



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ SOLUCIONES PARA INFUSION E INYECCION DE DIACETATO DE
IPAMOLERINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ HELSINN THERAPEUTICS (U.S) .

DOMICILIO _____ BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENTIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de U saquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-170483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-12 12:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 38

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **HELSINN THERAPEUTICS (U.S), INC.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

Dirección: 1140 U.S. Highway 22,
Suite 101,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados unidos de América

Domicilio: Bridgewater,
New Jersey,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Silvina RUBIO GARCIA**
7 Bellflower Court,
Princeton,
New Jersey 08540,
Estados Unidos de América

3. **Helle WEIBEL,**
Rideknaegtsvej 11,
DK-3400 Hillerød,
Dinamarca

2. **Daniel BEIDLER**
14057 Painted Desert Road,
Poway,
California 92064,
Estados Unidos de América

4. **Riccardo BRAGLIA**
Via S. Salvatore 9,
CH-6913 Lugano-carabbia,
Suiza

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2010/036365 Fecha: 27 de mayo de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/144265 A3 Fecha: 16 de diciembre de 2010

6

Título (54)
SOLUCIONES PARA INFUSIÓN E INYECCIÓN DE DIACETATO DE IPAMORELINA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/008

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
US

(32) Fecha
12 de junio de 2009

(31) Número de Solicitud
61/186,595

9

Comprobante de pago No.: 11-117791Fecha: 05 de diciembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-117646Fecha: 05 de diciembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-117737Fecha: 05 de diciembre de 2011

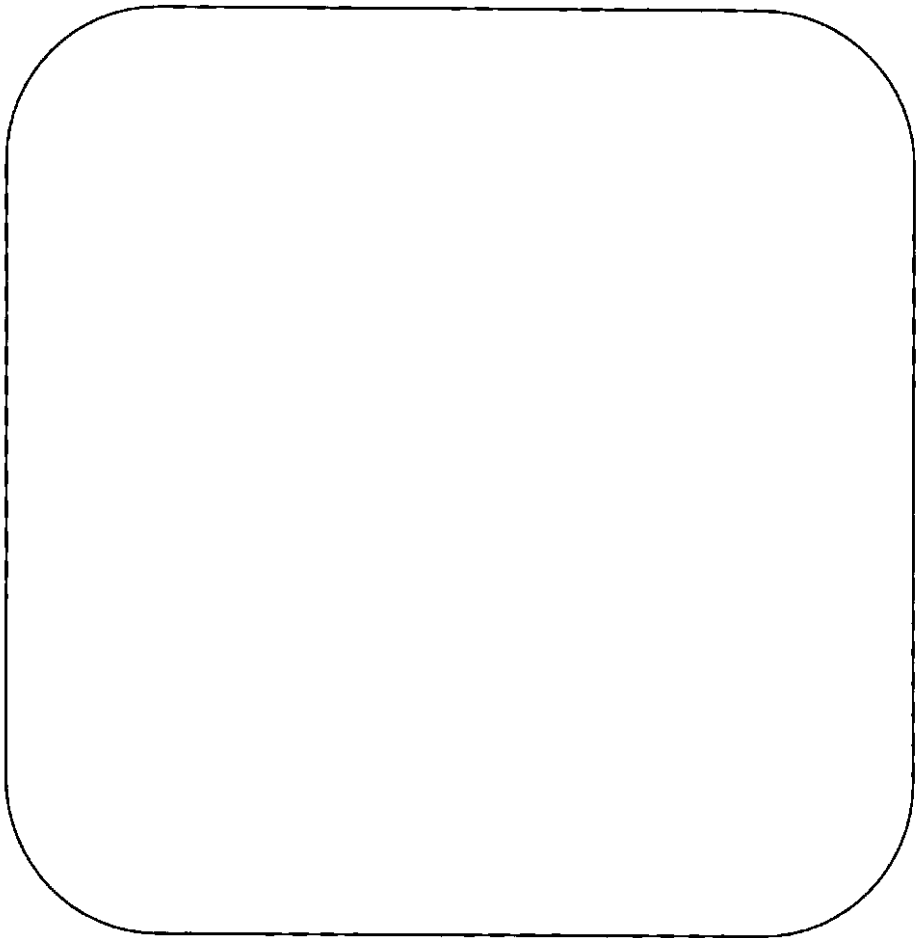
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$216.000.00
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poder, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/144265 A3.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/144265 A3

Descripción:

Páginas 17 en español

Reivindicaciones: Número 18

Figuras: Número 3

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 December 2010 (16.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/144265 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 38/25 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/036365

(22) International Filing Date:

27 May 2010 (27.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/186,595 12 June 2009 (12.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
HELSINN THERAPEUTICS (U.S.), INC. [US/US];
1140 U.S. Highway 22, Suite 101, Bridgewater, NJ 08807
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GARCIA RUBIO,**
Silvina [UY/US]; 7 Bellflower Court, Princeton, NJ
08540 (US). **BEIDLER, Daniel** [US/US]; 14057 Painted
Desert Road, Poway, CA 92064 (US). **WEIBEL, Helle**
[DK/DK]; Rideknægtsvej 11, DK-3400 Hillerød (DK).
BRAGLIA, Riccardo [CH/CH]; Via S. Salvatore 9,
CH-6913 Lugano-carabbia (CH).(74) Agent: **SULLIVAN, Clark, G.**; Amall Golden Gregory
LLP, 171 17th Street, NW, Suite 2100, Atlanta, GA
30363-1031 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

24 November 2011

(54) Title: IPAMORELIN DIACETATE INJECTION AND INFUSION SOLUTIONS

(57) Abstract: Injection and infusion solutions of ipamorelin, having the following composition: a) ipamorelin solubilized by approximately two molar equivalents of acetic acid (ipamorelin diacetate), in an amount of from 0.001 to 20%, based on the weight of the free base of ipamorelin; b) a molar excess of acid, preferably acetic acid, in an amount sufficient to give a pH of at least 3 and less than 7; c) optionally from 0.1 to 30% of one or more formulation aids; and d) water q.s. to 100%; all percentages based on the total weight of the solution.

WO 2010/144265 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 December 2010 (16.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/144265 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/036365

(22) International Filing Date:
27 May 2010 (27.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/186,595 12 June 2009 (12.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
HELSINN THERAPEUTICS (U.S.), INC. [US/US];
1160 U.S. Highway 22, Suite 104, Bridgewater, NJ 08807
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RUBIO, Silvina,
Garcia [UY/US]; 7 Bellflower Court, Princeton, NJ
08540 (US). BEIDLER, Daniel [US/US]; 14057 Painted
Desert Road, Poway, CA 92064 (US). WEIBEL, Helle
[DK/DK]; Rideknaegtsvej 11, DK-3400 Hillerod (DK).
BRAGLIA, Riccardo [CH/CH]; Via S. Salvatore 9,
CH-6913 Lugano-carabbia (CH).

