO 8

37% de RG503H/63% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, A/B mixto (solución de polímero irradiada, compuesto liofilizado).

EJEMPLO 9

50% de RG502H/50% de NMP con 5 mgA/ml de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, en una fase.

25 Evaluación de los compuestos de ensayo en formulaciones de liberación controlada

I. Modelo de fractura transversal femoral en ratas

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos de 3 a 4 meses de edad. Los animales se anestesiaron con quetamina y xilazina a dosis de 100 y 10 mg/kg, respectivamente. Se afeitó y limpió la extremidad posterior derecha de cada rata. Se hizo una incisión de 1 cm justo lateral a la rótula y se expuso el cóndilo femoral. Se introdujo un alambre de Kirschner (0,045" de diámetro) en el canal intramedular a través de la porción intercondilar para servir de estabilización interna. La incisión en el músculo se cerró con Vicryl® y la incisión en la piel se cerró con grapas de acero inoxidable. Se

68 66

fracturó la diáfisis media del fémur atravesado con el alambre por medio de un dispositivo de flexión en tres puntos accionado por la caída de un peso. Se dejó que las ratas aguantaran su propio peso y no se les restringió su actividad después de despertarse de la anestesia. Los agentes de ensayo se administraron durante varios días después de la intervención quirúrgica por inyección percutánea en el sitio de la fractura. Los animales fueron sacrificados varios días después del tratamiento y se recogieron los fémures para su análisis. La curación de la fractura fue evaluada utilizando radiografía, histomorfometría y ensayo biomecánico (Véase, p.ej., F. Bonnarens y T.A. Einhorn, "Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone", Journal of Orthopaedic Research 2:97-101 (1984)).

II. Protocolo de estudio y resultados en el modelo de fractura femoral de rata

Ratas Sprague-Dawley machos de 3 a 4 semanas de edad se sometieron a fractura femoral derecha. Las ratas del grupo de control se inyectaron con vehículo respectivo. Las ratas del grupo de tratamiento recibieron una sola dosis de compuesto de ensayo en una formulación de liberación controlada de la presente invención por inyección percutánea en el sitio de la fractura inmediatamente después de la intervención quirúrgica. La concentración de fármaco fue 50 mg/ml, el volumen de inyección fue 300 µl y la dosis total fue 15 mg/rata. Los animales fueron sacrificados el día 21 y se recogieron los fémures para las estimaciones radiográficas. Los fémures tratados con el compuesto de ensayo tenían callos más grandes y densos que los tratados con vehículo a juzgar por la radiografía. Los datos indicaron que el compuesto de ensayo estimulaba la formación de callos y pueden ser eficaces en la mejora de la curación de la fractura.

A continuación se dan algunos ejemplos de formulaciones polímeras, que dieron resultados positivos en el modelo de fractura femoral de rata:

50% de RG502H/50% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, A/B mixto (solución de polímero irradiada, compuesto liofilizado);

47% de RG502H/3% de PLG-PEG/50% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, en una fase;

47% de RG503H/3% de PLG-PEG/50% de NMP con 50 mgA/ml de sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, en una fase.

69 64

MgA se refiere al equivalente en ácido libre de la forma de sal sódica del compuesto;

RG502H es un copolímero PLGH con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de 0,2 dl/g, que está disponible comercialmente, por ejemplo por Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 502 H;

RG503H es un copolímero PLGH con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de 0,3 dl/g, que está disponible comercialmente, por ejemplo por Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 503 H.

10 III. Modelo de Inyección perióstica en ratas

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos de 3 semanas de edad. Las ratas se anestesiaron por inhalación de isoflurano (2-3 minutos) en una cámara de conducción situada en una vitrina. Se afeló y limpió la extremidad posterior derecha de cada rata. Para la inyección local, se utilizó una aguja de calibre 25 con una jeringuilla Hamilton precargada con solución de ensayo. La solución se inyectó en el subperiostio de la región diafisica media anterior del fémur en un volumen de 5 a 10 µl durante varios días. El día 15, las ratas se sacrificaron y se recogieron los fémures para su análisis (Véase, p.ej., M.E. Joyce, A.B. Roberts, M.B. Sporn y M. Bolander, "Transforming growth factor-β and the Initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur", The Journal of Cell Biology 110:2195-2207 (1990)).

