

Q.E.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-107397

54. TITULO

BIOMATERIALES NOVEDOSOS, SU PREPARACION Y USO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 47/12

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

OCTUBRE , 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y LÍNEA 10
Radicación 0418.397 00000000 F 1 de 1º
Fecha (AMD) 2004-02-16 20:29
Trámite 011 ACT-PATENT 373 FASE NACI 4.1 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2	Nombre NOVARTIS AG	IDENTIFICACION
SOLICITANTE (71)	Dirección Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea Suiza	CC ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio Basilea, Suiza	CE ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución Suiza	
	Teléfono 41613241111 Fax 416 13227532	Numero
	E-mail	

3	Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE	IDENTIFICACION
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305)	CC ☒ NIT ☐
	Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889	CE ☐ Otro ☐
	E-mail tm-patent@escobaruribe.com	
		Numero 39 779 452T P 68228

4	Nombre VER ANEXO
INVENTOR (ES) (72)	Dirección
	Nacionalidad o domicilio

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No	<u>PCT/EP03/04076</u>	Fecha	<u>Abril 17, 2003</u>
Publicación Internacional No	<u>WO 03/089008 A1</u>	Fecha	<u>Octubre 30, 2003</u>

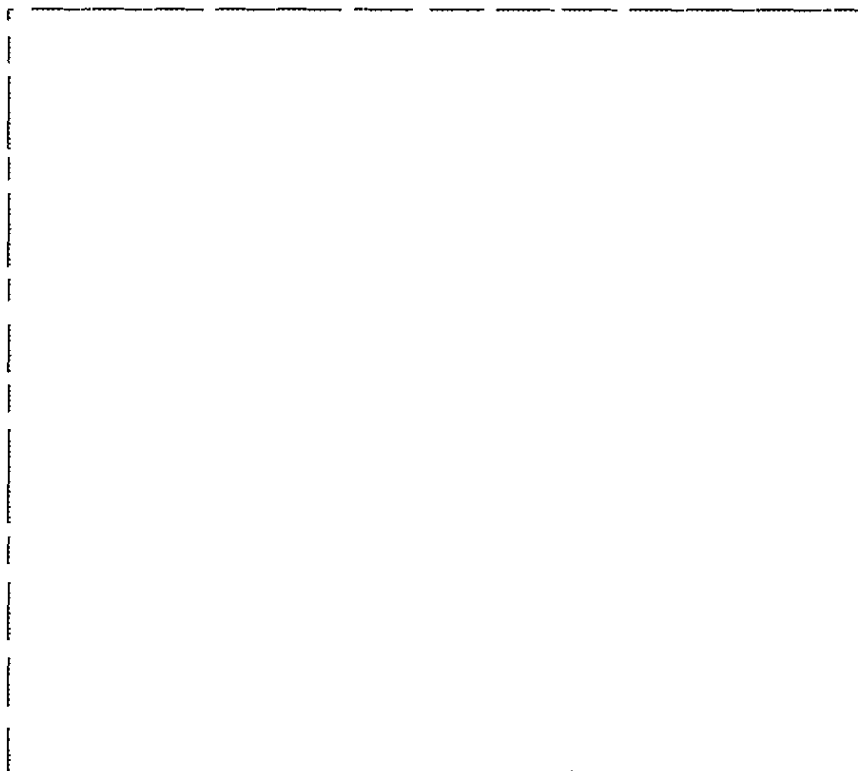
6 TITULO (54) BIOMATERIALES NOVEDOSOS, SU PREPARACION Y USO
(Folio 104)

7 Clasificación Internacional (51) A61K 47/36

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
	Oficina de Patentes	<u>Abril 19, 2002</u>	<u>02008809 2</u>
	Europea		

9 Comprobante de pago No 04 - 76.744 Fecha Septiembre 28, 2004

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentacion de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representacion legal cuando el solicitante sea persona Prot 17 398
- ☐ Poderes si fuere el caso **Protocolo No 17 398**
- ☐ Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripcion reivindicaciones dibujos)
- ☐ Traduccion de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripcion reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traduccion del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorizacion de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indigenas
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biologico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso informacion sobre otras solicitudes de patente o titulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invencion de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros *Opinion escrita*

11 FIGURA CARACTERISTICA**12 Solicito la concesion de la patente**NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA *Jimena Escobar*

C C 39 779 452 DE Usaquen T P 68 228

As 2732/PCT

2732 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : CA107397 00000000 Folios: 109
Fecha (REC) 2004-10-26 16:26:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT 80017A0R9-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 4 - 76 744
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2004

***** CONFIRMACION *****

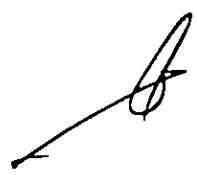
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGN	FECHA PGO	Vr. PAGN
ESCORBAR URINE ASOCIADOS	CONFIRMACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23288133	28/09/2004	7 579 000

***** C O M P L E T O *****

CANT	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SONICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	422 000 00
		TOTAL	422 000 00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ANEXOS

INVENTORES

1)

SZENTE, Lajos

(Gombocz Z u 17 , H-1118 Budapest, Hungria)

2)

SZEJTLI, Jozsef

(Rakos u 8 H-1028 Budapest, Hungria)

3)

KIS, György, Lajos

(Keberlistrasse 21 CH-8273 Trboltingen, Suiza)

4)

SCHOCH, Christian

(Lindenweg 15 CH-4132 Muttenz, Suiza)

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "BIOMATERIALES
NOVEDOSOS, SU PREPARACIÓN Y USO".

Clase A61K 47/36


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de Usaquen
T P 68.228

RESUMEN

La presente invención se refiere a materiales novedosos particularmente biomateriales en forma de un precipitado
5 comprendiendo por lo menos un componente polimérico aniónico el cual es como tal soluble en agua y un componente de tipo amonio anfifílico dicho precipitado se puede obtener a través de un procedimiento que incluye los siguientes pasos poner en contacto el componente polimérico aniónico y un componente de ciclodextrina en
10 un medio acuoso y agregar a la mezcla obtenida en el paso 1 dicho componente de tipo amonio anfifílico en donde los componentes están presentes en cantidades efectivas para formar dicho precipitado y preferiblemente a precipitados correspondientes que además comprenden dicho componente de ciclodextrina. Ambos tipos
15 de precipitados opcionalmente pueden comprender uno o más de otros componentes. Los precipitados son particularmente útiles como formulaciones de depósito o almacén de liberación controlada adecuadas para el suministro de larga duración de dicho componentes adicionales. Los otros componentes incorporados en
20 los precipitados pueden ser compuestos farmacéuticos pesticidas agroquímicos colorantes diagnósticos enzimas productos alimenticios etc

BIOMATERIALES NOVEDOSOS, SU PREPARACION Y USO

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a materiales de polímero
novedosos en particular a biomateriales novedosos en la forma de
un precipitado específico en donde se pueden incorporar otros
componentes en particular agentes farmacéuticamente activos los
cuales después pueden ser liberados a su ambiente en una forma
10 controlada además la presente invención se refiere a procedimientos
para la fabricación de dichos precipitados y a composiciones
farmacéuticas y dispositivos médicos a base de éstos

El término biomateriales se refiere en general a materiales
que tienen ciertas características relacionadas con su
15 comportamiento en un bio ambiente En particular dichos materiales
deben desintegrarse en un ambiente natural y deben metabolizarse
después de satisfacer su propósito sin dejar ninguna huella Además
los biomateriales no deben invocar una respuesta adversa por
ejemplo una respuesta inflamatoria o tóxica en el ambiente en donde
20 se utilizan Además de eso deben ser fáciles de esterilizar y fáciles
de procesar a una forma de producto deseada También es de gran
ventaja si dichos materiales exhiben propiedades mecánicas que
tengan conveniencia con la aplicación pretendida y si tienden a una
vida al almacenamiento aceptable

25 Los primeros materiales poliméricos preparados a partir de

ácido glicólico y ácido láctico han encontrado una multitud de usos en la industria biomédica comenzando con las suturas biodegradables primero probadas en la década de 1960. Desde ese tiempo se han aceptado para usos clínicos como dispositivos médicos diversos productos a base de ácido láctico y glicólico y de otros materiales incluyendo poli (dioxanona) o polímeros de poli (carbonato de trimetileno) y homopolímeros y copolímeros de poli(ϵ -caprolactona). Además de estos dispositivos aprobados continúa una enorme búsqueda en polianhídridos, poliortoésteres, polifosfacenos y otros polímeros biodegradables.

El biomaterial polimérico puede ser ya sea natural o sintético. En general, los materiales de polímero sintéticos ofrecen ciertas ventajas sobre los materiales naturales, particularmente ya que pueden ser diseñados para proporcionar una escala más amplia de propiedades y una uniformidad de lote a lote más pronosticable que los materiales de fuentes naturales. Los polímeros sintéticos también representan una fuente más confiable de materiales de partida y una libertad sobre las preocupaciones de inmunogenicidad. Los materiales de polímeros sintéticos novedosos que tienen las características importantes de los biomateriales por lo tanto siguen enormemente buscándose.

Es un objeto de la presente invención proporcionar dichos materiales sólidos novedosos en particular biomateriales que tengan todas las características mencionadas anteriormente. Estos materiales deben ser capaces de incorporar más componentes

Incluyendo en particular agentes farmacéuticamente activos dentro de su matriz y liberar dichos componentes después en una forma controlada y que se pueda reproducir particularmente en una forma prolongada segun comparado con cuando dichos componentes adicionales pudieran haber sido administrados en forma usual

Ahora se sorprendentemente se ha encontrado que las composiciones novedosas que comprenden por lo menos un componente polimérico aniónico el cual es como tal soluble en agua y un componente de tipo amonio anfifílico y el cual además puede comprender un componente de ciclodextrina satisfacen el objeto antes mencionado Estas composiciones son precipitados específicos que comprenden los primeros dos o los tres componentes antes mencionados y se pueden caracterizar porque se pueden obtener a través de un procedimiento que incluyen los siguientes pasos de procedimiento

- 1 poner en contacto el componente polimérico aniónico y el componente de ciclodextrina respectiva en un medio acuoso y
- 2 agregar a la mezcla obtenida en el paso 1 el componente de tipo amonio anfifílico

Ciertas composiciones en particular las composiciones farmacéuticas que comprenden además de un agente farmacéuticamente activo un compuesto de ciclodextrina y un compuesto de onio cuaternario como conservador inclusive de los compuestos de onio anfifílicos que son efectivos en forma conservadora como por ejemplo cloruro de benzalconio cloruro de

benzoxonio cloruro de cetilpiridinio o bromuro de cetiltrimetilamonio y además un vehículo que opcionalmente también pueden comprender un polímero inclusive polímeros aniónicos solubles en agua por ejemplo carboximetilcelulosa derivados de almidón
5 alginatos pectinas goma de xantana goma de tragacanto o componentes poliméricos de tipo de ácido poliacrílico ya son ahora conocidos en la técnica y se describen en EP A 0 862 414

Sin embargo excepto del hecho de que estas composiciones comprenden el compuesto de onio cuaternario solamente en
10 cantidades necesarias para proporcionar una efectividad conservadora en particular en cantidades de 0.5% en peso (%/p) máximo dichas composiciones también han sido diseñadas para satisfacer un objetivo el cual es completamente diferente de aquel de la presente invención ya que estas composiciones están
15 destinadas a mantener el efecto mejorador de biodisponibilidad que los compuestos de ciclodextrina usualmente tienen sobre los agentes farmacológicamente activos que se utilizan en combinación con los mismos y mejorar simultáneamente la eficacia conservadora de un conservador que es menor que la usual en presencia de un
20 compuesto de ciclodextrina Con el fin de lograr este objetivo es obligatorio que estas composiciones comprendan un compuesto de glicol alquilénico como un componente adicional que proporcione la funcionalidad antes mencionada además de su funcionalidad usual como un agente mejorador de tonicidad y/o solubilidad La presencia
25 de dichos compuestos de glicol alquilénico es esencial para la

presente invención

Además las composiciones específicamente descritas en EP A-
0 862 414 son ya sea soluciones acuosas o en algún caso un gel
fuertemente acuoso que tiene alrededor de 95% en peso del
5 contenido de agua y aunque la referencia menciona que las
composiciones descritas también pueden tener la forma de un inserto
sólido no se describe ninguna forma específica de un material sólido
adecuado para utilizarse como dicho inserto particularmente ningún
precipitado obtenido a través del contacto del componente polimérico
10 aniónico y el componente de ciclodextrina en un medio acuoso y
agregando a esto el componente de tipo amonio anfifílico si se
desea en presencia de otros componentes

Un primer aspecto de la presente invención por consiguiente
es un precipitado que comprende por lo menos un componente
15 polimérico aniónico el cual como tal es soluble agua y componente
de tipo de amonio anfifílico el cual es un precipitado que se puede
obtener a través de un procedimiento que incluye los siguientes
pasos de procedimiento

1 poner en contacto el componente polimérico aniónico y un
20 componente de ciclodextrina en un medio acuoso y

2 agregar a la mezcla obtenida en el paso 1 el componente de
tipo de amonio anfifílico

en donde dichos componentes están presentes en cantidad efectivas
para formar dicho precipitado

25 Los precipitados obtenidos usualmente comprenden los tres

componentes mencionados anteriormente es decir el componente polimérico aniónico el componente de tipo amonio anfifílico y el componente de ciclodextrina Sin embargo en ciertos casos se ha encontrado que sustancialmente ningún componente de ciclodextrina es incorporado en el precipitado sin embargo el hecho de que el procedimiento se realice como se describe anteriormente

Esto puede ser fácilmente detectado por ejemplo a través del uso de análisis de HPLC de los precipitados obtenidos y no tiene ninguna influencia particular sobre la habilidad de dichos sistemas de sustancia para incorporar otros compuestos dentro de su matriz y para liberarlos otra vez en una forma reproducible y controlada como se describió anteriormente

Ejemplos de dichos precipitados libres de ciclodextrina son los precipitados que se pueden obtener aplicando el procedimiento antes descrito en polímeros de tipo de ácido polimetacrílico y ácido hialurónico junto con ciertos compuestos de tipo de amonio anfifílico por ejemplo fosfato de ácido de cetildimetil(2-hidroxiethyl)amonio cloruro de benzalconio o palmitoil carnitina y gama-ciclodextrinas