(74) Agent: SULLIVAN, Clark, G.; Amall Golden Gregory
LLP, 171 17th Street, Nw, Suite 2100, Atlanta, GA
30363-1031 (US).

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

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

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: IPAMORELIN DIACETATE INJECTION AND INFUSION SOLUTIONS

(57) Abstract: Injection and infusion solutions of ipamorelin, having the following composition: a) ipamorelin solubilized by approximately two molar equivalents of acetic acid (ipamorelin diacetate), in an amount of from 0.001 to 20%, based on the weight of the free base of ipamorelin; b) a molar excess of acid, preferably acetic acid, in an amount sufficient to give a pH of at least 3 and less than 7; c) optionally from 0.1 to 30% of one or more formulation aids; and d) water q.s. to 100%; all percentages based on the total weight of the solution.

WO 2010/144265 A2



SOLUCIONES PARA INFUSIÓN E INYECCIÓN DE DIACETATO DE IPAMORELINA

RELACIÓN CON OTRAS SOLICITUDES

5 Esta solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud Provisional Estadounidense 61/186,595, presentada el 12 de junio, 2009.

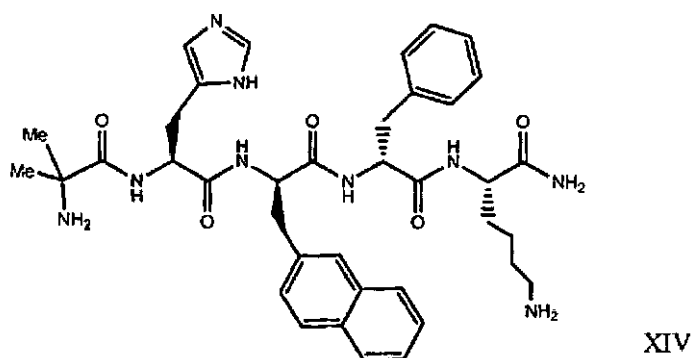
CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención está en el campo de la química de ipamorelina, y se relaciona particularmente con métodos para solubilizar ipamorelina como la sal de diacetato, preferiblemente en la presencia de exceso de residuos ácidos para estabilidad y solubilidad óptima en soluciones de inyección e infusión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La ipamorelina es un secretagogo de la hormona de crecimiento selectiva sintetizada primero por los investigadores en Novo Nordisk a mediados de los noventa, y se describe en la EP 0736039 B1. La molécula se define químicamente como α -Metilalanina-L-histidina-D- β -(2-naftil)-alanina-D-fenilalanina-L-lisinamida o H-Aib-His- β -(2-naftil)-D-Ala-D-Phe-Lys-NH₂, y tiene la siguiente estructura

20 química:



La molécula se reporta como un polvo amorfo blanco aislado como una sal de trifluoroacetato, y tiene un peso molecular (base libre) de aproximadamente 711.9 g/mol. Las soluciones para inyección de trifluoroacetato de ipamorelina, disueltas en solución salina que contienen albúmina de suero de porcino, se describen en Raun *et al.*, EUR. JNL. ENDOCR. (1998) 139:552-561. La EP 0736039 B1 menciona numerosas sales de adición de ácido de compuestos estructuralmente relacionados con ipamorelina, pero no hace mención de las formas para mejorar la solubilidad de la ipamorelina en soluciones para inyección, aunque mejora la estabilidad de la molécula.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una solución de ipamorelina solubilizada mediante dos equivalentes molares de ácido acético (denominada en lo sucesivo como "diacetato de ipamorelina"), útil como inyección final y soluciones de infusión, métodos para realizar las soluciones finales, e intermedios novedosos y materias primas utilizadas en los métodos, que no llevan a inestabilidad excesiva, precipitación o degradación de la ipamorelina. Así, en una primera realización principal la invención proporciona soluciones novedosas para infusión e inyección de diacetato de ipamorelina que comprenden:

- a) ipamorelina solubilizada mediante aproximadamente dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina), en una cantidad de 0.001 a 20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina;
- b) un exceso molar de ácido, preferiblemente ácido acético, en una cantidad suficiente para dar un pH de por lo menos 3 y menos de 7;

- c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación;
y
- d) cantidad suficiente de agua hasta alcanzar 100%; todos los porcentajes se basan sobre el peso total de la solución.

5

La presente invención también se relaciona con un método para producir soluciones para infusión e inyección de diacetato de ipamorelina in situ, a una concentración de ipamorelina de 0.001 a 20%, sin aislar la sal de diacetato después de formación, que comprende:

10

- a) mezclar base libre de ipamorelina y ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 para formar una solución acuosa de diacetato de ipamorelina;
- b) mezclar dicho diacetato de ipamorelina con de 0.1 a 30% de uno o
15 más auxiliares de formulación, que incluyen opcionalmente uno o más ácidos en exceso, sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida; y
- c) mezclar opcionalmente dicho diacetato de ipamorelina con agua
adicional de tal manera que la concentración final de ipamorelina es
20 de 0.001 a 20%, con base en el peso total de la solución y el peso de la base libre de ipamorelina.

En este contexto, al término "mezclar" se le da un amplio significado, de tal manera que las etapas (a), (b) y (c) pueden ocurrir simultáneamente,
25 secuencialmente, o en cualquier orden. En una modalidad particularmente preferida, uno o más auxiliares de formulación comprenden una cantidad tonificantemente efectiva de uno o más agentes de tonicidad. En otra modalidad

preferida, uno o más auxiliares de formulación comprenden un agente que ajusta el pH, en una cantidad suficiente para producir un pH predeterminado.

En todavía otra modalidad, la invención proporciona diacetato de ipamorelina. Aún adicionalmente, la invención se relaciona con intermedios utilizados en la fabricación de las soluciones farmacéuticas de la presente invención. Así, en otra modalidad la invención proporciona una solución de ipamorelina intermedia solubilizada por ácido acético que tiene una relación molar de ipamorelina: ácido de aproximadamente 1:2.

10

Comparadas con las soluciones para inyección de ipamorelina previamente conocidas, las soluciones de acuerdo con la invención tienen la ventaja de estabilidad mejorada cuando se almacena durante periodos de tiempo prolongados. En forma similar, los métodos de producción, e intermedios y materias primas utilizadas en los métodos, aseguran la estabilidad de la ipamorelina durante la vida útil del producto.

15

Se establecerán modalidades y ventajas adicionales de la invención en la parte de la descripción que sigue, y en parte será obvio a partir de la descripción, o se puede aprender por la práctica de la invención. Las modalidades y ventajas de la invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicadas en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo de ejemplo y de explicación y no restringen la invención, según se reivindica.

20

25

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos acompañantes, que se incorporan en y constituyen una parte de esta especificación, ilustran varias modalidades de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la misma.