IV. Protocolo de estudio y resultados en el modelo de Inyección perióstica en ratas

El día uno, los fémures derechos de ratas Sprague-Dawley machos recibieron una sola inyección de vehículo o compuesto de ensayo en una formulación polimérica. El compuesto de ensayo era la sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético. El día 15, todas las ratas se sacrificaron y se recogieron los fémures derechos para su análisis. Se evaluó la inducción de hueso perióstico por medio de radiografía y absorbiometría de rayos X de energía doble (DEXA). La radiografía indicó la formación de nuevo hueso localizada en el aspecto anterior de los fémures derechos tratados con el compuesto de ensayo. El contenido mineral del hueso (BMC) de la región inyectada del fémur (área entre el trocánter menor y el eje medio del fémur) estimada por DEXA fue significativamente más alta en las ratas tratadas con el compuesto de ensayo que en las ratas tratadas con vehículo (véanse algunos ejemplos de estas formulaciones enumeradas en la Tabla A siguiente):

70 68

TABLA A

Formulación	Carga de fármaco (mgA/ml)	Eficacia de rayos X (positiva/total)	BMC (% de incremento frente a Veh)
47% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H) + 3% de PLG-PEG (IV = 0,79 dl/g)/50% de NMP	0	0/10	
37% de PLGH (Calidad RG503H)/63% de NMP	0	0/10	
47% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H) + 3% de PLG-PEG (IV = 0,79 dl/g)/50% de NMP	50	9/10	+21
47% de PLGH 50:50 (Calidad RG503H) + 3% de PLG-PEG (IV = 0,79 dl/g)/50% de NMP	50	9/10	+23
45% de PLGH 50:50 (Calidad RG504H)/55% de NMP	50	10/10	+19
45% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H)/5% de PLG-PEG/50% de NMP	50	8/9	+26
50% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H)/50% de NMP	50	5/9	+19
37% de PLGH 50:50 (Calidad RG503H)/63% de NMP	50	7/9	+15
45% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H)/5% de PLG-PEG/50% de NMP	5	9/10	+18
47% de PLGH (Calidad RG503H) + 3% de PLG-PEG/50% de NMP	5	6/8	+18

Eficacia del compuesto de ensayo en una formulación matriz de liberación lenta en perros.

5

Modelo de defecto segmentario

Se utilizó el modelo de defecto segmentario cubital para ensayar la eficacia de una sola dosis del compuesto de ensayo (que fue la sal sódica de ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético) en una formulación de PLGH (50% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H)/50% de NMP). El protocolo se modificó como sigue: una vez sometidos los animales a anestesia general, se preparó el tercio anterior para la intervención quirúrgica y se cubrió con paños estériles. Se hizo una incisión lateral de aproximadamente 10 cm de longitud y se expuso el cúbito extraperiósticamente. El periostio se cortó y desplazó hacia las partes proximal y distal de la incisión.

10 Después, se hizo un defecto segmentario de 1,5 cm en la parte central del cúbito utilizando una sierra pendular. Se dejaron intactos el radio y la membrana interósea restante. El sitio del defecto se irrigó con solución salina para retirar el residuo de hueso. Después el sitio se llenó con compuesto de ensayo en una formulación de matriz de liberación lenta, como se ha descrito anteriormente. Los perros se dividieron en los

21 6/1

siguientes grupos.

Tabla 1.

Grupos	Tratamiento
A	1 ml de vehículo
B	50 mg de compuesto de ensayo (1 ml de una formulación de 50 mg/ml)
C	10 mg de compuesto de ensayo (1 ml de una formulación de 10 mg/ml)
D	10 mg de compuesto de ensayo (0,2 ml de una formulación de 50 mg/ml)

5 Se sacaron radiografías de las extremidades anteriores justo después de la intervención quirúrgica y cada dos semanas en lo sucesivo hasta que terminó el estudio. Las radiografías se puntuaron en una escala de 0 a 6 (Tabla 2).