Una primera modalidad específica particularmente útil de los materiales de acuerdo con la invención es un precipitado que comprende el componente polimérico aniónico y el componente de tipo amonio anfifílico y uno o más de otros componentes por ejemplo componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente activos pesticidas agroquímicos colorantes diagnósticos enzimas alimentos etc dicho precipitado se caracteriza porque se puede

obtener al realizar los pasos de procedimiento mencionados anteriormente en presencia de uno o más de otros componentes los cuales por ejemplo son agregados en el curso del paso 1 y/o 2

Una segunda modalidad específica particularmente útil de los materiales de acuerdo con la invención es un precipitado que comprende dicho componente polimérico aniónico dicho componente de tipo de amonio anfifílico un componente de ciclodextrina y uno o más de otros componentes por ejemplo componentes seleccionados de agentes farmacéuticamente activos pesticidas agroquímicos colorantes diagnósticos enzimas alimentos etc dicho precipitado se caracteriza por que se puede obtener al realizar los pasos de procedimiento mencionados anteriormente en presencia de uno o más de otros componentes los cuales por ejemplo son agregados en el curso del paso 1 y/o 2

Los precipitados de acuerdo con la invención particularmente en forma ventajosa se pueden obtener disolviendo el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y si están presentes otros componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales como tales son solubles en agua en un medio acuoso como vehículo para formar una primera composición disolver el componente anfifílico y mezclarlo con los mismos en un vehículo líquido adecuado también de preferencia un medio acuoso si está presente otros componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua para formar una segunda composición y poner en contacto las primera y segunda

compasiones para formar el precipitado correspondiente de acuerdo con la invención separándolo del licor madre

El componente polimérico aniónico el componente anfifílico y la ciclodextrina deben estar presentes en cantidades que sean
5 efectivas para formar un precipitado Estas cantidades pueden variar a un grado mayor dependiendo por ejemplo de los compuestos específicos usados para la fabricación de cierto precipitado la composición específica de los vehículos acuosos así como los parámetros de procesamiento De preferencia sin embargo el
10 componente polimérico aniónico se utiliza en una cantidad de 5 a 30% en peso en particular de 7 a 27% en peso basándose en la cantidad total del componente polimérico aniónico el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina mientras que el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina
15 preferiblemente se utilizan en cantidades más grandes por ejemplo el componente de ciclodextrina en cantidades que varían preferiblemente de 20 a 70% en peso en particular de 35 a 65% en peso basado en la cantidad total de componente polimérico aniónico componente anfifílico y componente de ciclodextrina El
20 componente anfifílico de preferencia se utiliza en cantidades de 10 a 75% en peso más particularmente de 15 a 70% en peso muy particularmente de 25 a 60% en peso basándose en la cantidad total de componente polimérico aniónico componente anfifílico y componente de ciclodextrina Esto es más de aproximadamente 100
25 veces de lo que es necesario cuando dichos compuestos de tipo de

amonio anfifílico son utilizados para que funcionen como conservadores como se describe en EP A-0 862 414 (por ejemplo Ejemplo 2 de esta referencia la descripción de la cual está explícitamente incluida en la presente solicitud)

5 Las concentraciones adecuadas del componente polimérico aniónico el componente anfifílico y la ciclodextrina en el medio acuoso o el vehículo en donde se incorporan para quedar en contacto entre sí dependen de por supuesto la solubilidad de estos componentes en dicho medio o dicho vehículo. Por otro lado debido
10 a la baja solubilidad de los precipitados de acuerdo con la presente invención en medios acuosos estas concentraciones son más bien no críticas y pueden ser bajas variando de por ejemplo aproximadamente 0.1% en peso o aún valores más bajos hacia arriba. La concentración máxima por otro lado generalmente se ve
15 limitada solo por la solubilidad limitada de los componentes en cuestión en el medio acuoso o el vehículo. Las concentraciones que son particularmente ventajosas en práctica varían de por ejemplo 0.5% en peso a 50% en peso (cuando es posible) de preferencia de 0.5% en peso a 35% en peso especialmente de 1% en peso a 20%
20 en peso

Para los propósitos de la presente invención medio acuoso y vehículo acuoso se entienden como un medio o vehículo o líquido que comprende agua como un todo en particular como el componente líquido principal que está presente de preferencia en
25 cantidades de 90 a 100% en peso de todo el medio o vehículo

acuoso La presencia de líquidos no acuosos en el medio o vehículo acuoso no es crítica siempre que no evite la formación del precipitado eso significa que el precipitado sigue siendo suficientemente insoluble en el medio acuoso que será formado Los
5 líquidos no acuosos por supuesto deben ser aceptables en vista del uso pretendido del precipitado En un sentido más preferido medio acuoso y vehículo acuoso deben representar un medio o vehículo líquido que comprenda agua y de 0 a no más de 5% en peso de uno o más líquidos no tóxicos no acuosos como los componentes líquidos
10 Muy preferiblemente el agua de un grado adecuado dependiendo de los requerimientos de la aplicación por ejemplo agua desionizada y/o esterilizada es el único componente líquido que está presente en el medio o vehículo acuoso

Los precipitados de acuerdo con la presente invención son
15 altamente insolubles en medios acuosos como ya se mencionó anteriormente Una vez que el componente polimérico aniónico el componente anfílico la ciclodextrina y los componentes si están presentes han quedado en contacto en el medio acuoso los precipitados se forman generalmente más bien rápido por ejemplo
20 en el curso de un periodo de tiempo de un segundo o menos a aproximadamente 30 minutos El rendimiento en el precipitado que puede ser aislado normalmente está en la escala de 30 a 100% en peso del valor teóricamente posible (es decir la suma de las cantidades de dichos eductos) por ejemplo de 40 a 90% en peso
25 Los precipitados por supuesto puedan comprender cierta cantidad

de los componentes líquidos de su licor madre que significa en particular agua la cantidad de variabilidad del agua por ejemplo de aproximadamente 2 a 50% en peso basado en todo el precipitado Las formas húmedas según obtenidas justo después de la reacción
5 contienen cantidades usualmente más grandes de agua por ejemplo alrededor de 40% en peso Dependiendo del tratamiento posterior específico del precipitado (parámetros de secado etc) el contenido de agua se reduce en general a valores que varían frecuentemente de 2 a 30% en peso por ejemplo de 10 a 20% en peso También es
10 posible preparar precipitados de acuerdo con la presente invención que tienen un contenido aun más bajo de agua

Aunque la estructura interna detalla de los precipitados de acuerdo con la invención aun no es conocida y sin desear que esté ligada a ninguna teoría se indica a través de análisis de HPLC de
15 los precipitados que los componentes comprendidos ahí en particular el polímero aniónico el compuesto anfifílico y el compuesto de ciclodextrina no reaccionan entre sí en un sentido químico cuando forman dicho precipitado en particular no parece esto si existieran enlaces covalentes entre cualquiera de estos
20 compuestos

Los precipitados de acuerdo con la invención generalmente satisfacen los criterios esperados de los biomateriales útiles En particular los precipitados no invocan una respuesta inflamatoria o tóxica Pueden ser fácilmente procesados a una forma de producto
25 deseada pueden ser fácilmente esterilizados y pueden exhibir una

vida aceptable al almacenamiento. Además exhiben buenas propiedades mecánicas. De esta manera, por ejemplo, si el material se utiliza para soportar tejido dañado, su resistencia mecánica permanece en general suficientemente fuerte hasta que el tejido
5 circundante se cura.

Ciertos materiales de acuerdo con la invención muestran conductividad eléctrica, por ejemplo, un material que comprende un precipitado comprendiendo ácido hialurónico como el componente de polímero aniónico, gama ciclodextrina, fosfato diácido de cetil-
10 dimetil-(2 hidroxietil) amonio como el compuesto anfifílico y opcionalmente yodo elemental.

Además, los precipitados de acuerdo con la invención se desintegran rápidamente en un ambiente natural y finalmente se metabolizan, por ejemplo, en el cuerpo después de haber satisfecho
15 su propósito sin dejar huellas. Esta biodegradación en general es más rápida entre más hidrofílica es la estructura de base del componente polimérico aniónico, entre más grupos extremos hidrofílicos tenga y entre más grupos hidrolíticamente reactivos tenga su estructura de base, así como entre más pobre sea la
20 cristalinidad y más fuerte sea la porosidad del material polimérico que está comprendido en los precipitados de acuerdo con la invención.

Un aspecto particularmente sorprendente y valioso de la presente invención es que los precipitados de acuerdo con la presente
25 invención proporcionan un vehículo de matriz insoluble en agua, el

cual puede incorporar otros componentes dentro de esta matriz. Sin
desear que esté ligado a ninguna teoría parece que estos
componentes adicionales parcialmente son llevados en una forma
molecularmente atrapada en los grupos de ciclodextrina del
5 precipitado y/o parcialmente unidos por otras fuerzas físicas en la
estructura polimérica micelar del precipitado. Estos otros
componentes son liberados a través del precipitado en una forma
reproducibile y controlable particularmente en una forma prolongada
según comparado con cuando dichos componentes adicionales
10 hubieran sido administrados en forma libre de manera que los
precipitados de acuerdo con la invención que comprenden tales
componentes adicionales e incorporados en si mismos representan
formulaciones de almacén de estos otros compuestos.

Una modalidad preferida de los precipitados de acuerdo con la
15 invención de esta manera comprende uno o más de otros
componentes además de aquellos mencionados anteriormente. Estos
otros componentes por ejemplo se seleccionan de agentes
farmacéuticamente activos, pesticidas, agroquímicos, colorantes,
diagnósticos, enzimas y alimentos.

20 El componente polimérico aniónico de los precipitados de
acuerdo con la presente invención comprende uno o más de un
polímero soluble en agua aniónico en mezcla.

Con respecto a estos polímeros soluble en agua significa
para los propósitos de esta solicitud que por lo menos un 0.5% en
25 peso y más en particular 1% en peso y más del componente de

polímero puede ser disuelto en agua. Las concentraciones adecuadas dependen en general de la viscosidad de la solución resultante. Frecuentemente es difícil manejar soluciones acuosas de más de 2 a 3% en peso del componente de polímero ya que estas soluciones ya
5 tienen una viscosidad demasiado alta. Algunas veces tales soluciones pueden ser hidrogeles ya sólidos.

El término polímero aniónico representa para los propósitos de la presente solicitud un polímero que comprende grupos los cuales por lo menos parcialmente se disocian en un medio acuoso formando así grupos moléculas aniónicos unidos al polímero e
10 imparten solubilidad de agua al compuesto de polímero por ejemplo grupos de ácido carboxílico o de sal de ácido carboxílico. Los polímeros aniónicos adecuados incluyen polímeros solubles en agua no tóxicos tales como ácido hialurónico, carboximetilcelulosa, otros
15 derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, polímeros de tipo de ácido polimetacrílico como ácidos poliacrílicos tales como Carbopol® neutro o acrilato de etilo, poliacrilamidas, productos
20 naturales tales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, goma de caraya, goma de xantana, carragenina, agar y acacia, derivados de almidón tales como acetato de almidón y almidón de hidroxipropilo y almidón de carboximetilo y sales solubles en agua de dichos polímeros y también otros productos sintéticos tales como alcohol
25 polivinílico, polivinilpirrolidona, éter polivinilmetílico u óxido de

polietileno

Los polímeros aniónicos preferidos son ácido hialurónico carboximetilcelulosa almidón de carboximetilo ácido algínico componentes poliméricos de tipo de ácido poliacrílico goma de 5 Santana goma de tragacanto sales solubles en agua de uno de dichos componentes y mezclas de dos o más de dichos polímeros o sales de polímero Los particularmente preferidos son ácido hialurónico carboximetilcelulosa goma de Santana sales solubles en agua de uno de estos componentes o mezclas de dos o más de los 10 mismos

El componente de tipo amonio anfifílico de los precipitados comprende uno o más compuestos de tipo amonio anfifílico Los compuestos de tipo amonio anfifílico adecuados incluyen compuestos monoméricos que tienen uno o más por ejemplo dos grupos de 15 amonio cuaternizado y compuestos poliméricos por ejemplo polímeros o copolímeros de monómeros que tienen un grupo de amonio cuaternizado El peso molecular de compuestos de tipo amonio polimérico adecuado varía de por ejemplo 10 000 a 1500000 en particular de 35 000 a 1000000 (determinado con el 20 método de difusión de luz) la densidad de carga por ejemplo de 0.1 a 15 en particular de 0.1 a 10 meq/g Para los propósitos de esta solicitud el término compuestos de tipo amonio se entiende que incluye también compuestos N-heterocíclicos cuaternizados por ejemplo compuestos de piridinio N sustituidos

25 Los compuestos de tipo onio anfifílicos adecuados incluyen

agentes tensoactivos catiónicos varios de los cuales están
comercialmente disponibles Los compuestos de tipo amonio
anfifílico particularmente preferidos son por ejemplo cloruro de
benzalconio cloruro de benzoxonio cloruro de cetilpiridinio bromuro
5 de cetiltrimetilamonio cocoamidopropil-N N N-trimetilglicina
palmitoil carnitina cocoilglutamato de sodio Particularmente
preferidos también son los agentes tensoactivos vendidos bajo el
nombre comercial de Luviquat® (BASF) y tipos similares Estos
incluyen compuestos monoméricos como por ejemplo Luviquat
10 MONO CP una solución acuosa al 30% de fosfato diácido de
cetildimetil(2-hidroxiethyl)amonio Luviquat® MONO LS una solución
al 30% de metilsulfato de laural/miristil-trimetilamonio en agua
(densidad de carga c 2.9 meq/g) o Luviquat® Dimer 18 una solución
al 50% de cloruro de hidroxipropil bisestearildimetilamonio en una
15 mezcla de 50/50 de agua y etanol Los agentes tensoactivos
adecuados también incluyen compuestos poliméricos en particular
copolímeros de vinilpirrolidona y/o vinilcaprolactama con monómeros
que tienen un grupo de amonio cuaternizado como metacrilatos de
trialquilamonio o compuestos de N-alkilvinilimidazolinio Los
20 agentes tensoactivos poliméricos adecuados tienen por ejemplo un
peso molecular de entre 25000 y 1000000 y más (determinado con el
método de difusión de luz) y una densidad de carga que varía de 0.3
a 10 meq/g Los ejemplos incluyen Luviquat® Q 11 PN un polímero
de 67% en peso de vinilpirrolidona y 33% en peso de etilsulfato de
25 metacrilato de dimetiletilamonio teniendo un peso molecular