5

La FIGURA 1 es una gráfica de dos ejes que representa el efecto del pH sobre la solubilidad de la base libre de ipamorelina.

La FIGURA 2 es un patrón de difracción de rayos X de la base libre de ipamorelina, dihidrato en forma cristalina, antes y después de almacenamiento a 98% de humedad relativa durante doce días.

La FIGURA 3 es un patrón de difracción de rayos X de etapa caliente de la base libre de ipamorelina, forma cristalina anhidra A.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se puede entender más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos aquí.

20

Definiciones y Uso de Términos

Como se utiliza en esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, las formas singulares “un,” “una” y “el” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un ingrediente” incluye mezclas de ingredientes, la referencia a “un agente farmacéuticamente activo” incluye más de un agente farmacéuticamente activo, y similares.

25

A menos que se especifique lo contrario, los porcentajes dados aquí son porcentajes en peso, y el peso o porcentaje de ipamorelina o sus sales se da con base en el peso de la base libre de ipamorelina, calculado sobre una base anhidra sin tener en cuenta agua para hidratación.

5

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil en preparar una composición farmacéutica que es de manera general segura, no tóxica ni biológicamente ni de otra forma indeseable e incluye, lo cual es aceptable, para uso veterinario así como también para uso farmacéutico humano.

10

Discusión

Como se observa aquí, la presente invención proporciona soluciones líquidas para inyección e infusión de ipamorelina en forma terminada, lista para administración. La invención también proporciona métodos para realizar las soluciones terminadas, e intermedios novedosos y materias primas utilizadas en los métodos, lo cual no lleva a degradación excesiva de la ipamorelina. Las soluciones para inyección e infusión de acuerdo con la invención contienen el sustrato activo ipamorelina en concentraciones de 0.001 a 20%, preferiblemente de 0.005 a 10%, y más preferiblemente de 0.01 a 1%. Para formulaciones subcutáneas, una concentración especialmente preferida es de 0.1 a 10%. Consistente con el resto de este documento, estos porcentajes se basan en el peso total de la solución, y el peso de la base libre de ipamorelina.

Aunque la secuencia de mezcla puede variar, la ipamorelina preferiblemente se solubiliza primero en una solución acuosa de ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 (ipamorelina:acetato), dando por lo tanto lo que se denomina aquí como la sal de diacetato de ipamorelina, o diacetato

25

de ipamorelina. La concentración de ipamorelina en esta solución acuosa intermedia preferiblemente varía de 0.1 a 100 mg/ml, o de 0.5 a 20 mg/ml.

Adicionalmente el diacetato de ipamorelina se estabiliza mediante la presencia de un exceso molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. El exceso molar es preferiblemente adecuado para producir una solución que tiene un pH de por lo menos 3 o 4 y menos de 7, preferiblemente de 3 a 6.5, 4 a 6.5, 4.5 a 6.5, 3.5 a 4.5, 4.5 a 5.5, 5.5 a 6.5, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, o 6 a 7. Aunque se pueden utilizar varios ácidos para estabilizar el diacetato de ipamorelina, que incluyen ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido metano sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido láctico, y mezclas de los mismos, en una modalidad preferida el diacetato de ipamorelina se estabiliza mediante un exceso de ácido acético.

El ácido acético preferiblemente está presente en la solución en un exceso molar de 0.1 a 30, con relación al diacetato de ipamorelina. Así, por ejemplo, si la solución contiene 1 mol de diacetato de ipamorelina, la solución adicionalmente contendrá de 0.1 a 30 moles de ácido acético en exceso. En las modalidades preferidas, el exceso molar varía de 1 a 10, de 2 a 5, o de 5 a 8.

Aunque se prefiere trabajar exclusivamente con agua como diluyente para las soluciones finales e intermedias, se pueden combinar otros diluyentes líquidos con el agua para inyecciones, que incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y trietilenglicol. En una modalidad preferida, se crea un sistema regulador de pH en la formulación final mediante la inclusión de una sal alcalina de un ácido orgánico adecuado, preferiblemente que corresponde al exceso componente ácido (es decir acetato de sodio o citrato de sodio). Las

concentraciones adecuadas del sistema regulador varían de aproximadamente 5 a 20 o 40 miliMolar. Así, por ejemplo, si se emplea un sistema regulador de acetato, los iones de acetato en exceso en solución, que excluye cualquier acetato del diacetato de ipamorelina, deberían variar de 5 a 20 o 40 miliMolar.

5

La osmolalidad de las soluciones acuosas es preferiblemente 200 a 900 mOsmol/kg, más preferiblemente 260 a 390 mOsmol/kg. La solución se puede adaptar a condiciones isotónicas mediante la adición de un agente de tonificación seleccionado de NaCl, glucosa, fructosa, glicerol, sorbitol, manitol, sacarosa o xilitol, o una mezcla de estas sustancias.

10

También es posible utilizar auxiliares de formulación tales como espesantes (por ejemplo entre otros metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona y gelatina), absorbentes, estabilizantes de luz, retardantes de cristalización, agentes de complejación (por ejemplo entre otros NaEDTA, fosfatos, nitratos, acetatos y citratos), antioxidantes (entre otros ácido ascórbico, compuestos de sulfito, L-cisteína, ácido tioldipropiónico, ácido tioláctico, monothioglicerol y galato de propilo) y conservantes (entre otros ésteres de PHB, fenol y derivados, clorobutanol, alcohol bencílico, etanol, butanol, butano- 1,3-diol, sales de clorhexidina, ácido benzoico y sales, y ácido sórbico).

15

20

Las soluciones de inyección o infusión de acuerdo con la invención se preparan preferiblemente utilizando la base libre aislada de ipamorelina, que tiene un alto grado de pureza. Sobre una base anhidra, excluyendo al agua del cálculo, la ipamorelina preferiblemente tiene una pureza de más de 90, 95 o aún 98% en peso. Aunque se trabajará cualquier forma cristalina o amorfa de ipamorelina, el

25

material de partida es preferiblemente un dihidrato en forma cristalina de ipamorelina, ya que se opone al dihidrato amorfo o las formas cristalinas A y B, como se ilustra en las Figuras 2 y 3. Alternativamente, la ipamorelina puede ser una forma cristalina que tiene de 1.5 a 2.0 o 2.5 moles de agua por mol de ipamorelina. Estas formas hidratadas de ipamorelina preferiblemente se obtienen mediante precipitación de la base libre a partir de agua/metanol. Las aguas de hidratación se pierden luego de calentamiento a aproximadamente 110-110° C, según se revela mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). Se puede obtener la forma anhidra A a través de precipitación de la base libre en acetonitrilo.

10 La forma anhidra B es enantiomérica con la forma A, y se obtiene cuando la forma A se calienta aproximadamente por encima de 110° C.