Tabla 2. (Escala de puntuación radiográfica)

Puntuación 0	No se observa ningún cambio en la apariencia postoperatoria inmediata
Puntuación 1	Trazas de material radiodenso en los defectos
Puntuación 2	Radiodensidad de floculación con manchas de calcificación y sin puentes entre defectos
Puntuación 3	Defectos puenteados al menos en un punto con material de radiodensidad no uniforme
Puntuación 4	Defecto puenteados en lados medial y lateral con material de radiodensidad uniforme, los extremos cortados de la corteza permanecen visibles
Puntuación 5	Igual que 3, al menos una de cuatro cortezas oscurecida por hueso nuevo
Puntuación 6	Defecto puenteados por hueso nuevo uniforme, no se observan extremos cortados de corteza

10

Se observó que una sola aplicación del compuesto de ensayo en una formulación de matriz de liberación lenta inducía completamente el repunteo completo en perros presentes en los grupos B, C y D. El hueso recién formado fue remodelado en la misma forma y tamaño que el hueso contralateral en la semana 24. Incluso después de 24 semanas, el cúbito tratado con vehículo no mostró ninguna curación como se vio por radiografía.

15

Se obtuvieron resultados similares cuando los perros se trataron con 10 mg de la formulación de 50 mg/ml (0,2 ml de volumen final) del compuesto de ensayo o con 1 ml de la formulación de 10 mg/ml (grupos C y D). Globalmente, entre el 70 y el 75% de los animales tratados curaron completamente frente a ninguno de los controles tratados con vehículo (Tabla 3).

20

7270

Tabla 3. Resultados del modelo de defecto segmentario en perros

Grupos	Escala radiográfica	Repunteo completo/número de perros
A	Curación muy deficiente. Escala radiográfica entre 0 y 1	0/8
B	Escala radiográfica entre 5 y 6 para dos perros. Los otros dos estaban entre 1 y 2	2/4
C	Escala de 5 a 6 para 9 perros. Escala de 1 a 2 para un perro. Dos perros no respondieron	9/12
D	Escala de 5 a 6. Un perro no respondió	¾

Cuando el compuesto de ensayo (50 mg/ml) se ensayó en el modelo anterior en una formulación que contenía 50% de PLGH 50:50 (Calidad RG503H)/50% de NMP, no actuaba bien. Se consiguió unión en algunos perros, sin embargo ésta venía retrasada en comparación con los perros tratados con la formulación que contenía la Calidad RG502H de PLGH.

Modelo de osteotomía tibial canina

La curación normal de una fractura habitualmente representa un proceso de curación biológicamente óptimo, ya que un resultado que detecte una aceleración de la curación en modelos preclínicos que curan rápidamente es tan difícil como arriesgado. El compuesto de ensayo (que fue la sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonyl)amino)metil)fenoxi)acético) en una formulación de PLGH (50% de PLGH 50:50 (Calidad RG502H)/50% de NMP) se estudió para determinar su efecto sobre la aceleración de la curación en un modelo de osteotomía canina de curación rápida. La mejora de la curación en este modelo sustenta aplicaciones potenciales del compuesto de ensayo para curar fracturas normales en seres humanos ya que los seres humanos tienden a presentar una curación más lenta de las fracturas.

Para el estudio se utilizaron perros machos sabuesos de 12 ± 3 kg, de 14 meses de edad. Los perros se dividieron en cuatro grupos de tres a cuatro animales cada uno.

22/18

Tabla 4.

Grupos	Tratamiento
A	Sin tratamiento
B	0,5 ml de vehículo
C	5 mg de compuesto de ensayo (0,5 ml de formulación de 10 mg/ml)
D	25 mg de compuesto de ensayo (0,5 ml de formulación de 50 mg/ml)

5 Estando los animales bajo anestesia general, se preparó el tercio trasero para la intervención quirúrgica y se cubrió con paños estériles. Se hizo una incisión lateral de aproximadamente 4 cm de longitud. Se hizo una osteotomía quirúrgica en la parte distal de la tibia del perro utilizando una sierra Gigli. El defecto se estabilizó utilizando una placa AO. El peroné y la membrana interósea restante se dejaron intactos y el sitio del defecto se irrigó con solución salina para separar el desecho de hueso. Después el sitio se llenó con vehículo como se ha descrito anteriormente. Tras la intervención quirúrgica, se dejó que los animales recuperaran su actividad soportando su propio peso, y se les dejó agua y comida libremente. Las radiografías de las extremidades posteriores fueron obtenidas inmediatamente después de la intervención quirúrgica y cada dos semanas después de ella hasta la terminación del estudio. Las radiografías se puntuaron en una escala de 0 a 6.