(determinado con un método de difusión de luz) de aproximadamente 1000000 y una densidad de carga de 0.8 meq/g en una solución acuosa de 19.21% de contenido de sólidos Luviquat® Hold un copolímero de 50% en peso de vinilcaprolactama 40% de 5 vinilpirrolidona y 10% en peso de metilsulfato de N-metilvinilimidazolínio teniendo un peso molecular (determinado con el método de difusión de luz) de aproximadamente 700000 y una densidad de carga de 0.5 meq/g en una solución de agua/etanol de 19.21% de contenido de sólidos así como Luviquat® FC 370 10 Luviquat®HM 552 Luviquat® FC 905 Luviquat® Care los cuales son copolímeros de vinilpirrolidona (VP) y N-metilvinilimidazol (QVI) en solución acuosa teniendo una composición como se detalla en el siguiente cuadro

15

Nombre comercial	Composición [%/p]		Anión	Contenido de sólidos [%]	Peso molecular ^A	Densidad de carga [meq/g]
	VP	QVI				
Luviquat® FC 370	70	30	Cl ⁻	38-42	c. 100000	2.0
Luviquat® FC 550	50	50	Cl ⁻	38-42	c. 80000	3.3
Luviquat® HM 552	55	45	Cl ⁻	19-21	c. 400000	3.0
Luviquat® FC 905	5	95	Cl ⁻	38-42	c. 40000	6.1
Luviquat® Care	80	20	H ₂ CSO ₄	6-7	c. 1000000	1.09

20 ^{A)} determinado con el método de difusión del uso

Los agentes tensoactivos comercialmente disponibles adecuados también pueden comprender pequeñas cantidades de aditivos por ejemplo conservadores como compuestos de 25 alquilparaben y solventes orgánicos inertes y pueden ser fácilmente seleccionados por algún experto en la técnica de acuerdo con los

requerimientos en el campo específico de uso de los precipitados

Otra modalidad específica de los compuestos de tipo de amonio anfifílico adecuados son fosfolípidos catiónicos correspondientes en particular compuestos de lisofosfatidil-colina compuestos de
5 fosfatidilcolina como por ejemplo fosfatidilcolina de yema de huevo esfigomielina derivados de esfingosina correspondientes y sus mezclas. Los fosfolípidos como aquellos que tienen la ventaja de que son de origen natural y de esta manera especialmente compatibles a los tejidos por un lado se ha encontrado que la dureza y
10 consistencia de los precipitados que comprenden los componentes anfifílicos de este tipo es menos favorable según comparado con los precipitados de acuerdo con la invención basándose en otros compuestos de tipo de amonio anfifílico. Los fosfolípidos también pueden ser utilizados en combinación con otros compuestos de tipo
15 de amonio anfifílico en particular en combinación con aquellos compuestos de amonio anfifílico mencionados anteriormente.

Los compuestos de tipo amonio anfifílicos seleccionados del grupo que consiste de cloruro de benzalconio cloruro de benzoxonio cloruro de cetilpiridinio bromuro de cetiltrimetilamonio cloruro de
20 cetilpiridinio bromuro de cetiltrimetilamonio fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio (Luviquat® CP) cocoamidopropil-N N N trimetilglicina derivados de acil carnitina por ejemplo aquellos descritos en la patente de E U A 4 194 006 o 5 731 380 en particular palmitoil carnitina cocoilglutamato de sodio y mezclas
25 de uno o más miembros de dicho grupo son particularmente una

elección preferida para los precipitados de la presente invención

El componente de ciclodextrina de los precipitados de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más compuestos de ciclodextrina. Un compuesto de ciclodextrina como se denomina en la presente solicitud es ya sea alfa, beta o gama ciclodextrina por sí mismo, un derivado del mismo, por ejemplo, un derivado parcialmente éterificado, por ejemplo, un derivado de éter hidroxialquílico o una mezcla del mismo. Se debe observar que un compuesto de ciclodextrina aleatoriamente seleccionado no forma automáticamente un complejo de inclusión con cualquier otro compuesto aleatoriamente seleccionado, el cual pueda desearse ser incorporado en los precipitados de la presente invención. En dichos casos, por lo tanto, se prefiere utilizar el compuesto de ciclodextrina que satisface las necesidades de calidad de otros de los componentes que sean incorporados en el precipitado. Estas correlaciones son conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Las alfa-, beta- o gama-ciclodextrinas apropiadamente sustituidas son, por ejemplo, derivados alquilados, hidroxialquilados, carboxialquilados o alcóxicarbonilalquilados. Otros ejemplos típicos son derivados de carbohidrato de ciclodextrinas tales como mono- o diglicosil-alfa-, beta- o gama-ciclodextrina, mono- o dimaltosil-alfa-, -beta- o -gama-ciclodextrina o panosil-ciclodextrina.

Los precipitados preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen particularmente aquellos en donde el componente de ciclodextrina se selecciona de alfa-ciclodextrina, beta-

ciclodextrina gama-ciclodextrina y mezclas de los mismos

Cuando se desea los precipitados de acuerdo con la invención también pueden comprender pequeñas cantidades por ejemplo cantidades efectivas de 0.0001 hasta 5% en peso por ejemplo de 0.3% en peso de aditivos compatibles como por ejemplo estabilizadores o conservadores y modificadores compatibles por ejemplo plastificantes o agentes de flexión además de los componentes ya mencionados

Los precipitados de acuerdo con la invención por ejemplo pueden ser fabricados a través de un procedimiento en donde el componente polimérico aniónico el componente de tipo amonio anfifílico el componente de ciclodextrina y los otros componentes que serán incorporados en el precipitado se ponen en contacto entre sí ya sea consecutiva o simultáneamente en un medio acuoso en cantidades efectivas para formar dicho precipitado en donde por lo menos el componente polimérico aniónico el componente anfifílico y el componente de ciclodextrina están presentes en una forma disuelta cuando hacen contacto y en donde las cantidades de los componentes se seleccionan de manera que se forma el precipitado

La formación del precipitado en el procedimiento antes descrito ocasiona una reducción inmediata de la viscosidad de las mezclas de reacción. El precipitado después puede ser aislado por ejemplo a través de filtración o centrifugación como un polímero humano

Opcionalmente se puede obtener un precipitado seco después de un secado suficiente y cuidadoso. Por ejemplo el secado puede

lograrse ventajosamente sumergiendo el material precipitado humedo opcionalmente después lavándolo una o más veces de preferencia con agua en un solvente orgánico volátil enfriado por ejemplo acetona teniendo una temperatura preferiblemente menor que 12°C dejando el material en contacto con dicho solvente durante
5 cierto periodo por ejemplo algunos minutos a aproximadamente 1 hora separándolo después y removiendo el solvente restante opcionalmente a temperatura elevada y/o bajo vacio

El precipitado seco cuando hace contacto con agua otra vez
10 gira en un plástico de tipo hule flexible elástico que no muestra un hinchamiento importante en el agua después de volver a humedecer La matriz que se vuelve a humedecer parece físicamente estable cuando se almacena en agua a temperatura ambiente durante por lo menos 6 meses No se observaron infecciones bacterianas o fungicas
15 cuando la matriz rehumedecida se almacenó durante 6 meses en bolsas de polietileno selladas conteniendo agua desionizada

Si se desea el precipitado fácilmente puede ponerse en cualquier forma deseada utilizando métodos convencionales como compresión o enrollamiento por ejemplo Justo como es posible para
20 formar fibras láminas o hilos de los precipitados de acuerdo con la invención

En una modalidad preferida del procedimiento para fabricar los precipitados deseados el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y otros componentes que son solubles
25 en agua y que van ha ser incorporados en dicho precipitado se

disuelvan en un medio acuoso para formar una primera composición el componente de tipo amonio anfifílico y otros componentes que son insolubles en agua y van a ser incorporados en el precipitado se mezclan con un vehículo o líquido adecuado preferiblemente también un medio acuoso para formar una segunda composición y las primera y segunda composiciones se mezclan para formar el precipitado

Esta modalidad del procedimiento por ejemplo ventajosamente se puede utilizar para formar un revestimiento de un precipitado de acuerdo con la presente invención sobre un vehículo sólido. En este caso el procedimiento incluye revestir el vehículo con la primera composición y un tratamiento subsecuente del vehículo así tratado con dicha segunda composición para formar un revestimiento del precipitado sobre el mismo. La administración de la primera y/o segunda composición sobre el vehículo por ejemplo puede realizarse a través de aspersión o a través de otro método adecuado

Con respecto a sus propiedades de biomaterial los precipitados de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para aplicaciones biomédicas. Estos pueden ser utilizados como tales esto significa sin ningún componente adicional por ejemplo para hacer cubiertas de superficie biodegradables cubiertas quirúrgicas para heridas vendajes o hilos

Una modalidad específicamente útil de la presente invención sin embargo son los precipitados que comprenden uno o más de otros componentes que comprenden un agente farmacéuticamente

activo El agente farmacéuticamente activo por ejemplo se puede seleccionar del grupo que consiste de esteroides prostanoides profármacos de óxido nítrico antihistaminas antibióticos agentes citostáticos antivirales hormonas de péptido anestésicos locales
5 agentes anti glaucoma agentes anti-inflamatorios anti hipertensores agentes anti-angiogénicos y mezclas adecuadas de los mismos La cantidad de componente farmacéuticamente activo puede variar en amplias escalas y de acuerdo con la indicación y requerimientos específicos Las cantidades adecuadas del
10 Ingrediente activo farmacéutico varían de por ejemplo 1 a 20% en peso especialmente de 3 a 15% en peso más especialmente de 5 a 10% en peso basándose en el precipitado completo

Estos precipitados farmacéuticamente efectivos son entre otras cosas útiles para la fabricación de dispositivos médicos tales como implantes o insertos médicos o cubiertas de superficies
15 médicas cubiertas o hilos quirúrgicos para heridas

Sin embargo particularmente preferido es el uso de tales precipitados en la fabricación de farmacéuticos Por lo tanto la invención también se refiere a una composición farmacéutica que
20 comprende un precipitado de acuerdo con la invención el cual comprende un agente farmacéuticamente activo

En particular la liberación generalmente prolongada de los agentes farmacéuticamente activos a partir de los precipitados según comparado con cuando dichos agentes farmacéuticamente activos
25 fueran administrados en forma libre hace que los precipitados de la

presente invención sean extremadamente útiles por ejemplo para la fabricación de formulaciones de almacén de todos tipos de agentes farmacéuticamente activos

Aunque las composiciones farmacéuticas pueden ser
5 administradas en cualquier forma adecuada también es posible administrar dichas composiciones a través de administración consecutiva o simultánea de una o más composiciones cada una comprendiendo uno o más de los componentes del precipitado que va a ser administrado y formar dicho precipitado in situ en lugar de
10 administración. A manera de ejemplo tales composiciones parciales por ejemplo pueden ser inyectadas en un cuerpo viviente por ejemplo subcutánea o intramuscularmente con el fin de formar de esta manera un almacén o depósito subcutáneo o intramuscular in situ de un agente farmacéuticamente activo deseado en un lugar
15 deseado. También es posible por ejemplo administrar composiciones farmacéuticas sobre heridas la piel u otras superficies orgánicas sólidas rociando consecutivamente dichas composiciones parciales sobre el lugar deseado formando así un recubrimiento en el lugar que es capaz de suministrar un agente
20 farmacéuticamente activo deseado en dicho lugar durante un periodo largo de tiempo

Un objeto más de la presente invención por lo tanto es un equipo para administrar una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención a un sujeto a través de administración
25 simultánea o preferiblemente consecutiva de partes de dicha

composición al sujeto formando así la composición in situ en el lugar de administración dicho equipo comprende dos o más de dos composiciones parciales cada una comprendiendo uno o más pero no todos los componentes de dicha composición farmacéutica por lo
5 que los componentes destinados a formar el precipitado están presentes en dichas composiciones para administración consecutiva o simultáneas en cantidades efectivas para formar el precipitado cuando hacen contacto entre sí

Una forma específica del equipo descrito comprende una
10 primera composición que comprende el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y los otros componentes que serán incorporados en dicho precipitado los cuales son solubles en agua disueltos en un medio acuoso y una segunda composición que comprende el componente de amonio anfifílico y los
15 componentes que serán incorporados en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua mezclados con un vehículo líquido adecuado preferiblemente un medio acuoso

Las modalidades específicas de este equipo incluyen equipos correspondientes para administración subcutánea o intramuscular de
20 la composición farmacéutica y para la administración a la composición farmacéutica a través de rociado por ejemplo sobre heridas piel u otras superficies orgánicas sólidas

Un objeto más de la presente invención es un método para administrar un compuesto farmacéuticamente activo a un sujeto con
25 la necesidad de esto que comprende la administración de una

composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 o 16 que comprende dicho compuesto farmacéuticamente activo

Otro objeto más de la invención es un método para administrar una composición farmacéutica como se describe anteriormente a un
5 sujeto que incluye la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de dos o más de dos composiciones parciales cada una comprendiendo uno o más de los componentes de dicha composición farmacéutica formando así la composición farmacéutica in situ en el
lugar de administración en donde los componentes designados a
10 formar el precipitado están presentes en las composiciones parciales en cantidades efectivas para formar el precipitado cuando hacen contacto entre sí

Una modalidad específica de dicho método incluye la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de una
15 primera composición que comprende el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y los otros componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son solubles en agua disueltos en un medio acuoso y una segunda composición que comprende el componente anfifílico y los componentes comprendidos
20 en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua mezclados con un vehículo líquido adecuado de preferencia un medio acuoso

Las composiciones parciales por ejemplo pueden ser subcutánea o intramuscularmente inyectadas en el sujeto o se administran sobre heridas piel u otras superficies sólidas de un
25 sujeto preferiblemente a través de rociado

Los siguientes ejemplos explican la invención con mayor detalle

EJEMPLO 1

5 Preparación del biomaterial de ácido hialurónico/agente tensoactivo/gama ciclodextrina

Este ejemplo describe un precipitado básico de acuerdo con la invención y un método para preparar el mismo

Se disolvieron 50 g de gama-ciclodextrina (gCD) en 950 g de
10 agua desionizada a 25°C dando como resultado una solución ligeramente turbia. La solución de gCD agitada se le agregaron 10 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agitó durante 60 minutos a 25°C para obtener una solución densa transparente o ligeramente opalescente sin ninguna partícula sólida. A esta solución acuosa se
15 le agregaron 65 ml de una solución de Luviquat Mono CP conteniendo 30% (19.5 g) de fosfato diácido de cetil-dimetil-(2-hidroxiethyl) amonio durante la agitación con 150 rpm (la solución de Luviquat Mono CP comercial se compró en BASF). La solución se convirtió en una suspensión de color blanco y en aproximadamente
20 20 minutos después de la adición del agente tensoactivo se formó un precipitado de polímero de tipo hule de color blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más con 150 rpm después se dejó reposar a temperatura ambiente para sedimentar el precipitado de cuerpo. El producto se aisló a través de filtración y se lavó tres
25 veces con 500 ml de agua desionizada. El producto húmedo lavado

es un polímero viscoelástico de tipo hule blanco. Después de secar al vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 60 g de un sólido amorfo blanco (rendimiento 75%).