Las sales preferiblemente luego se preparan directamente en solución al combinar la ipamorelina con la cantidad de ácido acético requerida para la solubilización y la formación de sal. La disolución se puede acelerar al trabajar a temperaturas de entre 30 y 60° C, y se pueden preparar las soluciones bajo gas nitrógeno para minimizar la oxidación.

Luego la solución final se puede preparar con o sin un primer aislamiento de la sal de ipamorelina en una forma sólida. Si se aísla la sal de diacetato se aísla y almacena preferiblemente en un estado amorfo, preferiblemente en una pureza que excede 90, 95 o 98% en peso (sobre una base anhidra que excluye el agua del cálculo). Una vez se forma la sal de ácido acético de ipamorelina, se puede combinar con otros auxiliares de formulación, o agua para inyección a la concentración deseada en la concentración final.

Cuando se prepara la solución sin aislar primero la sal de ipamorelina, la solución carecerá de cualquier residuo de disolvente que comúnmente permanece cuando se precipita una sal a partir de un disolvente. Así, en otra modalidad, la invención proporciona las soluciones de la presente invención en la ausencia de residuo de disolvente utilizado para la precipitación de la sal de ipamorelina. Aunque se pueden utilizar otros métodos para eliminar estos residuos, este método *in situ* ha probado especialmente ser benéfico. La ausencia de residuo de disolvente se puede demostrar por la carencia del residuo por debajo de los límites detectables, utilizando métodos bien conocidos para detección de disolvente y cuantificación.

De esta forma es posible preparar cualesquier soluciones del sustrato activo listas para uso cargadas en contenedores adecuados, por ejemplo en ampollas, frascos para inyección, botellas de infusión, jeringas, o precursores adecuados para la preparación de tales soluciones, por ejemplo concentrados o liofilizados. Los contenedores en los que se cargan las preparaciones se pueden hacer de vidrio o de plástico, lo que es posible para los materiales del contenedor incluir sustancias que dan a los contenidos una protección especial, por ejemplo protección contra la luz y el oxígeno. Una vez preparada, se puede administrar directamente la solución, sin reconstitución adicional, a través de inyección o infusión a un paciente en necesidad de tratamiento con ipamorelina.

EJEMPLOS

La preparación de las soluciones se puede llevar a cabo en los siguientes Ejemplos en recipientes por lotes con o sin chaqueta de transferencia de calor. Cuando se utiliza un recipiente que no se puede calentar, se puede utilizar agua precalentada, si es necesario. En general, la masa del disolvente se introduce en

el recipiente y se disuelven los componentes individuales, aunque también es posible agregar disolvente a los sólidos.

Los otros constituyentes se disuelven posteriormente en o se incorporan en preparación antes o después de enfriamiento, con agitación. Después de constitución con el resto del disolvente, la formulación se puede filtrar en forma estéril a través de filtros que retienen bacterias adecuadas y/o esterilizados por calor.

10 EJEMPLO 1: Productos de Fármaco de Ejemplo y Estabilidad de Estos

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES MADRE

3 L de 5.0 mg/mL de solución Madre de Ipamorelina

Se realizan tres preparaciones de 1000 mL con 5.01256, 5.01767, y 5.01252 gm de ipamorelina (API) respectivamente. Cada solución contiene 800 µL de ácido acético glacial y se realiza QS con agua Milli-Q. Las tres soluciones se combinan en un único recipiente y se mezclan a fondo para proporcionar la solución madre de ipamorelina final.

12 L de 18 mg/mL de Solución Madre de NaCl

20 Se preparan 4000 mL al agregar 72.0 gm de NaCl con agua Milli-Q y se mezcla hasta que se disuelve.

100 mM de acetato de sodio, pH 5

Se prepara 1000 mL con 1.71 mL de ácido acético glacial y 9.574 gm de acetato de sodio. El pH final del regulador es pH 5.41.

100 mM de acetato de sodio, pH 6

Se prepara 1000 mL con 0.14 mL de ácido acético glacial y 13.262 gm de acetato de sodio. El pH final del regulador es pH 6.26.

100 mM de citrato de sodio, pH 5

5 Se prepara 1000 mL con 8.614 gm de monohidrato de ácido cítrico y 17.352 gm de citrato de sodio. El pH final del regulador es pH 4.99.

100 mM de citrato de sodio, pH 6

10 Se prepara 1000 mL con 3.992 gm de monohidrato de ácido cítrico y 24.410 gm de citrato de sodio. El pH final del regulador es pH 5.58.

100 mM de citrato de sodio, pH 7

Se prepara 1000 mL con 29.410 gm de citrato de sodio con un pH inicial de 8.81 y se ajusta a pH 7.33 con ácido clorhídrico 0.1 N.

15

100 mM de fosfato de sodio, 20 mM de EDTA, pH6

Se prepara 100 mL con 5.382 gm de monohidrato monobásico de fosfato de sodio, 16,352 gm de citrato de sodio y 7.445 gm de etilenodiaminatetraacetato de disodio. El pH final del regulador es pH 5.98.

20

PREPARACIÓN DE PRODUCTOS DE FÁRMACO

Control 0.5 mg/mL de Ipamorelina en 2x equivalentes de ácido acético pH 7.5, y 9 mg/mL

25 Se prepara 1000 mL con 500 mL de 2x cloruro de sodio, 100 mL de 10x de solución madre de Ipamorelina (API) con un pH inicial de 6.95 se ajusta a pH 7.53 utilizando 6 gotas de hidróxido de sodio 1N. Se mezcla mediante inversión, 15x y

se filtra con filtro Durapore 0.22 μ m Millipore. Se suministran alícuotas de 10 mL con una pipeta de repetición Eppendorf y Biopur 50 mL Combitip.

DP#1: 0.5 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de acetato de sodio, pH 5, y 9 mg/mL de NaCl

Se prepara 900 mL de la formulación al mezclar 100 mL de 10x solución madre de acetato de sodio pH ~5 con 500 mL de solución madre de NaCl con 100 mL de 5 mg/mL de solución madre de Ipamorelina (API) en 200 mL de agua Milli-Q. En un volumen casi completo, el pH inicial de 5.18 se ajusta a 5.01 con ácido acético glacial.

DP#4: 1.0 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de acetato de sodio, pH 6, y 9 mg/mL de NaCl

Se prepara 900 mL de la formulación al mezclar 100 mL de 10x solución madre de acetato de sodio pH ~5 con 500 mL de solución madre de NaCl con 200 mL de 5 mg/mL de solución madre de Ipamorelina (API) en 100 mL de agua Milli-Q. En un volumen casi completo, el pH inicial de 6.79 se ajusta a 5.96 con ácido acético glacial.