15

Tabla 5. Resultados del estudio de osteotomía tibial de perro

Grupos	Puntuación radiográfica	Repunteo/número de perros
A	Entre 2 y 3	0/3
B	Entre 2 y 3	0/3
C	Entre 4 y 5	4/4
D	Entre 4 y 5	3/4

20 Ninguno de los cuatro perros repunteó el área del defecto dentro del marco de tiempo de 8 semanas en los grupos A y B. Este momento fue el elegido para la terminación del estudio con objeto de tener diferencias entre los grupos tratados de animales. Cuatro de los cuatro animales presentaron un repunteo significativo dentro del período de tiempo de 8 semanas en el grupo C. En el grupo D, un animal no respondió, sin embargo, los otros tres presentaron una curación significativa (Tabla 5).

27 72

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para formación *in situ* de un implante en un paciente, que comprende:

5 (a) un polímero o copolímero termoplástico, biodegradable y farmacéuticamente aceptable, que es insoluble en fluido acuoso o corporal;

(b) un disolvente orgánico biocompatible, que solubiliza al polímero termoplástico, es dispersable *in situ* en fluido corporal, es muy soluble en agua y es capaz de disiparse del sistema de polímero en fluido de tejido circundante, con lo que el polímero termoplástico forma el implante; y

10 (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionada del grupo formado por:

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético;

ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; y

15 ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto es la sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético o el ácido libre del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético.

20 3. La composición de la reivindicación 2, en la que el compuesto es la sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético liofilizada.

4. La composición de la reivindicación 2, en la que la cantidad del compuesto está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mgA/ml de la composición.

25 5. La composición de la reivindicación 4, en la que la cantidad del compuesto es de aproximadamente 5, 10 ó 50 mgA/ml de la composición.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos, poliglicólidos y copolímeros de los mismos.

30 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el copolímero tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,20 dl/g a aproximadamente 0,40 dl/g.

8. La composición de la reivindicación 6, en la que el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH).

9. La composición de la reivindicación 8, en la que la relación de ácido láctico a ácido glicólico es aproximadamente 1 a aproximadamente 1.

35 10. La composición de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que el disolvente es N-

25 13

metil-2-pirrolidona (NMP).

11. La composición de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que el copolímero es poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGH) y en la que el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP).

5 12. La composición de la reivindicación 11, en la que el porcentaje en peso de PLGH a NMP en solución está entre aproximadamente 30% y aproximadamente 60% de PLGH a entre aproximadamente 70% y aproximadamente 40% de NMP.

13. La composición de la reivindicación 12, en la que el porcentaje en peso de PLGH a NMP en solución es aproximadamente 50% de PLGH a aproximadamente 10 50% de NMP.

14. Un kit farmacéutico adecuado para formación *in situ* de un implante biodegradable en el cuerpo de un paciente, que comprende:

A) un dispositivo que contiene un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo formado por:

15 ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético;

ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; y

ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico; y

B) un dispositivo que contiene una composición fluible de un polímero termoplástico farmacéuticamente aceptable, biocompatible y biodegradable, que es insoluble en fluido acuoso o corporal, y un disolvente farmacéuticamente aceptable que es 20 dispersable *in situ* en fluido corporal y es muy soluble en agua, en donde las concentraciones y fórmulas del polímero y el disolvente en la composición fluible son eficaces para formar un implante *in situ* cuando la composición fluible entra en contacto con el fluido corporal;

25 C) en donde los dispositivos tienen una salida para el compuesto o la composición fluible, un eyector para expeler el compuesto o la composición fluible a través de la salida y un tubo hueco ajustado a la salida; y en donde el contenido de los dos dispositivos se mezcla conjuntamente justo antes de suministrar el contenido del dispositivo que contiene la mezcla en el cuerpo del paciente.