Se prepararon 3 diferentes lotes siguiendo la tecnología anterior y se analizaron a través del método de HPLC. El Cuadro 1 lista los resultados de análisis de las matrices poliméricas insolubles formadas después de volver a disolver en metanol.

CUADRO 1

Resultados del Análisis de HPLC de la composición de los precipitados preparados de acuerdo con el Ejemplo 1

Lote No	Composición a través de HPLC (%)			Rendimiento (%)
	Na hialuronato	g-CD	Lubquat® Mono CP	
20/51/1	12.4	58.9	18.0	75
20/51/2	12.7	52.0	26.3	74
20/51/3	12.8	52.0	26.0	71

Se concluye a partir de los datos anteriores que la capacidad de reproducción del método de fabricación es aceptable. Los productos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 tienen una composición similar como se muestra a través del análisis de HPLC. El licor madre de la mezcla de reacción anterior se analizó a través de HPLC y se encontró que contenía tanto gCD como agente tensoactivo pero no ninguna huella de la sal de sodio de ácido hialurónico.

Además es de gran importancia analítica conocer el contenido real de agua de estos biomateriales secos. El contenido de agua de las muestras se determinó a través de los métodos de pérdida y secado de Karl Fisher. El contenido de agua de tres lotes consecutivos se proporciona en el Cuadro 2 a continuación

CUADRO 2

Contenido y pérdida en agua en valores de secado de los biomateriales de acuerdo con el Ejemplo 1

10

Muestra	Contenido de agua por Karl Fisher (%)	Pérdida sobre secado (%)
20/51/1	14.3	15.9
20/51/2	14.8	15.5
20/51/3	14.0	16.0

15

La calorimetría de exploración diferencial muestra pérdidas de agua a diferentes escalas de temperatura. Esto indica que el contenido de agua de las muestras de acuerdo con la presente invención está compuesto de fracciones de agua unidas en diferentes forma

20

EJEMPLO 2

Caracterización física y química de los biomateriales de acuerdo con el Ejemplo 1

Composición química

25

El análisis de la composición de los biomateriales de ácido

hialurónico/agente tensoactivo/gama ciclodextrina se realizó utilizando las técnicas de HPLC y de electroforesis capilar. Estas técnicas además de la composición de las matrices proporcionan información sobre la integridad química de los tres componentes presentes en la matriz indicando que no hay ninguna conversión química de los componentes después de la formación del biomaterial. La espectroscopia casi infrarroja (NIR) y de NMR proporcionó otra evidencia del hecho de que no se formó ninguna entidad química nueva después de la interacción de los tres componentes que producen la matriz insoluble en agua.

Características de estado sólido de la matriz de ácido hialurónico/gCD/agente tensoactivo

La matriz sólida dura de tierra blanca aparece a morfa en rayos X. No se puede determinar ningún punto de fusión exacto utilizando el aparato de punto de fusión convencional. Después de calentamiento el material sólido no muestra ninguna transición de fase hasta 210°C. Sin embargo, por arriba de esta temperatura la matriz de polímero se hace de color café y queda térmicamente degradada.

El análisis térmico a través de calorimetría de exploración diferencial en una atmósfera de gas inerte además apoya la observación anterior. En una atmósfera de nitrógeno los biomateriales de acuerdo con la presente invención no muestran ningún pico endotérmico de fusión exacto. Sin embargo se

caracterizan por un flujo de calor endotérmico muy amplio tomando lugar entre 40-188°C. Este procedimiento tiene un máximo alrededor de 100°C de esta manera parece estar relacionado con la pérdida de agua ligada. A temperaturas más altas este procedimiento
5 probablemente es traslapado por una transición de vidrio. El flujo de calor endotérmico es seguido de 188°C a través de un flujo de calor exotérmico acuoso con un máximo a 215°C. Esto fue asumido como la consecuencia de ya sea una reacción química de estado sólido entre los constituyentes o más probablemente la degradación
10 térmica de la matriz polimérica.

EJEMPLO 3

Preparación del biomaterial de agente tensoactivo/ácido hialurónico/alfa ciclodextrina, Luviquat Mono CP

15

Se disolvieron 18 g de alfa-dextrina (aCD) en 150 g de agua desionizada a 25°C. A la solución de aCD agitada se le agregaron 2.0 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agitó durante 45 minutos a 25°C para obtener una solución densa transparente. A
20 esto se agregaron durante la agitación 8.6 ml de Luviquat Mono CP (una solución acuosa al 30% comprada en BASF). La solución se convirtió en una suspensión blanca y en 30 minutos después de la adición del agente tensoactivo ocurrió el precipitado de polímero de tipo hule blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos
25 después se dejó reposar a temperatura ambiente para sedimentar el

precipitado. El precipitado se aisló a través de filtración y se lavó 5 veces con 30 ml de agua desionizada. Después de secar al vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 12 g de un sólido vítreo blanco (rendimiento 60%).

5

EJEMPLO 4

Preparación de un biomaterial de agente tensoactivo/ácido hialurónico/beta-ciclodextrina, Luviquat Mono CP

10 Se disolvieron 18 g de beta-ciclodextrina (bCD) en 800 g de agua desionizada a 37°C. A la solución de bCD agitada se le agregaron 2.0 g de hialuronato de sodio y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 37°C para obtener una solución ligeramente opalescente sin ninguna partícula sólida en ella. A esta solución se
15 agregaron durante agitación 6.5 ml de Luviquat Mono CP (una solución acuosa al 30% comprada en BASF). La mezcla de reacción se enfrió de 37°C a 25°C. La solución se hizo una suspensión de color blanco y 45 minutos después de terminar la adición del agente tensoactivo ocurrió un precipitado de polímero amorfo blanco. La
20 mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20°C después se dejó reposar en el refrigerador. El precipitado se aisló a través de filtración y se lavó 5 veces con 15 ml de agua desionizada. Después de secar al vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 7.0 g de un sólido vítreo blanco (rendimiento 31.8%).

25

Reemplazo de ácido hialurónico con otros polímeros aniónicos

Se ha encontrado que el fenómeno básico de la formación de biomateriales insolubles en agua observados para ácido hialurónico/agente tensoactivo de tipo de amonio cuaternario/y
 5 ciclodextrina ocurre también con algunos otros polímeros aniónicos solubles en agua de diferente estructura química. Se asume que los polímeros aniónicos reaccionan con moléculas anfifílicas catiónicas (por ejemplo agentes tensoactivos) a través de una interacción iónica y las ciclodextrinas están unidas a estas sales
 10 macromoleculares a través de la interacción apolar-apolar en la cola lipofílica de los agentes tensoactivos. Este es el porque un lavado muy excesivo con agua no puede remover el componente de ciclodextrina altamente soluble de las matrices poliméricas.

Se involucraron los siguientes polímeros iónicos solubles en
 15 agua comunes

Polisacáridos

- Alginato de sodio
- Carboximetilcelulosa
- Almidón de carboximetilo
- 20 - Goma de xantana
- Pectina
- Goma de tragacanto

Poliacrilatos.

- 25 - Carbopol 980 NF

- Pioneer NP 37N

Cada uno de los tres polímeros aniónicos anteriores se encontró que proporciona una reacción positiva con agentes tensoactivos de tipo amonio cuaternario y ciclodextrinas es decir
5 todos formaron un precipitado insoluble en agua como se describe con detalle en los siguientes ejemplos

EJEMPLO 5

Preparación del biomaterial de carboximetilcelulosa

10 (CMC)/bromuro de cetil-trimetil amonio (CTAB)/g-ciclodextrina
(gCD)

Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y reaccionaron como sigue

15 Solución No 1 se prepararon 100 ml de carboximetilcelulosa al 1% y después de agitar a 25°C se agregaron en porciones 5 g de gCD cristalina y se disolvió

Solución No 2 100 ml de bromuro de cetil-trimetil-amonio al 5% conteniendo solución acuosa

20 Procedimiento La solución No 2 se agregó a la solución No 1 durante una lenta agitación (alrededor de 30 rpm) a 25°C Después de alimentar la solución No 2 se formó inmediatamente un precipitado blanco Después de que las dos soluciones se mezclaron concienzudamente durante 10 minutos a aproximadamente 30 rpm la
25 matriz insoluble formada se filtró sobre un filtro de vidrio a través de

vacío El precipitado húmedo se lavó 5 veces con 100 ml de agua desionizada El lavado con agua se encontró que mejoró la consistencia las propiedades físicas/mecánicas (elasticidad dureza) de la matriz formada El producto lavado húmedo se extendió en una
5 capa con un grosor de aproximadamente 3.5 mm y se dejó secar al aire durante 12 horas

Rendimiento 8.2 g (74%) de un polímero amorfo blanco

CUADRO 3

10 **Composición de matrices poliméricas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4**

Muestra	Análisis de componentes a través de HPLC (%)*		
	CMC	g CD	CTAB
Matriz Ejemplo 5	Aproximadamente 12	Aproximadamente 12	Aproximadamente 30

15

EJEMPLO 6

Preparación del biomaterial de goma de xantana/bromuro de cetil-trimetil amonio (CTAB)/g ciclodextrina (gCD)

20

Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y reaccionaron como sigue

Solución No. 1 en 100 ml de agua desionizada se disolvió 1 g de goma de goma de xantana después de agitación a 25°C se
25 agregaron 5 g de gCD cristalina La solución resultante fue una

solución densa ligeramente turbia

Solución No 2 en 100 ml de agua desionizada se disolvieron 5 g de bromuro de cetil trimetil-amonio dando como resultado una solución transparente clara

- 5
- Procedimiento La solución No 2 se agregó a la solución No 1 durante una lenta agitación (aproximadamente 30 rpm) a 25°C Después de alimentar la solución No 2 se formó inmediatamente una precipitación incolora Después de que las dos soluciones se mezclaron concienzudamente durante 10 minutos a aproximadamente
- 10
- 30 rpm la matriz de tipo jalea insoluble formada se filtró El cuerpo polimérico incoloro ligeramente opalescente húmedo se lavó 5 veces con 100 ml de agua desionizada El producto humedo se extendió en capaz con un grosor de aproximadamente 3 5 mm y se dejó secar al aire durante 12 horas
- 15
- Rendimiento se obtuvo un polímero vítreo blanco de 9 1 g (81%) su composición se muestra en el Cuadro 4

CUADRO 4

20

Resultados del análisis de HPLC de la composición de matrices poliméricas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 6

Muestra	Resultados del análisis de componentes a través de HPLC (%)*		
	Goma de xantana	g CD	CTAB
Matriz Ejemplo 6	Aproximadamente 10	Aproximadamente 50	Aproximadamente 35

EJEMPLO 7**Preparación del biomaterial de goma de xantana/cloruro de
benzalconio (BAC)/g-ciclodextrina (gCD)**

5 Se prepararon dos soluciones acuosas separadas a temperatura ambiente y reaccionaron como sigue

 Solución No 1 en 100 de agua desionizada se disolvió 1 g de goma de xantana después de agitación a 25°C se agregaron 5 g de gCD cristalina La solución resultante fue una solución densa pero
10 agitable ligeramente turbia

 Solución No 2 en 100 ml se utilizó cloruro de benzalconio al 50% (p/v)

 Procedimiento la solución No 2 se agregó gota a gota a la solución No 1 durante una lenta agitación (aproximadamente 45-50
15 rpm) a 25°C Se observó una formación inmediata de precipitación cuando se agregó la solución de cloruro de benzalconio Después de las dos soluciones fueron completamente unificadas y concienzudamente mezcladas y se formó un cuerpo polimérico incoloro insoluble, denso La matriz de tipo jalea insoluble se obtuvo
20 a través de filtración El cuerpo polimérico húmedo se lavó 5 veces con 150 ml de agua desionizada y se extendió en capas con un grosor de aproximadamente 3 5 mm y se dejó secar al aire

 Rendimiento se obtuvieron 10.2 g (92%) de un polímero incoloro

EJEMPLO 8**Selección de los constituyentes de agente tensoactivo de tipo de amonio cuaternario para la producción de biomaterial**

5 Se seleccionaron los siguientes agentes tensoactivos comercialmente disponibles de diferente estructura molecular como los adecuados para hacer biomateriales de acuerdo con la presente invención

- Cloruro de cetil-piridinio CPC (Merck)
- 10 Bromuro de cetil-trimetil-amonio CTAB (Merck)
- Cloruro de benzalconio BAC (Eu Pharm Grade Novartis)
- Cloruro de benzoxonio BOC (Eu Pharm Grade Novartis)
- Cocoamidopropil-N N N-trimetil glicina (Goldschmidt)
- Grupo de producto Luviquat™ (BASF) de agentes tensoactivos
- 15 Luviquat Holo Luviquat FC 905 Luviquat FC 550 Luviquat FC 370
- Luviquat Care Luviquat HM 552 LuviquatPO 11 PN Luviquat MONO CP Luviquat MONO LS

EJEMPLO 9

20 **Aplicación de aminoácido y derivados de amina que llevan una porción de amonio cuaternario para la preparación de biomaterial**

La sustitución de los agentes tensoactivos de tipo de amonio cuaternario con compuestos análogos de existencia natural más

25 condescendientes con los tejidos puede mejorar la utilidad práctica

44

de estas matrices poliméricas La clasificación sistemática ha
conducido al reconocimiento de sustancias estructuralmente
análogas que llevan una porción de amonio cuaternario sin cadena
más larga de alquilo y no son apropiadas para formar una matriz
5 insoluble en agua para la presente invención (ver Cuadro 5)

CUADRO 5

**Reacción de ácido hialurónico, una sustancia de tipo de amonio
cuaternario y gCD**

10

Substituto de agente tensoactivo	Reacción con ácido hialurónico/gCD	Comentarios
Cloruro de colina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
L-carnitina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
N-guanidinometil L-arginina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara
N N N trimetil-L-lisina	Sin precipitado	La mezcla de reacción permanece clara

15

Se puede ver a partir de los datos anteriores que la presencia
de una parte lipofílica sobre los compuestos de tipo de amonio
cuaternario es un pre-requisito importante para la formación de
precipitado de esta manera la sustancia debe ser de carácter
20 anfifílico

25

EJEMPLO 10**Selección de los componentes de tipo de amonio cuaternario sin agente tensoactivo para la construcción de biomateriales**

5 Se ha encontrado que además de los agentes tensoactivos catiónicos formadores de matriz anteriores algunos de los fosfolípidos compatibles con tejidos de existencia natural también pueden ser utilizados para hacer biomateriales de acuerdo con la presente invención Sin embargo la dureza y consistencia de tales

10 materiales son menos favorables que aquellas de los biomateriales hechos de agentes tensoactivos

Se encontró que las siguientes sustancias desarrollan matrices poliméricas con polímeros aniónicos

- esfingomielina
- 15 - esfingosina
- lisofosfatidil colina

EJEMPLO 11**Incorporación del fármaco de fumarato ácido de cetotifen soluble en agua en el biomaterial de acuerdo con el Ejemplo 1**

Las matrices poliméricas cargados con fármaco principalmente pueden ser preparadas en una reacción de depósito Si el activo de fármaco que será incorporado es uno soluble en agua éste se

25 disolverá junto con la ciclodextrina y el componente de polímero

aniónico soluble en agua. Los activos insolubles en agua pueden ser incorporados en una forma similar excepto que se disolverán junto con los agentes tensoactivos o fosfolípidos como se describe a continuación.