DP#5: 0.5 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de citrato de sodio, pH 5, y 9 mg/mL de NaCl

Se prepara 900 mL de la formulación al mezclar 100 mL de 10x solución madre de citrato de sodio pH ~5 con 500 mL de solución madre de NaCl con 100 mL de 5 mg/mL de solución madre de Ipamorelina (API) en 200 mL de agua Milli-Q. En un volumen casi completo, el pH inicial de 4.75 se ajusta a 5.00 utilizando hidróxido de sodio 1N.

DP#8: 1.0 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de citrato de sodio, pH 6, y 9 mg/mL de NaCl

Se prepara 900 mL de la formulación al mezclar 100 mL de 10x solución madre de acetato de sodio pH ~6 con 500 mL de solución madre de NaCl con 200 mL de 5 mg/mL de solución madre de Ipamorelina (API) en 100 mL de agua Milli-Q. En un volumen casi completo, el pH inicial de 5.67 se ajusta a 6.02 utilizando hidróxido de sodio 1N.

DP#10: 1.0 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de citrato de sodio, pH 7, y 9 mg/mL de NaCl

Se preparan 900 mL de la formulación al mezclar 100 mL de 10x de solución madre de acetato de sodio pH ~7 s con 500 mL de solución madre de NaCl con 200 mL de 5 mg/mL de solución madre de Ipamorelina (API) en 100 mL de agua Milli-Q. En un volumen casi completo, el pH inicial de 7.16 se ajusta a 7.02 con ácido clorhídrico 1N.

DP#15: 0.5 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de fosfato de sodio, 2 mM de EDTA de sodio, pH 6 y 9 mg/mL de NaCl

Se prepara 900 mL de la formulación al mezclar 100 mL de 10x fosfato de sodio, solución madre de EDTA pH ~6 con 500 mL de solución madre de NaCl con 100 mL de 5 mg/mL de solución madre de Ipamorelina (API) en 200 mL de agua Milli-Q. En un volumen casi completo, el pH inicial de 6.06 se ajusta a 6.00 con ácido clorhídrico 1N.

Tabla 1. Resumen de los Resultado de pH después de 6 meses de prueba de estabilidad

	Formulaciones	Temp.	pH
C	1 0.5 mg/mL de Ipamorelina, 10 mL de acetato de sodio, pH 5, y 9 mg/mL de NaCl	40° C	7.5
1	0.5 mg/mL de Ipamorelina, 2 equivalentes de ácido acético, pH 7.5, y 9 mg/mL de NaCl	40° C	5.0
4	1.0 mg/mL de Ipamorelina, 10 mL de acetato de sodio, pH 6, y 9 mg/mL de NaCl	40° C	6.0
5	0.5 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de citrato de sodio, pH 5, y 9 mg/mL de NaCl	40° C	5.0
8	1.0 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de citrato de sodio, pH 6, y 9 mg/mL de NaCl	40° C	6.1
10	1.0 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de citrato de sodio, pH 7, y 9 mg/mL de NaCl	40° C	7.1
15	0.5 mg/mL de Ipamorelina, 10 mM de fosfato de sodio, 2 mM de EDTA de sodio, pH 6 y 9 mg/mL de NaCl	40° C	6.0

TABLA 2. Resumen de los resultados de potencia y pureza generales

	Teórico mg/mL	Potencia (mg/mL)	% Recuperación	% de Pureza (Determinada por "Empower")
Control 40 C	0.5	0.449	90	92.28
DP#1 40C	0.5	0.470	94	98.68
DP#4 40C	1.0	0.945	94	97.96
DP#5 40C	0.5	0.473	95	98.01
DP#8 40C	1.0	0.943	94	97.39
DP#10 40C	1.0	0.899	90	93.06
DP#15 40C	0.5	0.460	92	95.31

EJEMPLO 2: La Solubilidad como una Función de pH

5 La solubilidad de la base libre de ipamorelina a diferentes valores de pH se muestra de forma gráfica en la Figura 1. A valores de pH de menos de

aproximadamente 10, el fármaco es muy soluble en medios acuosos (>100 mg/ml).

Este cambio dramático en la solubilidad alrededor de 10 se refleja en las solubilidades de la base libre de ipamorelina y su sal de diacetato en agua pura. La sal de diacetato se disuelve fácilmente: es capaz de producir soluciones mayores de 100 mg/ml, con un pH final de aproximadamente 7.5. La base libre es mucho menos soluble; se mide solo aproximadamente 1.5 mg/ml en una solución saturada, pH = 9.83. Sin embargo, se pueden lograr soluciones de mucha más concentración simplemente al ajustar el pH cerca de la neutralidad, utilizando una solución de HCl o un ácido similar.

EJEMPLO 3: Difracción de Rayos X (XRD)

Los experimentos XRD de las formas cristalinas de la base libre de ipamorelina a temperatura ambiente se ilustran en las Figuras 2 y 3. Se conducen los experimentos sobre un difractómetro de rayos X de 2000 de potencia Scintag XDS, utilizando las siguientes condiciones para la medición:

Tipo de Goniómetro:	teta/teta
Radio del Goniómetro:	250 mm
Detector:	detector Ge disperso en energía enfriada con nitrógeno líquido
Voltaje:	145 KV
Corriente:	40 mA
Filtro:	Sin conjunto de filtro
Radiación:	radiación CuK _{α1} (λ = 1.540598 Å)
Tamaño de objetivo:	1.0 x 10 mm
Tamaño de etapa de escaneo continuo:	0.02°
Velocidad:	17min.
Hendidura de haz divergente:	2 mm
Hendidura receptora:	0.2 mm

Dispersión de haz divergente	- 4 mm
Hendidura:	
Dispersión-hendidura:	0.5 mm

Se miden los perfiles XRD a temperatura ambiente. No se utiliza un rotor de muestra. Se miden todos los difractogramas de 2 a 40 grados dos -teta.

- 5 Para los experimentos XRD de etapa, se coloca aproximadamente 40 mg del material sobre un soporte de muestra (20 mm de diámetro x 0.2 mm de profundidad), lo que se une a una unidad de temperatura variable sobre el difractómetro de rayos X de potencia Scintag XDS 2000. Se eleva la temperatura o se reduce a un índice de 1° C/min, pausando en temperaturas pre-seleccionadas para permitir la adquisición del difractograma. Se miden los difractogramas de 2 a 30 grados dos-teta.