30 15. Un método para formar un implante *in situ*, en un cuerpo vivo, que comprende las etapas de:

(a) disolver un polímero biodegradable, insoluble en agua, no reactivo, en un disolvente orgánico muy soluble en agua y biocompatible, que es dispersable en fluido corporal *in situ* para formar una composición fluible;

35 (b) añadir una cantidad eficaz de un compuesto a la composición fluible para

26 7/11

proporcionar una composición farmacéutica;

(c) insertar la composición farmacéutica dentro del cuerpo; y

(d) permitir que el disolvente se disipe para producir un implante sólido o gel que libera el compuesto por difusión, erosión o una combinación de difusión y erosión

5 a medida que se biodegrada el implante;

en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo formado por:

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonyl)amino)metil)fenoxi)acético;

ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico; y

10 ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico;

en donde el polímero se selecciona del grupo formado por poliláctidos y copolímeros de los mismos con glicólido; y

en donde el disolvente es N-metil-2-pirrolidona (NMP).

22 15

RESUMEN

La presente invención se refiere a un sistema mejorado para la liberación controlada de un compuesto que promueve el crecimiento óseo y a una composición
5 fluible para su formación. La composición fluible está compuesta de un compuesto que promueve el crecimiento óseo, un polímero termoplástico y un disolvente orgánico. La composición fluible es capaz de formar una matriz de polímero sólida, microporosa, biodegradable y/o bioerosionable. La matriz es útil como implante en pacientes (seres
humanos y animales) para suministrar a ciertos tejidos un compuesto que promueve el
10 crecimiento óseo.

PATENT COOPERATION TREATY

78/46

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

Lumb, Trevor J.
URQUHART DYKES & LORD
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNEDate of mailing
(day/month/year)

14.11.2003

Applicant's or agent's file reference
23188/700063

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB02/04985International filing date (day/month/year)
20.11.2002Priority date (day/month/year)
30.11.2001Applicant
PFIZER INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl
Fax +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

29 17

Applicant's or agent's file reference 23186/700063	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/B02/04965	International filing date (day/month/year) 20.11.2002	Priority date (day/month/year) 30.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/00		
Applicant PFIZER INC. et al		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 22.01.2003	Date of completion of this report 14.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Rankin, R Telephone No. +31 70 340-4859 	

80 48

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB02/04965**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

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

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

81/79

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB02/04965**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	15

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04965

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents (D1-D6) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1 US 6143314
- D2 WO 9827962
- D3 WO 9528124
- D4 EP-A-0950403
- D5 WO 9919300
- D6 WO 9828264

Regarding Medical Use Claim 15

Claims 15 relates to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

For the assessment of claim 15 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist within the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as Industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Regarding Novelty

The present application meets the requirements of Article 33(2), because the subject-matter of claims 1-15 is new with respect to the prior art (Article 33(2) PCT).

Document D1 does not disclose the therapeutic agent used in this application.

Document D2 does not disclose the therapeutic agent used in this application.

Document D3 does not disclose the therapeutic agent used in this application.

Document D4 does not disclose the therapeutic agent used in this application.

Document D5 does not disclose compositions which form in situ implants.

Document D6 does not disclose compositions which form in situ implants.

Regarding inventive step

The present application does not meet the requirements of Article 33(3), because the subject-matter of claims 1-15 does not involve an inventive step.

Claim 1

Document D5 describes prostaglandin agonists and their uses in treating bone disorders. A preferred drug for use is: (3- ((4-tert-butyl-benzyl)- (pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

(cf page 18, lines 18-21 and page 116, example 1AA)

Furthermore, on page 92, lines 20-29 of D5, the desirability of formulating such a drug in a slow release composition for treating bone is disclosed.

Document D6 describes prostaglandin agonists and their uses in treating bone disorders. Preferred drugs for use in such therapies are disclosed as:

7-[(4-Butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid.

7-[(2-(3,5-Dichloro-phenoxy)-ethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid

(cf page 12, line 18; page 121, lines 1-11 and page 18 lines 20 and 21; page 121, lines 21-25)

Furthermore, on pages 114, line 10 to page 115, line 17 various means of therapeutically delivering the drugs for the treatment of bone disorders are mentioned.