- 5 Se disolvieron 5.0 g de gCD (3.9 mmoles) en 89.7 g de agua desionizada. A la solución de gCD agitada se le agregaron 1.8 g de fumarato ácido de cetotifen (3.9 mmoles) con agitación continua. Después se agregaron 1.0 g de hialuronato de sodio y exclusión de cetotifen y ciclodextrina ligeramente turbia y la mezcla se agitaron a
- 10 600 rpm durante 60 minutos a 25°C. La mezcla de reacción se convirtió a una solución viscosa densa en aproximadamente 15 minutos. A esta solución densa se le agregaron gota a gota 3.3 ml de una solución al 30% de Luviquat Mono CP equivalente a 1.0 g de agente tensoactivo. La mezcla de reacción clara inmediatamente se
- 15 volvió a una suspensión lechosa a partir de la cual se formó un cuerpo semisólido un precipitado. La agitación adicional durante 30 minutos a temperatura ambiente hizo la obtención de una matriz polimérica de tipo hule de color blanco. El material insoluble se aisló a través de filtración simple. El producto húmedo se lavó 5
- 20 veces con 5 ml de agua fría y se secó a un peso constante a temperatura ambiente al vacío. Rendimiento 8.2 g (rendimiento del 70%) de un sólido vítreo de color blanco con un contenido de cetotifen de 8.0%.

EJEMPLO 12**Funcionamiento farmacéutico de la matriz de HA/gCD/Mono CP de acuerdo con el Ejemplo 1**

5 Se prepararon dos lotes consecutivos de la matriz polimérica a escala de laboratorio y se cargaron con el fármaco de investigación soluble en agua seleccionado fumarato ácido de cetotifen de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 11. El perfil de liberación In Vitro de la formulación de depósito de cetotifen se
10 realizó como sigue

 Se agitaron 1 g de la matriz polimérica seca cargada con fumarato ácido de cetotifen de acuerdo con el Ejemplo 11 a 600 rpm en 50 ml de agua desionizada a 37°C. La cantidad liberada de fumarato ácido de cetotifen se determinó a través de HPLC. Los
15 resultados de la prueba de liberación In Vitro en los dos lotes paralelos se presentan en el Cuadro 6

20

25

CUADRO 6

Liberación de fumarato ácido de cetotifen a partir de dos lotes consecutivos de la matriz polimérica de HA/gCD/luviquat Mono CP de acuerdo con el Ejemplo 1 en agua desionizada a 37°C

5

10

Tiempos (minutos)	Fumarato ácido de cetotifen liberado (mg/ml)	
	HA/gCD/Mono CP/fármaco (Lote 1)	HA/gCD/Mono CP/fármaco (Lote 2)
5	0 19	0 20
10	0 29	0 30
20	0 37	0 42
30	0 45	0 50
40	0 50	0 55
50	0 52	0 56
60	0 50	0 62
80	0 58	0 63
100	0 57	0 66
120	0 62	0 64

15

Los datos anteriores muestran que las capacidad de reproducción de lote a lote del procedimiento que conduce a matrices cargadas con fármaco es aceptable y los resultados biomateriales con funcionamiento farmacéutico reproducible Se encontró que aproximadamente el 40% de la cantidad de entrada total de ceptotifen se liberó en dos horas en un sistema acuoso agitado a partir de la matriz de HA/gCD/mono CP de acuerdo con el Ejemplo 1 mientras que la liberación del cetotifen total no formulado es mucho más rápida bajo las mismas condiciones (El mismo sistema sin ninguna agitación es decir solamente permitiendo un reposo en

20

25

agua liberó un 40% del fumarato ácido de cetotifen cargado en aproximadamente 4-5 días solamente)

EJEMPLO 13

5 Efecto del cambio de composición de matriz en la liberación de fármacos solubles en agua

El cambio de la composición de las matrices insolubles en agua preparadas de acuerdo con la presente invención se encontró que
10 afecta el perfil de liberación de los fármacos embebidos. Se prepararon matrices con una carga de cetotifen al 8% como se describió en el Ejemplo 11. Se utilizaron dos diferentes mezclas de reacción conteniendo ácido hialurónico. Una contuvo 1% mientras que la otra un 0.5% de ácido hialurónico. La reducción del contenido
15 de ácido hialurónico en la solución de reacción en un 50% se encontró que da como resultado un biomaterial cargado de fármaco a partir del cual la liberación de cetotifen fue mucho menos retrazada (ver Cuadro 7). La prueba de disolución in Vitro se realizó como se describe en el Ejemplo 12.

20

25

CUADRO 7

**Liberación In Vitro de fumarato ácido de cetotifen en agua
desionizada a partir de diferentes matrices de HA/gCD/Luviquat
Mono CP a 37°C**

5

10

Tiempos (minutos)	Fumarato ácido de cetotifen liberado (mg/ml)	
	Matriz hecha con 1 0% de hialuronan	Matriz hecha con 0 5% de hialuronan
5	0 20	0 49
10	0 31	0 60
20	0 37	0 69
30	0 44	0 76
40	0 50	0 78
50	0 55	0 78
60	0 55	0 79
80	0 60	0 88
100	0 60	0 90
120	0 62	0 95

15

Basándose en los datos anteriores se puede establecer que la liberación in Vitro de fármacos solubles en agua a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención puede ser ajustada cambiando la cantidad del componente polimérico en los biomateriales

20

EJEMPLO 14

**Preparación del biomaterial de carboximetilcelulosa/bromuro de
cetil-trimetilamonio/g ciclodextrina**

25

Se hicieron dos eluciones acuosas por separado

Solución No 1 solución acuosa conteniendo 100 ml de carboximetilcelulosa al 1% y g-ciclodextrina al 5%

Solución No 2 solución acuosa conteniendo 100 ml de bromuro de cetil-trimetilamonio al 5%

5 Procedimiento

La solución No 2 se agregó a la solución No 1 durante una agitación lenta (aproximadamente 30 rpm) a 25°C Después de alimentar la solución No 2 ocurrió una inmediata precipitación blanca Después de que las dos soluciones se mezclaron durante 10 minutos aproximadamente 30 rpm la matriz insoluble formada se filtró a través de vacío y se lavó 5 veces con 100 ml de agua desionizada El lavado con agua se encontró que mejora la consistencia las propiedades físicas/mecánicas (elasticidad dureza) de la matriz formada Un lavado adicional no redujo la cantidad d material insoluble Se obtuvieron 8.1 g de sólido amorfo blanco (rendimiento 74%)

EJEMPLO 16

20 Preparación del biomaterial de Carbopol®980 NF/bromuro de cetiltrimetilamonio/gama-ciclodextrina

Solución No 1 se disolvieron 5 g de gCD y 1 g del Carbopol en 80 ml de agua desionizada

25 Solución No 2 3.3 ml de una solución de Luviquat®Mono CP al 30%

Procedimiento la solución No 2 se agregó a la solución No 1 agitada a 25°C Después del mezclado de las dos soluciones se formó un precipitado blanco Después de aproximadamente 30 minutos de tiempo de reacción no se observó ninguna formación de cuerpo solamente se obtuvo un precipitado blando esponjoso La mezcla de reacción se colocó en un refrigerador (5°C) durante 12 horas lo cual dio como resultado la formación de un gel denso La dilución de este gel con 4000 ml de agua desionizada se sedimentó una matriz polimérica insoluble blanca El precipitado se filtró y se lavó 5 veces con 100 ml de agua La matriz resultante fue 5.3 g del material estable elástico blanco (rendimiento 75%)

EJEMPLO 16

Revestimiento de superficie con combinaciones de polímero/ciclodextrina/agente tensoactivo

Se ha encontrado sorprendentemente que entre los polímeros aniónicos estudiados el carbopol y la carboximetilcelulosa proporciona después de reacción con agentes tensoactivos de tipo de amonio cuaternario y ciclodextrina un producto que puede ser utilizado en forma diluida para cubrir diferentes superficies con un revestimiento insoluble en agua

Se trataron superficies de metal de vidrio y polímero y piel aplicando las mezclas de reacción de acuerdo con la presente invención entre sí (Soluciones acuosas de polímero y ciclodextrina

seguida por una solución de agente tensoactivo catiónico) Después del secado se formó una capa polimérica flexible pero continua sobre las superficies tratadas. El revestimiento no puede ser lavado ni aún con cantidades excesivas de agua. Solamente una
 5 intervención física fuerte, calor excesivo o la bio-erosión removerán o destruirán estos revestimientos. Una superficie de acero inoxidable se cubrió con una composición de Carbopol/bromuro de cetiltrimetilamonio/g-ciclodextrina hecha de acuerdo con el Ejemplo
 15 El revestimiento formado sobre el acero se encontró que resiste lavados excesivos con agua. 20 veces de un lavado con 100 ml de agua no removieron el revestimiento de la superficie. Sin embargo después de 10 lavados con 100 ml de una solución de NaCl acuoso al 0.9% la erosión física de estos revestimientos se inició. El grado de degradación física se encontró que se incrementa con la
 15 resistencia iónica en incremento de las soluciones circundantes.

EJEMPLO 17

Recubrimiento de superficie con combinaciones de polímero cargado con hidrocortisona/ciclodextrina/agente tensoactivo

20

Se trató una superficie de acero inoxidable (área de aproximadamente 15 cm²) entre sí con las dos siguientes soluciones hechas de acuerdo con la presente invención.

Solución No. 1 se disolvieron 5 g de g-ciclodextrina y 1 g de
 25 Carbopol en 90 ml de agua desionizada.

Solución No 2 3 3 ml de una solución de Luviquat Mono CP al 30% conteniendo aproximadamente 1 g de fosfato ácido de cetil-dimetil (2 hidroxietil)amonio En esta solución se disolvió 0.1 g de hidrocortisona

5 La superficie de metal se trató a través de la solución No 1 primero seguida por la solución No 2 El precipitado blanco cubrió la superficie de acero en 5 minutos La superficie se dejó secar al aire La liberación in Vitro de la hidrocortisona atrapada de la superficie de metal se probó en agua y en una solución de NaCl al 10 0.9% a 37°C Después de 2 horas de agitación en agua solamente se liberaron aproximadamente 20 µg de hidrocortisona mientras que durante el mismo tiempo en una solución de NaCl al 0.9% se liberaron 90 µg de esteroide

15

EJEMPLO 18

Características de la erosión física de las matrices de polímero/agente tensoactivo/ciclodextrina

Ya que el principio de la formación de matrices insolubles de 20 polímero/ciclodextrina/agente tensoactivo es el efecto combinado de las interacciones electrostáticas y apolar-apolar se espera que de acuerdo con datos publicados la presencia de sales (NaCl NaBr KCl etc) iniciará y acelerará el desensamble de estas matrices supramoleculares En realidad se encontró que en presencia de 25 sales como NaCl estas matrices especialmente aquellas hechas de

ácido hialurónico se descomponen físicamente en una concentración de catión en forma dependiente

Bajo condiciones isosmóticas es decir en una solución de NaCl al 0.9% los materiales insolubles de ácido hialurónico/agente tensoactivo/gCD se hacen solubles en agua entre los 8-10 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Bajo condiciones hiperosmóticas (por ejemplo en NaCl al 5 o 10% se presenta una completa disolución de las matrices en dos días

Los biomateriales hechos de Carbopol o carboximetilcelulosa/agente tensoactivo/ciclodextrina sin embargo permanecen físicamente mucho más estables aun en soluciones de NaCl al 5%. Estos biomateriales no muestran desintegración después de 20 días de almacenamiento en NaCl al 0.9%. Por lo tanto para una formulación de depósito o almacén de duración más larga preferiblemente se utilizan biomateriales a base de Carbopol y carboximetilcelulosa

EJEMPLO 19

Liberación de curcumina a partir de biomateriales cargados con colorante de acuerdo con la presente invención

Los biomateriales cargados con colorante se hicieron disolviendo el colorante curcumina en el agente tensoactivo aplicado

Los biomateriales cargados con colorante hechos de acuerdo con el

Ejemplo 11 contuvieron 4.5% en peso de curcumina. Las matrices de color amarillo se cortaron en dos partes de tamaño igual y se sumergieron en agua desionizada y en una solución de NaCl al 0.9%. Los perfiles de liberación in Vitro del colorante a partir de las matrices sólidas se determinaron como sigue:

Se agitaron 10 g de las matrices poliméricas cargadas con curcumina de acuerdo con el Ejemplo 11 a 600 rpm en 50 ml de agua desionizada a 37°C. La cantidad de curcumina liberada se determinó a través de espectrofotometría. Los resultados de la prueba de liberación in Vitro se listan en el Cuadro 8.