- 15 A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. La descripción de estas publicaciones se incorpora aquí en su totalidad como referencia en esta solicitud con el fin de describir más completamente el estado de la técnica a la que pertenece esta invención. Será evidente para aquellos expertos en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras modalidades de la invención serán evidentes a aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y práctica de la invención descrita aquí. Se entiende que se deben considerar la especificación y los ejemplos solo como ejemplos, con un alcance y espíritu fiel de la invención que se indica por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 1) Una solución para infusión o inyección de ipamorelina que comprende:
- 5 a) ipamorelina solubilizada mediante aproximadamente dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina), en una cantidad de 0.001 a 20%, con base en el peso de la base libre de ipamorelina;
- b) un exceso molar de ácido, preferiblemente ácido acético, en una cantidad suficiente para dar un pH de por lo menos 3 y menos de 7;
- 10 c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación; y
- d) cantidad suficiente de agua hasta alcanzar 100%; todos los porcentajes se basan sobre el peso total de la solución.
- 15 2) La solución de la reivindicación 1 que comprende de 1 a 10 equivalentes molares de ácido acético en exceso.
- 3) La solución de las reivindicación 1, que comprende ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido láctico en exceso.
- 20 4) La solución de las reivindicaciones 1, 2 o 3, a un pH de 4 a 6.5.
- 5) La solución de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en la ausencia de cualquier residuo de disolvente a partir de la precipitación de diacetato de ipamorelina.
- 25

6) La solución de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde dicho diacetato de ipamorelina se prepara mediante un proceso que comprende mezclar ipamorelina y ácido acético y agua, en una relación molar de aproximadamente 1:2 ipamorelina:ácido acético y una concentración de ipamorelina de 0.1 a 100 mg/ml.

7) La solución de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en donde dicho diacetato de ipamorelina se prepara mediante un proceso que comprende mezclar ipamorelina y ácido acético y agua, en una relación molar de aproximadamente 1:2 ipamorelina:ácido acético y una concentración de ipamorelina de 1 a 10 mg/ml, y dicha ipamorelina es una base libre que tiene un dihidrato en forma cristalina.

8) La solución de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, o 6, en donde dicho diacetato de ipamorelina se prepara mediante un proceso que comprende mezclar ipamorelina y ácido acético y agua, en una relación molar de aproximadamente 1:2 ipamorelina:ácido acético y una concentración de ipamorelina de 1 a 10 mg/ml, y dicha ipamorelina es una base libre que tiene forma cristalina A.

9) Un método para producir soluciones para infusión e inyección de diacetato de ipamorelina *in situ*, a una concentración de ipamorelina de 0.001 a 20 %, sin aislar la sal de diacetato después de formación, que comprende:

a) mezclar la base libre de ipamorelina y ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 para formar una solución acuosa de diacetato de ipamorelina;

- b) mezclar dicho diacetato de ipamorelina con de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación, sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida; y
- c) mezclar opcionalmente dicho diacetato de ipamorelina con agua adicional de tal manera que la concentración final de ipamorelina es de 0.001 a 20%, con base en el peso total de la solución y el peso de la base libre de ipamorelina; en donde se forman las etapas (a), (b) y (c) simultáneamente, secuencialmente o en cualquier orden.

10 **10)** El proceso de la reivindicación 9, en donde dichos auxiliares de formulación comprenden de 1 a 10 equivalentes molares de o ácido cítrico o acético en exceso, con relación a dicho diacetato de ipamorelina.

15 **11)** El proceso de la reivindicación 9, en donde dicho uno o más auxiliares de formulación comprenden un agente que ajusta el pH adecuado para ajustar el pH de la solución a por lo menos 3 y menos de 7.

20 **12)** El proceso de la reivindicación 9, 10 o 11 en donde dicho uno o más auxiliares de formulación comprenden una cantidad que efectiva tonificante de uno o más agentes de tonificación.

13) El proceso de la reivindicación 9, 10, 11 o 12, en donde dicha ipamorelina en la etapa (a) es una base libre en una forma cristalina hidratada que comprende de 1.5 a 2.5 moles de agua por mol de ipamorelina.

25

14) El proceso de la reivindicación 9, 10, 11 o 12, en donde dicha ipamorelina en la etapa (a) es una base libre como forma cristalina A.

- 15)** Una solución para infusión o inyección farmacéuticamente aceptable de diacetato de ipamorelina, hecha en el proceso de la reivindicación 9, 10, 11, 12, 13 o 14.

5

- 16)** Diacetato de ipamorelina.

- 17)** El diacetato de ipamorelina de la reivindicación 16 en forma amorfa aislada.

- 10 **18)** Una solución para infusión o inyección que comprende diacetato de ipamorelina y uno o más portadores líquidos.

RESUMEN

Soluciones de inyección e infusión de ipamorelina, que tienen la siguiente composición: a) ipamorelina solubilizada mediante aproximadamente dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina), en una cantidad de 0.001 a 20%, con base en el peso de la base libre de ipamorelina; b) un exceso molar de ácido, preferiblemente ácido acético, en una cantidad suficiente para dar un pH de por lo menos 3 y menos de 7; c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación; y d) cantidad suficiente de agua hasta alcanzar 100%; todos los porcentajes se basan sobre el peso total de la solución.