The technical difference between the above mentioned documents and claim 1 of the present application is that the present application discloses a means of formulating said drugs in such a manner as to provide dosage forms which are suitable for the in situ formation of implants for the slow release of said compounds.

The problem to be solved may therefore be considered as providing a galenical formulation which would act as a suitable slow release composition for the desired drugs.

Claim 1 of the current invention cannot be held to be inventive (Article 33(3) PCT) as the solution to this problem is obvious since it is provided by D1 (cf column 1, line 55 to column 2, line 16; column 3, lines 47-6; column 4, lines 33-42; column 6, line 52 to column 7, line 2; tables 2, 3 and 8; the claims.)

In D1, galenical compositions comprising PLGH in an NMP solvent are described as being able to form in situ implants following introduction into the body or other aqueous

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04965

84 482

environment.

The fact that in the description of D1 a wide array of different drugs were shown to have been effectively formulated in the PLGH/NMP composition shows that the skilled man would have expected a successful outcome when formulating the drugs outlined in D5 and D6 in the composition of D1. Furthermore, one of the stated possible uses of the compositions of D1 is in the treatment of bone disorders which is precisely the aim of the present application.

Dependent claims 2-13 do not appear to contain technical matter which would render claim 12 of the present application inventive since they represent obvious alternatives which one of ordinary skill would routinely attempt. Consequently, claims 1-13 are not inventive (Article 33(3) PCT).

Claim 14

Document D5 describes prostaglandin agonists and their uses in treating bone disorders. A preferred drug for use is: (3- ((4-tert-butyl-benzyl)- (pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

(cf page 18, lines 18-21 and page 116, example 1AA)

Furthermore, on page 92, lines 20-29 of D5, the desirability of formulating such a drug in a slow release composition for treating bone is disclosed.

Document D6 describes prostaglandin agonists and their uses in treating bone disorders. Preferred drugs for use in such therapies are disclosed as:

7-I(4-Butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid.

7-([2-(3,5-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid

(cf page 12, line 18; page 121, lines 1-11 and page 18 lines 20 and 21; page 121, lines 21-25)

Furthermore, on pages 114, line 10 to page 115, line 17 various means of therapeutically delivering the drugs for the treatment of bone disorders are mentioned.

The technical difference between the above mentioned documents and claim 14 of the present application is that the present application discloses a means of formulating said drugs in such a manner as to provide dosage forms which are suitable for the in situ formation of implants for the slow release of said compounds. In claim 14, the embodiment is disclosed and claimed to be in a kit form whereby the kit comprises two devices, one holding the drug and one holding the polymer and solvent mix. The

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04965

contents of these devices are mixed prior to their delivery to the patient.

The problem to be solved may therefore be considered as providing a galenical formulation which acts as a slow release composition and means of formulating it.

Claim 14 of the current invention cannot be held to be inventive (Article 33(3) PCT) as the solution to this problem is obvious since it is provided by D1 (cf column 1, line 55 to column 2, line 16; column 3, lines 47-6; column 4, lines 33-42; column 6, line 52 to column 7, line 2; column 10, lines 13 to 22; tables 2, 3 and 8; the claims.)

In D1, galenical compositions comprising PLGH in an NMP solvent are described as being able to form in situ implants following introduction into the body or other aqueous environment. D1 also discloses the means by which a drug and the polymer/solvent mixture are held in separate syringes and mixed immediately prior to delivery to a patient.

The fact that in the description of D1 a wide array of different drugs were shown to have been effectively formulated in the PLGH/NMP composition shows that the skilled man would have expected a successful outcome when formulating the drugs outlined in D5 and D6 in the composition of D1. Furthermore, one of the stated possible uses of the compositions of D1 is in the treatment of bone disorders which is precisely the aim of the present application.

Claim 14 of the present application is consequently not inventive (Article 33(3) PCT).