CUADRO 8

Liberación de curcumina a partir del biomaterial de ácido hialurónico/cloruro de benzalconio/gCD en agua y en NaCl al 0.9% a 25°C

Tiempos (minutos)	Curcumina liberada (%)*	
	En agua	En NaCl al 0.9%
5	1.5	8.5
10	2.9	13.3
20	3.2	13.4
30	3.2	15.3
40	3.5	18.0
50	4.1	18.6
60	4.5	26.7
80	4.8	27.3
100	5.5	27.6
120	6.2	28.5

* Si toda la cantidad de curcumina es liberada esto significa 100%.

Los datos anteriores indican que el grado de liberación de

materiales atrapados de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención se ve gobernado por la resistencia iónica real de los medios de disolución/circundante. Cuando dichos biomateriales cargados con activos farmacéuticos son implantados

5 la liberación de los activos atrapados será gobernada principalmente por la concentración de iones del tejido circundante y a un grado menor por las enzimas presentes

EJEMPLO 20

10 Liberación de un fármaco esferoidal a partir de materiales
cargados con fármaco de acuerdo con la presente invención

El biomaterial cargado con esteroides se preparó disolviendo testosterona en el agente tensoactivo de cloruro de benzalconio. El

15 biomaterial cargado con fármaco hecho de acuerdo con el Ejemplo 11 contuvo 9.0% en peso de testosterona. Las matrices cargadas con testosterona se cortaron en dos partes de tamaño igual y se sumergieron en agua desionizada y en una solución de NaCl al 0.9%.

Los perfiles de liberación in Vitro del esteroide de las matrices

20 sólidas se determinaron como se presenta a continuación.

Se agitaron 10 g de las matrices poliméricas cargados con testosterona de acuerdo con el Ejemplo 11 a 300 rpm en 100 ml de agua desionizada y en 100 ml de soluciones de NaCl al 0.9%, al 3.0% y al 5.0% a 37°C. La cantidad de testosterona liberada se

25 determinó a través de espectrofotometría. Los resultados de la

prueba de liberación in Vitro se muestran en el Cuadro 9

CUADRO 9

Perfil de liberación in Vitro de testosterona a partir del biomaterial de ácido hialurónico/cloruro de benzalconio/gCD en agua y en soluciones de NaCl de diferentes concentraciones a 37°C

10	Tiempo (hora)	Testosterona liberada (%) de la cantidad de entrada total			
		En agua	En NaCl al 0.9%	En NaCl al 3%	En NaCl al 5%
	15	20	98	170	180
	30	46	120	180	190
	60	55	176	180	212

Los datos anteriores indican que el grado de liberación de los materiales atrapados a partir de las matrices biodegradables de acuerdo con la presente invención es regulado por la resistencia iónica real del medio de disolución. Cuando este biomaterial a base de polímero/agente tensoactivo/ciclodextrina cargado con testosterona es aplicado a sistemas biológicos la liberación del esteroide atrapado es iniciada por la concentración de catión del tejido circundante. Este desensamble de la matriz supramolecular por los cationes presentes será seguida por la liberación de testosterona atrapada de la forma en complejo con gCD asegurando una liberación sostenida de la testosterona.

EJEMPLO 21**Formación in situ de materiales insolubles cargados con Prostaglandina E₂ a través de dos inyecciones consecutivas**

5 Se disolvieron 5 g de γ ciclodextrina y 1 g de ácido hialurónico en 100 ml de agua desionizada estéril para inyección. Dos ml de esta solución densa se llenaron en una jeringa de inyección.

 Se hizo otra solución disolviendo 1 mg de prostaglandina E₂ en 10 ml de agente tensoactivo de Luviquat Mono CP al 30%. Se
10 transfirieron 0.5 ml de esta solución de prostaglandina a una jeringa para inyección. Después de inyecciones subcutáneas consecutivas a ratas, el biomaterial cargado con fármaco se formó in situ y de esta manera se aseguró una liberación sostenida de prostaglandina.

 Cualquier tipo de composiciones descritas en los Ejemplos 1-15
15 puede ser aplicado como inyecciones consecutivas dando como resultado la formación in situ de matrices insolubles adecuadas para usos biomédicos y otros usos.

EJEMPLO 22

20 **Preparación de una matriz polimérica de ácido hialurónico/agente tensoactivo/fosfolípidos/ γ -ciclodextrina**

 Se preparó una solución de 100 ml de volumen disolviendo 5 g de γ ciclodextrina y 1 g de ácido hialurónico en agua
25 desionizada. La solución aparece como un líquido viscoso.

ligeramente turbio sin ninguna partícula sólida

Se agitaron 5 ml de la solución de cloruro de benzalconio acuosa al 5% con 0.3 g de fosfatidilcolina de yema de huevo a 40°C para obtener una emulsión homogénea. Se hicieron reaccionar 10 g de la solución de ácido hialurónico/gama-ciclodextrina anterior con 5 ml de una emulsión de fosfatidilcolina/cloruro de benzalconio a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 minutos de agitación se obtuvo un material polimérico insoluble en agua ligeramente amarillo. El polímero se filtró, se lavó con 5 ml de agua desionizada y se secó al vacío sobre P_2O_5 a un peso constante.

Rendimiento: 0.62 g (54%) de un sólido gomoso.

La composición del material polimérico de acuerdo con el Ejemplo 22 contuvo aproximadamente 20% de ácido hialurónico, 40% de gama-ciclodextrina, 25% de fosfolípido y 8% de cloruro de benzalconio.

EJEMPLO 23

Preparación de una matriz polimérica de ácido algínico/agente tensoactivo/fosfolípido/gama ciclodextrina

20

Se agitaron 5 ml de una solución de cloruro de benzalconio acuosa al 5% con 0.3 g de fosfatidilcolina de yema de huevo a 40°C para obtener una emulsión homogénea. Se mezclaron 10 g de ácido algínico al 1% y gama-ciclodextrina al 5% con 5 ml de una emulsión de fosfatidilcolina/cloruro de benzalconio a temperatura ambiente.

25

Después de aproximadamente 15 minutos de mezclado intenso se formó un precipitado polimérico ligeramente amarillo. El precipitado se filtró y se lavó con 5 ml de agua. Después de secar a un peso constante se obtuvieron 0.55 g de una goma elástica sólida.

5

EJEMPLO 24

Lámina de cubierta para herida quirúrgica hecha de una matriz polimérica de acuerdo con la presente invención

10 Se preparó el biomaterial polimérico de acuerdo con el Ejemplo 1. El producto húmedo se aisló a través de filtración y se lavó tres veces con 500 ml de agua desionizada. El producto húmedo lavado se enrolló sobre una superficie de vidrio húmedo en una capa con un espesor de aproximadamente 1 mm y se sumergió en acetona fría
15 (aproximadamente 5°C). Después de aproximadamente 30 minutos de remojo en acetona, el producto se convirtió en una lámina de tipo papel sólido de color blanco deshidratada. Después de este procedimiento de secado, la acetona se removió a través de secado subsecuente al vacío. El producto se puede volver a humedecer en
20 agua estéril mientras que otra vez se convierte en un polímero viscoelástico y puede ser aplicado como una lámina que cubre heridas para acelerar el proceso de curación de heridas.

25

EJEMPLO 25

Vendaje/película de cubierta para heridas, antibiótico, compuesta de una matriz polimérica de acuerdo con la presente invención

5 Se preparó una película mucoadhesiva conteniendo antibiótico haciendo reaccionar 100 ml de una solución de ácido hialurónico al 1% conteniendo 5 g de gama-ciclodextrina con 50 ml de una solución de Luviquat Mono CP al 30% conteniendo 1 g de ciprofloxacina disuelta. Después de mezclar las dos soluciones anteriores se formó
10 un precipitado blanco que se removió a través de filtración. La matriz polimérica de color blanco se lavó con 50 ml de agua y se enrolló en una capa con un grosor de 1 mm. La capa húmeda se secó al vacío a un peso constante. Rendimiento 10 g de la lámina de polímero elástico de color blanco que contiene 7.8% de ciprofloxacina.
15 Después de la esterilización al volver a humedecer esta lámina polimérica en agua estéril proporcionó una película húmeda viscoelástica útil para cubrir superficies o heridas en la piel quemada.

20

EJEMPLO 26

Matriz polimérica conductiva conteniendo yodo atrapado

 Se preparó una fibra polimérica conductiva eléctrica haciendo reaccionar 100 ml de una solución de ácido hialurónico al 1%
25 conteniendo 5 g de gama-ciclodextrina con 50 ml de una solución de

Luviquat Mono CP al 30% conteniendo 1 g de yodo elemental disuelto. Después de mezclar las dos soluciones anteriores se formó un precipitado de color café amarillento el cual se separó a través de filtración. La matriz polimérica se lavó con 50 ml de agua y se
5 estiró a fibras con un diámetro de aproximadamente 1 o 2 mm. Las fibras húmedas se secaron sumergiéndolas en acetona fría (10°C) y después se secaron al vacío. Rendimiento: lámina de fibras de polímero elásticas de color café las cuales contienen alrededor de 8% de yodo elemental en peso. Se encontró que la fibra polimérica
10 es conductiva eléctrica. La conductividad se encontró diferente en direcciones diferentes a la conductividad axial en una dirección de estiramiento que es mayor que aquella de la transversal. La estructura altamente ordenada de este ensamble supramolecular permitió la conductancia eléctrica aun en las matrices poliméricas sin
15 nada de yodo.

EJEMPLO 27

Lámina de cubierta de curación de heridas conteniendo alantoina compuesta a partir de una matriz polimérica de acuerdo con la
20 presente invención

Se preparó una película mucoadhesiva conteniendo alantoina haciendo reaccionar una solución acuosa de 100 ml conteniendo 1 g de ácido hialurónico y 5 g de alfa-ciclodextrina con 25 ml de una
25 solución de Luviquat Mono CP al 30% conteniendo 2 g de alantoina.

disuelta Después de hacer reaccionar las dos soluciones anteriores se formó un precipitado blanco El precipitado polimérico se removió a través de filtración y se lavó con 25 ml de agua El producto humedo se enrolló en una capa homogénea con un espesor de 1 mm

5 La capa humeda se secó al vacío a un peso constante Rendimiento 7.7 g de la lámina de polímero de color blanco Después de la esterilización la rehumectación de esta lámina polimérica en agua estéril proporcionó una película viscoelástica útil para vendaje de heridas para ayudar al proceso de curación

10

EJEMPLO 28

Hilo quirúrgico compuesto de una matriz polimérica de acuerdo con la presente invención

15 Se hizo reaccionar una solución conteniendo ácido hialurónico y gama-ciclodextrina de acuerdo con el esquema de reacción presentado en el Ejemplo 1 con una solución de Luviquat Mono CP conteniendo glicerina al 2% Después de completar la reacción la matriz polimérica húmeda resultante se lavó con agua desionizada y

20 después se hizo un hilo estirando y enrollando el polímero humedo en un hilo con un espesor de aproximadamente 0.2 mm El hilo se remojó inmediatamente en acetona para deshidratarlo y obtener hilos elásticos secos

Los hilos resultantes pueden ser utilizados para cierres

25 quirúrgicos de heridas Estos hilos biodegradables también pueden

ser empleados como implantes después de que son cargados con activos farmacéuticos apropiados

EJEMPLO 29

5 Degradación enzimática In Vitro de matrices poliméricas
 preparadas de acuerdo con la presente invención

La degradación del ácido hialurónico incorporado en las matrices poliméricas de acuerdo con la presente invención se probó
10 en una solución reguladora de pH con fosfato a un pH de 8.5 a través de enzima de hialuronidasa después de un tiempo de incubación de 42 horas utilizando un sustrato de ácido hialurónico no atrapado de control para comparación. La mezcla de reacción después de detener la actividad enzimática se evaluó a través de electroforesis
15 de zona capilar. Los electroferogramas muestran que el ácido hialurónico en realidad es liberado de la matriz polimérica y queda degradado por la enzima de hialuronidasa. La matriz de ácido hialurónico/Luviquat Mono CP/gama-ciclodextrina de acuerdo con el Ejemplo 1 se encontró que es degradable con la enzima pero con
20 una velocidad de reacción más lenta. La distribución de los productos de degradación fue similar a aquella del ácido hialurónico de control digerido a través de enzima de hialuronidasa.

EJEMPLO 30**El destino de la matriz polimérica implantada de acuerdo con la
presente invención en ratas**

5 Se realizaron dos estudios con animales. En el primero se trataron tres ratas Whistar macho de experimentos de orientación (con un peso promedio cada uno de 400 g) con dosis muy altas (1 g, 2 g y 4 g) de la matriz polimérica de acuerdo con el Ejemplo 1.

 El sitio de implantes en los animales se volvió a abrir después
10 de 2 y 3 semanas respectivamente. El tejido circundante de los materiales poliméricos implantados se evaluó visual y microscópicamente. Tanto en el caso de implantes de 1 g como de 4 g, el tejido alrededor de los implantes se encontró inflamado; además, un incremento importante en el número de leucocitos indicó
15 el estado de inflamación de los animales tratados. Sin embargo, la inflamación se encontró ligera; ninguno de los animales tratados mostró toxicidad sistémica; cada uno sobrevivió bien a pesar de las dosis aplicadas extremadamente altas. Tres meses después del implante, las ratas que recibieron 2 g de implante aún siguieron en
20 una condición perfecta.

 El análisis de HPLC de las muestras de tejido/líquido de lavado retiradas del sitio de implante después de 2 semanas mostró que no se pudo detectar ninguna huella del ácido hialurónico ni de la gama-ciclodextrina ni del agente tensoactivo. Esto indirectamente prueba
25 que la matriz polimérica de acuerdo con el Ejemplo 1 es

completamente eliminada después de una implantación subcutánea en semanas aun cuando se administre a altas dosis (4 g por rata de 400 g) de esta manera parece ser biodegradable

5

EJEMPLO 31

Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la presente Invención, comprendiendo Carbopol® 9880 NF como el polímero aniónico y Luviquat® Mono CP como el agente tensioactivo

10

Se disolvieron 25 g de gama ciclodextrina (gCD) y 5 g de Carbopol® 9880 NF en 470 g agua desionizada a temperatura ambiente (25°C) dando como resultado una solución ligeramente turbia. A esta solución se agregaron durante lenta agitación 17 ml de una solución de Luviquat® Mono CP conteniendo 30% (5.1 g) de fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxietil)amonio. Inmediatamente se formó un precipitado blanco el cual formó un cuerpo de tipo hule elástico en 15 minutos más. El cuerpo polimérico humedo aislado se lavó tres veces con 100 ml de agua desionizada y se secó.