23

1/3

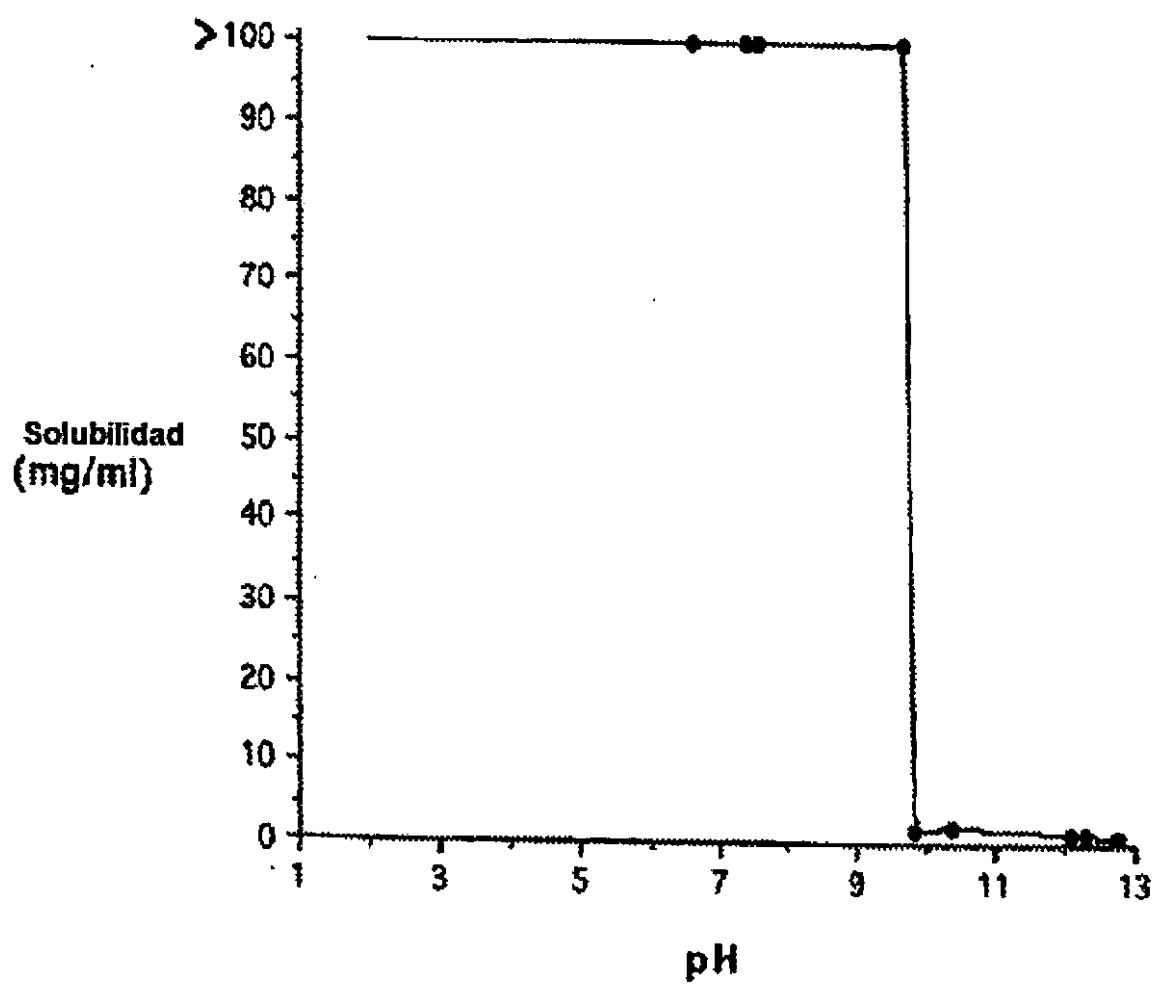


FIG. 1

5

10

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

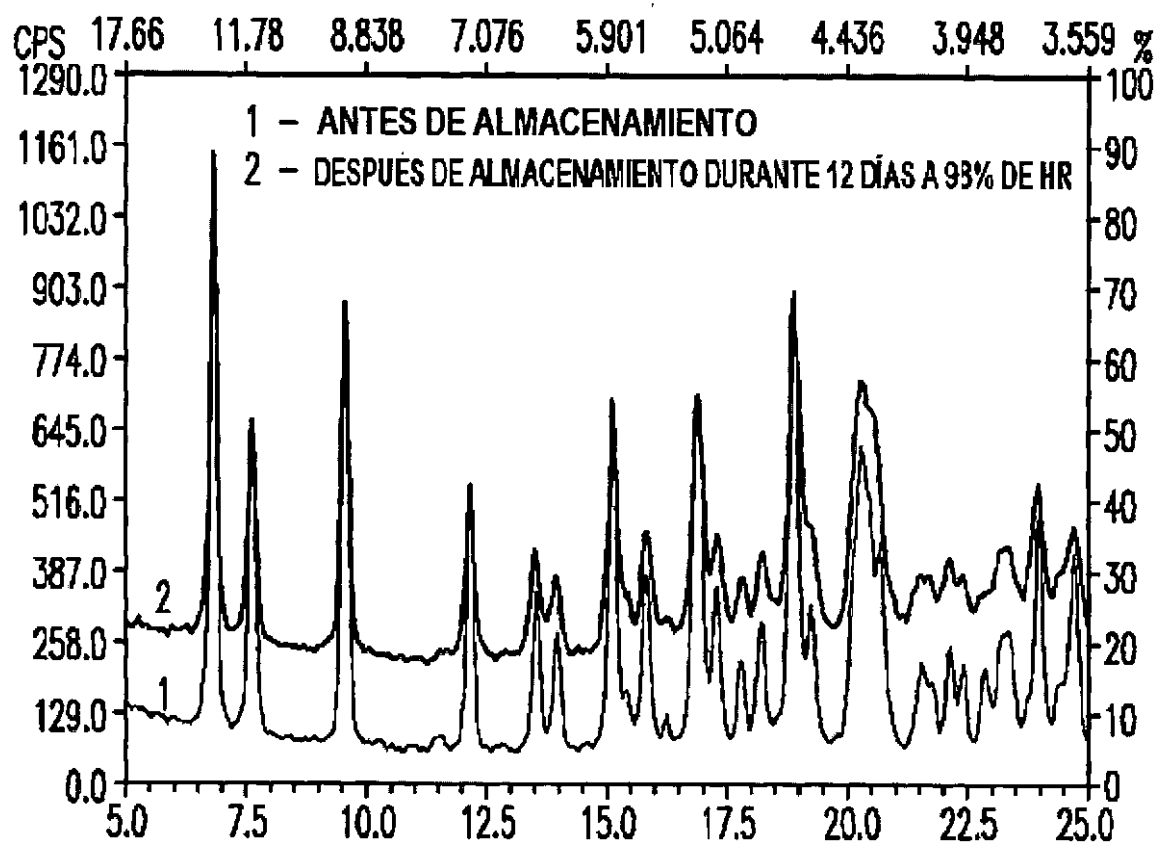


FIG.2

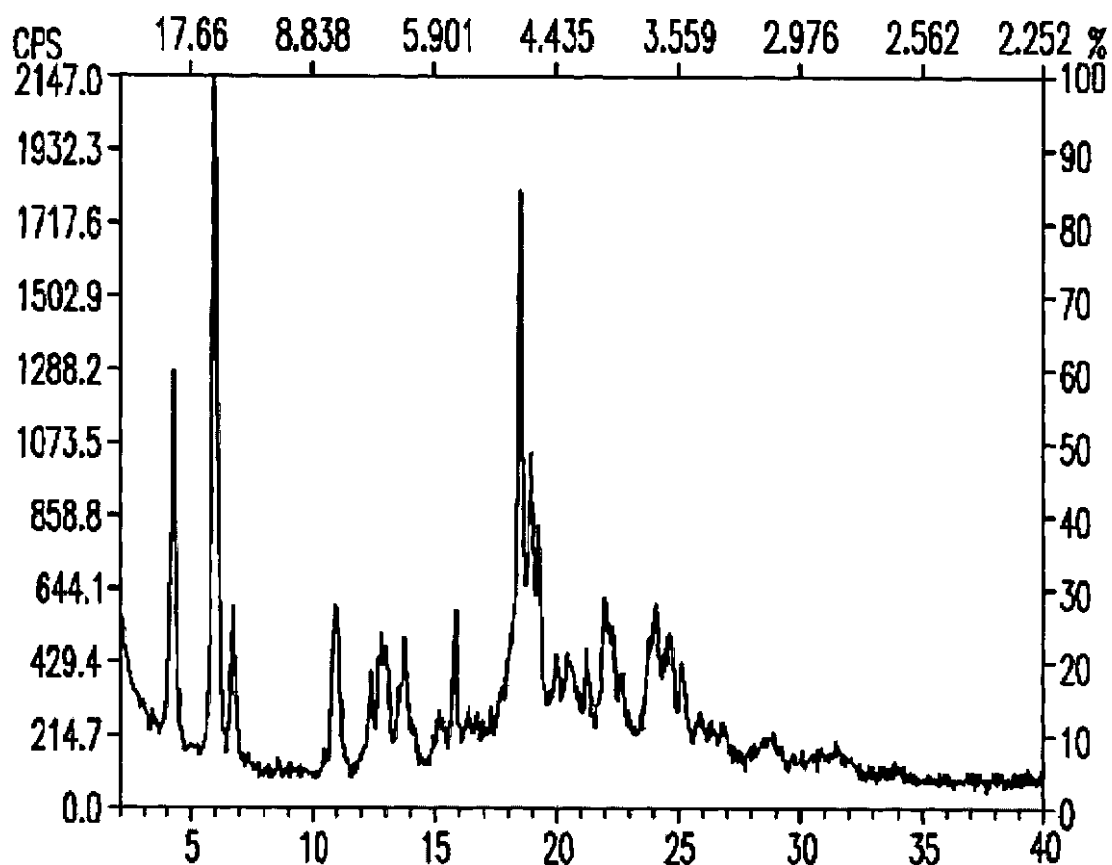


FIG.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/036365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/08 A61K47/12 A61K38/25 A61K9/00 ADD.		
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) 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/124183 A1 (SAPPHIRE THERAPEUTICS INC [US]; MANN WILLIAM R [US]; POLVINO WILLIAM J) 16 October 2008 (2008-10-16) page 70, paragraphs 103, 104 -----	1-18
X	US 5 767 085 A (JOHANSEN NILS LANGE LAND [DK] ET AL) 16 June 1998 (1998-06-16) column 7, line 29 column 9, line 4 - line 20 column 9, line 52 - line 55 -----	16,18
X	WO 00/74702 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; ANKERSEN MICHAEL [DK]) 14 December 2000 (2000-12-14) page 10, line 6 - line 11 page 11, line 15 - line 19 page 12, line 18 - line 20 ----- -/-	16,18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 September 2011		Date of mailing of the international search report 29/09/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Laurent, Antoine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/036365

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/082426 A1 (HELSINN THERAPEUTICS U S INC [US]; POLVINO WILLIAM J [US]; NELSON RICH) 2 July 2009 (2009-07-02) page 2, lines 13, 14 page 47, lines 1, 2 page 54, line 4 - line 8 -----	1,2,4-9, 11-18
E	WO 2010/099522 A1 (HELSINN THERAPEUTICS U S INC [US]; POLVINO WILLIAM J [US]) 2 September 2010 (2010-09-02) page 16, paragraph 64 page 18, paragraph 74 -----	16,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/036365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008124183 A1	16-10-2008	AU 2008236584 A1	16-10-2008
		CA 2680948 A1	16-10-2008
		CN 101678064 A	24-03-2010
		EA 200970933 A1	30-04-2010
		EP 2146732 A1	27-01-2010
		JP 2010523675 A	15-07-2010
		KR 20090130074 A	17-12-2009
		US 2008300194 A1	04-12-2008

US 5767085 A	16-06-1998	AT 197158 T	15-11-2000
		AU 689181 B2	26-03-1998
		AU 1272495 A	10-07-1995
		BR 9408377 A	19-08-1997
		CA 2179597 A1	29-06-1995
		CN 1138335 A	18-12-1996
		CZ 9601834 A3	12-02-1997
		DE 69426206 D1	30-11-2000
		DE 69426206 T2	17-05-2001
		WO 9517423 A1	29-06-1995
		DK 0736039 T3	12-02-2001
		EP 0736039 A1	09-10-1996
		ES 2153469 T3	01-03-2001
		FI 962584 A	20-06-1996
		GR 3035150 T3	30-04-2001
		HU 224345 B1	29-08-2005
		IL 112112 A	29-06-2000
		JP 3181918 B2	03-07-2001
		JP 9507217 T	22-07-1997
		NO 962665 A	23-08-1996
		NZ 277486 A	24-03-1997
		PL 315113 A1	14-10-1996
		PT 736039 E	30-04-2001
		RO 115635 B1	28-04-2000
		SG 55069 A1	21-12-1998
		SK 82096 A3	08-01-1997

WO 0074702 A1	14-12-2000	AU 4911500 A	28-12-2000
		CA 2375148 A1	14-12-2000
		EP 1200111 A1	02-05-2002
		JP 2003501394 A	14-01-2003
		US 2002160961 A1	31-10-2002

WO 2009082426 A1	02-07-2009	AU 2008341160 A1	02-07-2009