Claim 15

Document D5 describes prostaglandin agonists and their uses in treating bone disorders. A preferred drug for use is: (3- ((4-tert-butyl-benzyl)- (pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

(cf page 18, lines 18-21 and page 116, example 1AA)

Furthermore, on page 92, lines 20-29 of D5, the desirability of formulating such a drug in a slow release composition for treating bone is disclosed.

Document D6 describes prostaglandin agonists and their uses in treating bone disorders. Preferred drugs for use in such therapies are disclosed as:

7-[4-Butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid.

7-([2-(3,5-Dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid

(cf page 12, line 18; page 121, lines 1-11 and page 18 lines 20 and 21; page 121, lines 21-25)

86 8X

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/IB02/04965

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Furthermore, on pages 114, line 10 to page 115, line 17 various means of therapeutically delivering the drugs for the treatment of bone disorders are mentioned.

The technical difference between the above mentioned documents and claim 15 of the present application is that the present application discloses a means of formulating said drugs in such a manner as to provide dosage forms which are suitable for the in situ formation of implants for the slow release of said compounds. In claim 15, the embodiment is disclosed and claimed to be in a kit form whereby the kit comprises two devices, one holding the drug and one holding the polymer and solvent mix. The contents of these devices are mixed prior to their delivery to the patient.

The problem to be solved may therefore be considered as providing a galenical formulation which acts as a slow release composition and means of formulating it.

Claim 15 of the current invention cannot be held to be inventive (Article 33(3) PCT) as the solution to this problem is obvious since it is provided by D1 (cf column 1, line 55 to column 2, line 16; column 3, lines 47-6; column 4, lines 33-42; column 6, line 52 to column 7, line 2; column 10, lines 13 to 22; tables 2, 3 and 8; the claims.)

In D1, galenical compositions comprising PLGH in an NMP solvent are described as being able to form in situ implants following introduction into the body or other aqueous environment. D1 also discloses the means by which a drug and the polymer/solvent mixture are held in separate syringes and mixed immediately prior to delivery to a patient.

The fact that in the description of D1 a wide array of different drugs were shown to have been effectively formulated in the PLGH/NMP composition shows that the skilled man would have expected a successful outcome when formulating the drugs outlined in D5 and D6 in the composition of D1. Furthermore, one of the stated possible uses of the compositions of D1 is in the treatment of bone disorders which is precisely the aim of the present application. Importantly, the aim of D1 is to provide formulations which form in situ implants following injection into the body of a patient or animal.

Consequently, claim 15 is not inventive (Article 33(3) PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/IB 02/04965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 143 314 A (JARR EILEEN M ET AL) 7 November 2000 (2000-11-07) cited in the application column 1, line 55 -column 2, line 16 column 3, line 47 - line 60 column 4, line 33 - line 42 column 6, line 52 -column 7, line 2 examples tables 2,3,8 claims — -/-	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2003

Date of mailing of the international search report

05/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rankin, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern: Application No
 PCT/US 02/04965

 9.6
 88

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 27962 A (ALZA CORP ;SHEN THEODORE T (US); BRODBECK KEVIN J (US)) 2 July 1998 (1998-07-02) page 7, line 1 -page 8, line 2 page 8, line 21 - line 29 page 15, line 4 - line 15 page 16 -page 17; examples claims	1-15
A	WO 95 28124 A (ATRIX LAB INC) 26 October 1995 (1995-10-26) page 3, line 13 - line 22 page 10, line 14 -page 11, line 14 page 22, line 19 -page 23, line 4 page 30, line 9 -page 32, line 28; examples claims page 8, line 13 -page 9, line 4	1-15
A	EP 0 950 403 A (ATRIX LAB INC) 20 October 1999 (1999-10-20) page 1, paragraph 5 - paragraph 8 page 5, paragraph 31 page 6, line 53 - line 54 page 7, paragraph 48 - paragraph 49 page 8 -page 10; examples claims	1-15
Y	WO 99 19300 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;PFIZER (US); CAMERON KIMBERLY O KEEFE (US); L) 22 April 1999 (1999-04-22) cited in the application page 1, line 1 - line 7 page 18, line 18 - line 21 page 92, line 20 - line 29 page 98, line 15 -page 99, line 2 page 102, line 21 - line 28 page 105 -page 107 page 116; example 1AA	1-15
Y	WO 98 28264 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;KE HUA ZHU (US); PFIZER (US); CAMERON KIMBERL) 2 July 1998 (1998-07-02) cited in the application page 1, line 1 - line 7 page 12, line 18 page 18, line 20 - line 21 page 97, line 15 - line 29 page 102, line 14 -page 104, line 32 page 114, line 10 -page 115, line 17 page 121, line 1-11 page 121, line 21 - line 25	1-15