15

20

Rendimiento 9.8 g de un material polimérico vítreo de color blanco

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el Ejemplo 31

25

Composición (%)		
Carbopol® 9880 NF	Gama CD	Luviquat® Mono CP
Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 46

Este tipo de matriz polimérica tiene una cantidad no detectable de contenido de gama CD y se encuentra que es un semisólido más bien rígido sin propiedades viscoelásticas

La curva de DSC del material registrado en una atmósfera de N₂ muestra tres pasos del flujo de calor endotérmico junto con pérdidas de masa. Las pérdidas de masas están en una escala de 17.7% en una escala de hasta 250°C y 25.6% hasta 300°C

EJEMPLO 32

10 Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la presente invención, que comprende Carbopol® 9880 NF como el polímero aniónico y cloruro de benzalconio como el agente tensactivo

Solución No. 1 se disolvieron 5 g de gama-CD y 1 g de Carbopol® 9880 en 94 g de agua desionizada dando como resultado una solución ligeramente turbia

Solución No. 2 8 ml de 50% en peso de una solución de cloruro de benzalconio (BAC)

Procedimiento la solución No. 2 se agregó a la solución No. 1 agitada a 25°C. Después de mezclar las dos soluciones se formó un precipitado blanco. Durante aproximadamente 30 minutos del tiempo de reacción no se formó ningún cuerpo y solamente se obtuvo un precipitado blanco vellosa. La mezcla de reacción después se colocó en un refrigerador (5°C) durante 12 horas y se formó un gel denso. Después de la dilución de este gel con 4000 ml de agua desionizada

se sedimentó un material polimérico insoluble blanco. El precipitado se filtró y se lavó 5 veces con 200 ml de agua y se obtuvieron 5.1 g de un material de tipo hule elástico blanco. Las propiedades mecánicas de este material son completamente diferentes de aquellas de un material análogamente preparado a base de ácido hialurónico. El cuerpo polimérico muestra una elasticidad y resistencia contra fuerzas externas. Mantiene su forma contra cualquier intervención física debido a sus propiedades elásticas considerables. El material no tiene nada de gama ciclodextrina como se muestra en el siguiente cuadro.

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el Ejemplo 32

	Composición (%)		
	Carbopol® 9880NF	Gama CD	BAC
15	Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 48

EJEMPLO 33

Preparación de un biomaterial binario de acuerdo con la presente invención, comprendiendo Plonier® NP 37N, carbómero de sodio, polímero aniónico y Luviquat® Mono CP como agente tensactivo

Se disolvieron 25 g de gama-ciclodextrina (gCD) y 2.5 g de carbómero de sodio Plonier® NP 37N en 470 g de agua desionizada a temperatura ambiente (25°C) dando como resultado una solución ligeramente turbia. A esta solución se agregaron durante agitación

9 ml de la solución Luviquat® Mono CP conteniendo 30% (2.7 g) de fosfato diácido de cetilidimetil (2-hidroxiethyl)amonio. Inmediatamente se formó un precipitado blanco el cual formó un cuerpo de tipo hule elástico en 15 minutos más. El cuerpo polimérico húmedo aislado se lavó tres veces con 80 ml de agua desionizada y se secó.

Rendimiento: 3.3 g de un material polimérico vítreo blanco.

Composición del precipitado preparado de acuerdo con el Ejemplo 33.

10	Composición (%)		
	Carbopol® 9880NF	Gamma CD	Luviquat® Mono CP
	Aproximadamente 50	0	Aproximadamente 50

EJEMPLO 34

Capacidad de toleración de una matriz polimérica de palmitoil-L-carnitina/ácido hialurónico/gama-CD en ratones después de implante subcutáneo.

La matriz polimérica de palmitoil L-carnitina/ácido hialurónico/gama CD se preparó bajo condiciones estériles y comprendió palmitoil-L carnitina al 53%, ácido hialurónico al 40% y gama-ciclodextrina al 2%.

Los animales de prueba fueron ratones hembra NMRI con un peso promedio del cuerpo de 25 g. Los animales recibieron 40 mg de esta matriz en el lado dorsal del cuello como un implante a través de una intervención quirúrgica menor. Existieron también dos tipos de

grupos de control positivo un grupo de animales quedó expuesto a una pseudocirugía sin recibir implementes y otro grupo recibió 40 g de los implantes poliméricos de ácido poli L láctico Después de colocar y fijar los implantes se registraron continuamente el estado general y las cuentas de leucocito de animales de prueba En diferentes intervalos de tiempo los sitios del implante se volvieron a abrir y se verificaron para una irritación local eventual y/o inflamación causada por los implantes Además la biodegradación de la matriz polimérica fue evaluada a través de inspección visual y a través de microscopio de luz y el tejido circundante de los animales de prueba alrededor de los implementes se evaluó histológicamente

Resultados los resultados del numero total de leucocitos de los animales tratados y de control como una función de tiempo después de recibir los implementes se resumen en el siguiente cuadro

Las cuentas de leucocitos en ratones control y tratados después de recibir implementes de 40 mg de ácido poli-L-láctico y palmitoil-L carnitina/ácido hialurónico/gama-CD

	Cuenta total de leucocitos (x10 ⁶)				
	Día 1	Día 2	Día 4	Día 8	Día 21
Control	6.3	4.8	6.2	4.5	6.4
Pseudocirugía	8.1	5.5	6.6	4.6	3.9
PLA*	7.4	5.7	6.2	3.8	4.4
PLC/HA/gCD**	6.2	4.4	6.5	3.9	3.2

* Implante de control de ácido poli L láctico

** matriz de palmitoil L-carnitina/ácido hialurónico/gama-ciclodextrina

Los datos anteriores indican que substancialmente no hay
5 ninguna inflamación detectable causada por la matriz polimérica de
acuerdo con la presente invención. Ni tampoco se encontró una
diferencia importante entre los animales de control y los tratados en
términos de cuentas de leucocitos después de intervención
quirúrgica.

10 Después de volver a abrir los sitios de implante no se encontró
ninguna irritación local o inflamación observable. Se tomaron
muestras de tejido de la cercanía inmediata a los implantes y no
mostraron signos histológicos de inflamación después de la
evaluación histoquímica/microscópica. Estas observaciones con los
15 datos analíticos sanguíneos indican que un implante subcutáneo de
la matriz polimérica a base de palmitoil-L-carnitina/ácido
hialurónico/gama CD de 1.6 g/kg de peso del cuerpo (para un
humano es de aproximadamente 110 g/persona) no ocasionó ninguna
irritación o ningún problema de toxicidad durante el periodo de
20 observación de 21 días. Además se encontró que los ratones y el
tiempo de eliminación promedio (tiempo hasta que los implantes
desaparecieron físicamente) de la matriz polimérica implantada es de
entre 3 semanas y 1 mes.

REIVINDICACIONES

1 Un precipitado que comprende por lo menos un
componente polimérico aniónico el cual es soluble en agua y un
5 componente de tipo amonio anfifílico dicho precipitado se puede
obtener a través de un procedimiento que incluye los siguientes
pasos

1 1 poner en contacto el componente polimérico aniónico y un
componente de ciclodextrina en un medio acuoso y

10 2 agregar a la mezcla obtenida en el paso 1 dicho
componente de tipo amonio anfifílico

 en donde los componentes están presentes en cantidades
efectivas para formar dicho precipitado

15 2 - Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 1 que
comprende además el componente de ciclodextrina

 3 - Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que
comprende además uno o más de otros componentes distintos al
componente de ciclodextrina que se agrega en el curso del paso 1
y/o 2 de dicho procedimiento

20 4 Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 3 en
donde uno o más de los otros componentes se selecciona de agentes
farmacéuticamente activos pesticidas agroquímicos colorantes
diagnósticos enzimas y productos alimenticios

25 5 - Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4 en donde el componente polimérico aniónico

es un miembro del grupo que consiste de ácido hialurónico carboximetilcelulosa almidón de carboximetilo ácido algínico componentes poliméricos de tipo de ácido poliacrílico pectina goma de xantana goma de tragacanto una sal soluble en agua de uno de los componentes y una mezcla de dos o más de estos miembros

6 - Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el componente de tipo amonio anfifílico comprende un agente tensoactivo catiónico

7 Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el componente de tipo onio anfifílico se selecciona del grupo que consiste de cloruro de benzalconio cloruro de benzoxonio cloruro de cetilpiridinio bromuro de cetiltrimetilamonio fosfato diácido de cetildimetil(2-hidroxi)etil)amonio (Luviquat® Mono CP) cocoamidopropil-N N N trimetilglicina acilcarnitinas en particular palmitoil carnitina cocoilglutamato de sodio y mezclas de uno o más miembros de este grupo

8 - Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el componente de tipo onio anfifílico comprende un fosfolípido catiónico

9 Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el fosfolípido catiónico se selecciona de compuestos de lisofosfatidil-colina compuestos de fosfatidilcolina esfingomielina derivados de esfingosina y sus mezclas

10 Un precipitado de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 9 en donde el componente de ciclodextrina se selecciona de alfa ciclodextrina beta-ciclodextrina gama-ciclodextrina y mezclas de los mismos

11 - Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 4 en donde uno o más componentes comprenden un agente farmacéuticamente activo

12 Un precipitado de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de esteroides prostanoides profármacos de óxido nítrico antihistaminas antibióticos agentes citostáticos antivirales hormonas de péptido anestésicos locales agentes anti-glaucoma agentes anti-inflamatorios anti-hipertensores agentes anti-angiogénicos y sus combinaciones adecuadas

13 - Un procedimiento para fabricación de un precipitado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde

- el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y otros componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son solubles en agua se disuelven en un medio acuoso para formar una primera composición
- el componente anfifílico y otros componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua se mezclan con un vehículo o líquido adecuado preferiblemente un medio acuoso para formar una segunda composición y
- las primera y segunda composiciones se mezclan para formar dicho precipitado

14 - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el precipitado se lleva a una forma deseada

15 - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 que incluye un tratamiento de un vehículo que no es líquido para
5 cubrirlo con la primera composición y un tratamiento subsecuente del vehículo así tratado o la segunda composición para formar un revestimiento de dicho precipitado sobre el vehículo

16 - Una composición farmacéutica que comprende un precipitado de acuerdo con la reivindicación 11 o 12

10 17 - Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 la cual es una formulación de depósito o almacén

18 - Un dispositivo médico que comprende un precipitado de acuerdo con la reivindicación 11 o 12

15 19 - Un implante o inserto médico de acuerdo con la reivindicación 18

20 - Un equipo para la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 o 17 a un sujeto a través de administración simultánea o preferiblemente consecutiva de partes de la composición al sujeto formando así la composición in
20 situ en el lugar de administración dicho equipo comprende dos o más de dos composiciones parciales cada una comprendiendo uno o más de los componentes de la composición farmacéutica por lo que los componentes destinados para formar el precipitado están presentes en dichas composiciones para administración consecutiva
25 o simultánea en cantidades efectivas para formar el precipitado

21 - Un equipo de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende

- una primera composición que comprende el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y componentes adicionales comprendidos en el precipitado los cuales son solubles en agua disueltos en un medio acuoso y
- una segunda composición que comprende el componente anfifílico y componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son insolubles en agua mezclados con un vehículo o líquido adecuado preferiblemente un medio acuoso

22 - Un equipo de acuerdo con la reivindicación 20 o 21 ajustado para una administración subcutánea o intramuscular de la composición farmacéutica

23 Un equipo de acuerdo con la reivindicación 20 o 21 ajustado para la administración de la composición farmacéutica sobre heridas piel u otras superficies sólidas a través de rociado

24 - Un método para administrar un compuesto farmacéuticamente activo a un sujeto con la necesidad de esto que comprende la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o 17 que comprende el compuesto farmacéuticamente activo

25 - Un método para administrar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 o 17 a un sujeto incluyendo administración simultánea o preferiblemente consecutiva de dos o más de dos composiciones parciales cada una comprendiendo uno o

más de los componentes de la composición farmacéutica formando así la composición farmacéutica in situ en el lugar de administración en donde los componentes destinados a formar el precipitado están presentes en las composiciones parciales en cantidades efectivas
5 para formar el precipitado cuando hacen contacto entre sí

26 - Un método de acuerdo con la reivindicación 25 que incluye la administración simultánea o preferiblemente consecutiva de una primera composición que comprende el componente polimérico aniónico el componente de ciclodextrina y los
10 componentes adicionales comprendidos en el precipitado los cuales son solubles en agua disueltos en un medio acuoso y una segunda composición que comprende el componente anfifílico y componentes comprendidos en dicho precipitado los cuales son solubles en agua mezclados con un vehículo líquido adecuado preferiblemente un
15 medio acuoso

27 Un método de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 en donde las composiciones parciales son subcutánea o intramuscularmente inyectadas al sujeto

28 - Un método de acuerdo con la reivindicación 25 o 26 en
20 donde las composiciones parciales son administradas sobre heridas piel u otras superficies sólidas preferiblemente mediante rociado

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 04 07 6 International Application No
17 APR 2003 (1 / 04 2003) International Filing Date
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name of receiving Office and "PCT International Application
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) OP/4 -32464A

Box No. I TITLE OF INVENTION Novel Materials their Preparation and Use	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality CH	State (that is, country) of residence CH
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality AT	State (that is, country) of residence AT
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as. ☒ agent ☐ common representative	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GROS Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SZENTE Lajos Gombocz Z u 17 1118 Budapest HU	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality HU	State (that is, country) of residence HU
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SZEJTLI Jozsef Rakos u 8 1028 Budapest HU	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality HU	State (that is, country) of residence HU
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) KIS György Lajos Keberlstrasse 21 8273 Triboltingen CH	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality CH	State (that is, country) of residence CH
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SCHOCH Christian Lindenweg 15 4132 Muttenz CH	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality CH	State (that is, country) of residence CH
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below, at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4 9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent GH Ghana GM Gambia, KE Kenya LS Lesotho MW Malawi MZ Mozambique SD Sudan SL Sierra Leone, SZ Swaziland TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent AM Armenia AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ NI Nicaragua

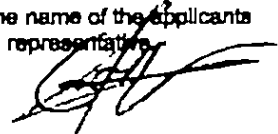
Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4 9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request

- 1 If in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information. In such case, write "Continuation of Box No. (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular
- Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA)
- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no continuation sheet is available in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is country) of residence if no State of residence is indicated below
- Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only
- (ii) If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked. In such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant.
- (iii) If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America. In such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be). Indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor.
- (iv) If in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV there are further agents. In such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV.
- (v) If in Box No. V the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if in Box No. V the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part" in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application.
- (vi) If in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed. In such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
- 2 If with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement. In such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI PRIORITY CLAIM					
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed					
Filing date of earlier application <i>(day/month/year)</i>	Number of earlier application	Where earlier application is			
		national application country or Member of WTO	regional application * regional Office	international application receiving Office	
item (1) 19 April 2002 (19 04 02)	02008809.2		EP		
item (2)					
item (3)					
item (4)					
item (5)					
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.					
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (<i>only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office</i>) identified above as: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box <i>Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii))</i>					
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY					
Choice of International Searching Authority (ISA) (<i>If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used</i>)					
ISA /					
Request to use results of earlier search reference to that search (<i>If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority</i>)					
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)			
Box No. VIII DECLARATIONS					
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (<i>mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration</i>)				Number of declarations	
☐	Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			
☐	Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			
☐	Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			
☐	Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			
☐	Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			

Box No. IX CHECK LIST- LANGUAGE OF FILING		
This international application contains (a) In paper form, the following number of sheets request (including declaration sheets) 8 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) 37 claims 5 abstract 1 drawings 0 Sub-total number of sheets 49 sequence listings tables related thereto <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)</i> Total number of sheets 49 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings ☐ tables related thereto <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item) 1 ☒ fee calculation sheet 1 2 ☒ original separate power of attorney 1 3 ☐ original general power of attorney 4 ☒ copy of general power of attorney: reference number if any: AV 36871 + 48171 2 5 ☐ statement explaining lack of signature 6 ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1) 1 7 ☐ translation of international application into (language) 8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 9 ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column 10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column 11 ☐ other (specify)	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
In the name of the applicants The representative  09 04 2003 GROS Florent AV 36871 + 48171		
For receiving Office use only		
1 Date of actual receipt of the purported international application	17 04 03 17 APR 2003	2 Drawings.
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application		☐ received
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)		☐ not received
5 International Searching Authority (if two or more are competent) ISA /	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau.		