		CA 2709913 A1	02-07-2009
		CN 101951937 A	19-01-2011
		EP 2234630 A1	06-10-2010

WO 2009082426 A1		JP 2011507842 A	10-03-2011
		KR 20100102157 A	20-09-2010

WO 2010099522 A1	02-09-2010	US 2010222388 A1	02-09-2010

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/186,595 12/06/2009 US		(51) Int Cl: A61K 009/008 (71) Solicitante(s) HELSINN THERAPEUTICS (U.S.), INC. (72) Inventor(es) SILVINA GARCIA RUBIO Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16/01/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27/05/2010 No. de solicitud PCT/US2010/036365		(87) Publicación internacional Fecha: 16/12/2010 N° publicación: WO 2010/144265 A3	
(54) Título: SOLUCIONES PARA INFUSIÓN E INYECCIÓN DE DIACETATO DE IPAMORELINA			

Resumen:

Soluciones de inyección e infusión de ipamorelina, que tienen la siguiente composición: a) ipamorelina solubilizada mediante aproximadamente dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina), en una cantidad de 0.001 a 20%, con base en el peso de la base libre de ipamorelina; b) un exceso molar de ácido, preferiblemente ácido acético, en una cantidad suficiente para dar un pH de por lo menos 3 y menos de 7; c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación; y d) cantidad suficiente de agua hasta alcanzar 100%; todos los porcentajes se basan sobre el peso total de la solución.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 117791

Bogotá D.C., Diciembre 05 de 2011 - 07:29:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411754512	02/12/2011	57.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: ** CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-170483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-12 12:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

COLO: 18993-841-001-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 117646

Bogotá D.C., Diciembre 05 de 2011 - 07:29:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411754512	02/12/2011	57.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	86.000.00	86.000.00
		1608 N. CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL		\$86.000.00
				=====

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-170483- -00000-0000

Fecha: 2011-12-12 12:35:27 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

COLO: 18993 - 841-001-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 5 de 2011 - 07:29:42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 117737
		Bogotá D.C., Diciembre 05 de 2011 - 07:29:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411754512	02/12/2011	57.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	698.000.00	698.000.00
			\$698.000.00
=====			

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-170483- -00000-0000
Fecha: 2011-12-12 12:35:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

0010: 18993-841-001-7

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID, ☐

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