89 81

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 15

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/04965

20 80

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Section on patent family members

Inter Application No

PCT/JP 02/04965

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6143314	A	07-11-2000	AU 1331200 A EP 1126822 A1 JP 2002528403 T WO 0024374 A1	15-05-2000 29-08-2001 03-09-2002 04-05-2000
WO 9827962	A	02-07-1998	AT 203157 T AU 5609798 A AU 739469 B2 AU 5615498 A DE 69705746 D1 DE 69705746 T2 DK 949905 T3 EP 0949905 A2 EP 0959873 A2 ES 2158611 T3 GR 3036599 T3 HK 1020009 A1 JP 2002512597 T JP 2001509146 T NZ 335851 A PT 949905 T WO 9827962 A2 WO 9827963 A2 US 6468961 B1 US 2002034532 A1 US 6331311 B1 US 6130200 A	15-08-2001 17-07-1998 11-10-2001 17-07-1998 23-08-2001 31-10-2001 22-10-2001 20-10-1999 01-12-1999 01-09-2001 31-12-2001 02-11-2001 23-04-2002 10-07-2001 23-02-2001 28-12-2001 02-07-1998 02-07-1998 22-10-2002 21-03-2002 18-12-2001 10-10-2000
WO 9528124	A	26-10-1995	AU 1999995 A CA 2187355 A1 EP 0754064 A1 JP 9511666 T WO 9528124 A2 US 5707647 A US 5717030 A	10-11-1995 26-10-1995 22-01-1997 25-11-1997 26-10-1995 13-01-1998 10-02-1998
EP 0950403	A	20-10-1999	EP 0950403 A2 JP 11343228 A	20-10-1999 14-12-1999
WO 9919300	A	22-04-1999	AU 731509 B2 AU 9181598 A BG 104315 A BR 9813028 A CA 2305548 A1 CN 1275123 T EP 1021410 A1 HR 20000201 A1 HU 0100101 A2 WO 9919300 A1 JP 2001519414 T NO 20001754 A NZ 503165 A PL 340014 A1 SK 4752000 A3 TR 200000927 T2 US 6498172 B1 ZA 9809230 A	29-03-2001 03-05-1999 29-12-2000 15-08-2000 22-04-1999 29-11-2000 26-07-2000 30-06-2000 28-06-2001 22-04-1999 23-10-2001 07-06-2000 27-07-2001 15-01-2001 10-05-2001 21-11-2000 24-12-2002 10-04-2000

get
91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Inter Application No
PC 1 / 1 D 02/04965

92

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828264	A	02-07-1998	AP 1041 A	01-02-2002
			AU 721260 B2	29-06-2000
			AU 4720097 A	17-07-1998
			BG 103593 A	31-03-2000
			BR 9714155 A	02-05-2000
			EP 0946501 A1	06-10-1999
			HR 970696 A1	31-10-1998
			HU 0000739 A2	28-09-2000
			WO 9828264 A1	02-07-1998
			JP 2000514827 T	07-11-2000
			KR 2000057684 A	25-09-2000
			NO 992996 A	18-08-1999
			NZ 335736 A	26-01-2001
			PL 334343 A1	28-02-2000
			SK 78299 A3	09-10-2000
			TR 9901366 T2	21-09-1999
			US 6288120 B1	11-09-2001
			US 2002016368 A1	07-02-2002
			ZA 9711437 A	21-06-1999

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:

Claudia M. Nava

Fecha:



2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER INC.

REFERENCIA:

Radicación No.	04-38164
Solicitud Internacional	PCT/IB02/04965
Fecha inicio fase nacional	30/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Oficio No.	724
Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase
Dado en Bogotá DC,

31 MAY 2004


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202061