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 October 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/089008 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 47/36 21 CH-8273 Tübingen (CH), SCHÖCH Christian [CH/CH] Lindenweg 15 CH-4132 Muttenz (CH).
- (21) International Application Number[✓] PCT/EP03/04076 (74) Agent GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basel (CH)
- (22) International Filing Date[✓] 17 April 2003 (17.04.2003) (81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data 03008809 2 ✓ 19 April 2002 (19.04.2002) ✓ EP (84) Designated States (*regional*) 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
- (71) Applicant (*for all designated States except AT, US*) NO-✓ VARTIS AG [CH/CH] Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*) NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT] Brunner Strasse 59 A 1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): SZENTE, Lajos [HU/HU] Gombocz Z. u. 17 H 1118 Budapest (HU). SZÉJTILI József [HU/HU] Rakos u. 8. H 1028 Budapest (HU). KIS, György Lajos [CH/CH] Keberstrasse
- Published**
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/089008 A1

(54) Title: NOVEL BIOMATERIALS, THEIR PREPARATION AND USE

(57) Abstract: The present invention relates to novel materials, particularly biomaterials, in form of a precipitate, comprising at least an anionic polymeric component which is at least soluble in water and an amphiphilic ammonium type component, which precipitate is obtainable by a process including the following steps: contacting the anionic polymeric component and an cyclodextrin component in an aqueous medium, and adding to the mixture obtained in step 1 said amphiphilic ammonium type component, wherein said components are present in amounts effective to form said precipitate, and preferably to corresponding precipitates additionally comprising said cyclodextrin component. Both types of precipitates may optionally comprise one or more further components. The precipitates are particularly useful as controlled-release depot formulations suitable for long lasting delivery of said further components. The further components incorporated into the precipitates can be pharmaceutical compounds, pesticides, agrochemicals, colorants, diagnostics, enzymes, foodstuffs etc.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property **86**17 11 2003
OP/4-32464A
Werner HoechstOFFACT
PCT
EP03/04076

17 Sep 2003

AP **PCT** /L PS Copy **PC** **1/c**

To:

NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn: Gros, Florent
CH-4002 Basel
SWITZERLANDNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17/09/2003

Applicant's or agent's file reference

OP/4-32464A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No

PCT/EP 03/04076

International filing date
(day/month/year)

17/04/2003

Applicant

NOVARTIS AG

- 1
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland
Facsimile No. (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith

- 3
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made

- 4 Further action(s) The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eva Boháčová

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference OP/4-32464A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No. PCT/EP 03/04076	International filing date (day/month/year) 17/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/04/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2.



Certain claims were found unsearchable (See Box I)

3.



Unity of invention is lacking (see Box II)

4. With regard to the title



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows.

NOVEL BIOMATERIALS THEIR PREPARATION AND USE

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established according to Rule 38.2(b) by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure



because this figure better characterizes the invention



None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04076

48

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/36 A61K47/40 A61K47/18 A61K9/70 A61K9/20		
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, WPI Data, PAJ BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 04916 A (IGNATIUS FRANCIS X BIOMEASURE INC (US)) 3 February 2000 (2000-02-03) page 3, line 23 -page 4 line 12 page 15 line 10,30,31	1-5, 11-13, 16, 24-26,28
Y		1-28
Y	WO 97 10805 A (CIBA GEIGY AG, KIS GYÖRGY LAJOS (CH), FETZ ANDREA (CH), SCHOCH CH) 27 March 1997 (1997-03-27) p 4, line 4 - p 9, end of page	1-28
Y	GB 1 122 796 A (GUSTAVE GIRARDIERE) 7 August 1968 (1968-08-07) column 1, line 28 -column 2, line 59	1-28
☐ 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 referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art A document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 September 2003		Date of mailing of the international search report 17/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Greif, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04076

49

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0004916	A	03-02-2000	AT 226083 T	15-11-2002
			AU 4964699 A	14-02-2000
			CA 2338345 A1	03-02-2000
			DE 69903553 D1	21-11-2002
			DE 69903553 T2	26-06-2003
			DK 1098660 T3	17-02-2003
			EP 1240896 A2	18-09-2002
			EP 1098660 A1	16-05-2001
			ES 2185373 T3	16-04-2003
			JP 2002521343 T	16-07-2002
			NO 20010358 A	22-03-2001
			PT 1098660 T	28-02-2003
			WO 0004916 A1	03-02-2000
WO 9710805	A	27-03-1997	AT 209896 T	15-12-2001
			AU 704925 B2	06-05-1999
			AU 6987196 A	09-04-1997
			CN 1196676 A ,B	21-10-1998
			CZ 9800800 A3	17-06-1998
			DE 69617726 D1	17-01-2002
			DE 69617726 T2	08-08-2002
			DK 862414 T3	25-03-2002
			WO 9710805 A1	27-03-1997
			EP 0862414 A1	09-09-1998
			ES 2169262 T3	01-07-2002
			HU 9900361 A2	28-10-1999
			JP 11512445 T	26-10-1999
			PL 324921 A1	22-06-1998
			PT 862414 T	31-05-2002
			TW 434023 B	16-05-2001
			ZA 9607827 A	18-03-1997
GB 1122796	A	07-08-1968	BE 670837 A	31-01-1966
			DE 1467921 A1	20-02-1969
			NL 6513330 A	15-04-1966

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated)

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference OP/4-32484A	
International application No PCT/EP 03/04076	International filing date (day/month/year) 17 April 2003 (17 04 03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 19 April 2002 (19 04 02)	
Title of invention Novel Materials their Preparation and Use			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is country) of nationality CH		State (that is country) of residence CH	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is country) of nationality AT		State (that is country) of residence AT	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) SZENTE Lajos Gombocz Z u 17 1118 Budapest HU			
State (that is country) of nationality HU		State (that is country) of residence HU	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address. <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
SZEJTLI Jozsef Rakos u 8 1028 Budapest HU	
State <i>(that is, country)</i> of nationality	State <i>(that is, country)</i> of residence
HU	HU
Name and address. <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
KIS György Lajos Keberlstrasse 21 8273 Tnboflngen CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality	State <i>(that is, country)</i> of residence
CH	CH
Name and address. <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
SCHOCH Chnstian Lindenweg 15 4132 Muttenz CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality	State <i>(that is, country)</i> of residence
CH	CH
Name and address. <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality	State <i>(that is, country)</i> of residence.
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked☐ is hereby appointed specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority in addition to the agent(s)/common representative appointed earlierName and address *(Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GROS Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments ***

1 The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342 ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3 ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69 1(d)) *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search☒ which is the language of publication of the international application☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

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

Sheet No. 4

International application No.
PCT/EP 03/04076

Box No. VI CHECK LIST

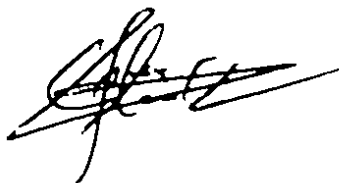
The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV for the purposes of international preliminary examination.		For International Preliminary Examining Authority use only	
		received	not received
1	translation of international application sheets	☐	☐
2	amendments under Article 34 sheets	☐	☐
3	copy (or where required translation) of amendments under Article 19 sheets	☐	☐
4	copy (or where required, translation) of statement under Article 19 sheets	☐	☐
5	letter sheets	☐	☐
6	other (specify) sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1 ☒ fee calculation sheet | 5 ☐ statement explaining lack of signature |
| 2 ☐ original separate power of attorney | 6 ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3 ☐ original general power of attorney | 7 ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4 ☐ copy of general power of attorney reference number if any | 8 ☐ other (specify) |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

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

In the name of the applicants
The representative


07 11 2003

GROS Florent AV 38671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1 Date of actual receipt of DEMAND	
2 Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60 1(b):	
3 ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5 below does not apply	☐ The applicant has been informed accordingly
4 ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5	
5 ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82	

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No PCT/EP 03/04076		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference OP/4 32464A		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1 Preliminary examination fee		EUR 1530 -	P
2 Handling fee <i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)</i>		EUR 159 -	H
3 Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR 1689 -	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ <u>EP</u>	
☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No <u>2811 0031</u>	
		Date <u>07 11 2003</u>	
		Name <u>Novartis AG</u>	
		Signature: <u>[Signature]</u>	

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property				
- 8. März 2004 95				
EF	M/D	F/L	PS ²	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

rc/ic

To:

Gros, Florant
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	05/03/2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference OP/4-32464A		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP03/04076	International filing date (day/month/year) 17/04/2003	Priority date (day/month/year) 19/04/2002	
Applicant NOVARTIS AG 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/IB/301).

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 invention 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 IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer KEMLE S Y G Tel (+49-89) 2399 2828
--	---



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference OP/4-32464A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/04076	International filing date (day/month/year) 17/04/2003	Priority date (day/month/year) 19/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/36		
Applicant NOVARTIS AG 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 <u>2</u> 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 consists of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10/11/2003	Date of completion of this report 02/03/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0 Tx. 523636 eptru d Fax. (+49-89) 2399-4465	Authorized officer MARANDON M G R Tel. (+49-89) 2399 2828



I Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Corporate Intellectual Property
WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66) - 8. Dez 2003

APPL M/D F/L PS Copy

Date of mailing
(day/month/year) 05/12/2003

Applicant's or agent's file reference
OP/4-32464A

REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 03/ 04076

International filing date (day/month/year)

17/04/2003

Priority date (day/month/year)

19/04/2002

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

A61K47/36

Applicant

NOVARTIS AG et al

1 This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority

2 This opinion 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

3 The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply accompanied, where appropriate by amendments, according to Rule 66.3
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9

Also For an additional opportunity to submit amendments see Rule 66.4
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4b
For an informal communication with the examiner see Rule 66.5

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4 The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 19/08/2004

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel (+49-89) 2399-0 Tlx 523656 eppm d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl extension of time limits)
Tel (+49-89) 2399 2828



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/04076

I Basis of the opinion

- 1 The basis of this written opinion is the application as originally filed

V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

- 1 In light of the documents cited in the international search report it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claims references)
- 2 If amendments are filed the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out.
- NB Should the applicant decide to request detailed substantive examination then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion should this be explicitly requested.

PATENT COOPERATION TREATY

HOE 100
1C

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To
GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION IN CONNECTION WITH THE
INTERNATIONAL FILING DATE

Corporate Intellectual Property

05. Juni 2003

(PCT) ☒ Rule 20 SGU
APPL ☒ MP ☐ F/L ☐ PS ☐ Copy

Date of mailing
(day/month/year)

03 JUN 2003

Applicant's or agent's file reference

OP/4-32464A ✓

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/EP 03/04076

International filing date (day/month/year)

17/04/2003 ✓

Priority date (day/month/year)

19/04/2002 ✓

Applicant

NOVARTIS AG

Title of the invention

- 1 The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above
- 2 The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing

3

☐

Other

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340-2040
Fax. (+31 70) 340-3016

Authorized officer

R. Mandemaker
R. Mandemaker
(070-3402545)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	() ✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	() ✓
Descripción de la invención	()	() ✓
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	() ✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	() ✓
COMPLETA () ✓	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotografica 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

Fecha

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
N VARTIS AG

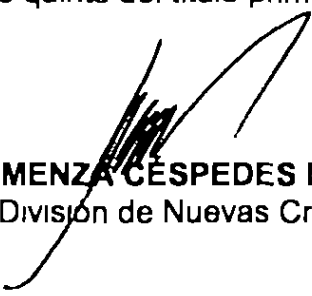
0483

REFERENCIA	Radicación N°	04-107397
	Solicitud internacional	PCT/EP03/04076
	Fecha inicio fase nacional	2004-11 19
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

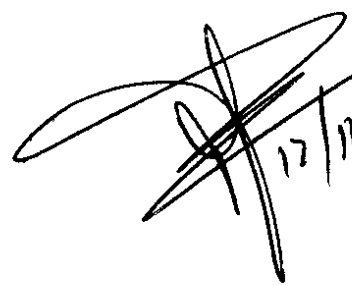
Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Matena de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Supenntendencia de Industria y Comercio se le comunica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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k Decisión 486)
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante cuando éste fuere una persona jurídica
- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la matena de la cual trata la solicitud ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesana para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT Art 27 27 Decisión 486 Circular Unica 5.2.9)
-

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal a) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
12 NOV 2020
202063

 12/11/2021