



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

05-50166

54 TITULO

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE MICRO-PARTICULAS DE

OCTREOTIDA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/00

A61K9/16 , A61K38/31

71 SOLICITANTE

NOVARTIS A.G.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA.

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D.C.,

Mayo 24- 2005

SS

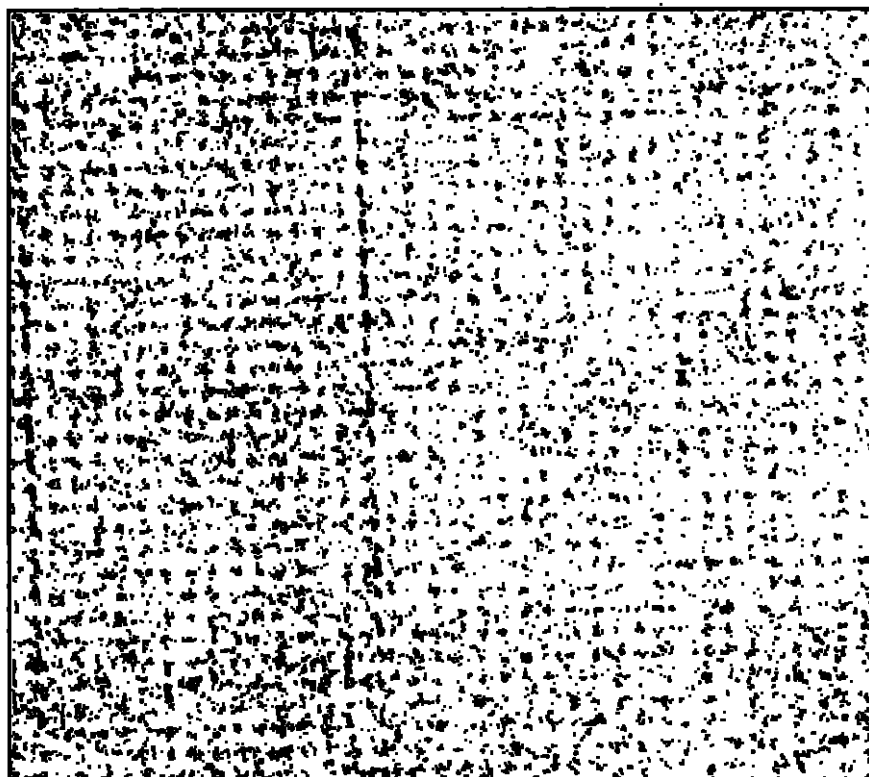
**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 19-06-2005

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:	
3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio: <i>Folio 3</i>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No: <u>PCT/EP2003/012898</u> Fecha: <u>18 de noviembre de 2003</u> Publicación Internacional No: <u>WO 2004/045633 A2</u> Fecha: <u>03 de junio de 2004</u> <u>WO 2004/045633 A3</u> Fecha: <u>03 de junio de 2004</u>			
6 TÍTULO (54) <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE MICRO PARTÍCULAS DE OCTREOTIDA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00</u> <u>A61K9/16</u> ; <u>A61K38/3</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen <u>Reino Unido de la Gran Bretaña</u> <u>Reino Unido de la Gran Bretaña</u>	(32) Fecha <u>19 de noviembre de 2002</u> <u>29 de noviembre de 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>0226993.4</u> <u>0227883.6</u>
9 Comprobante de pago No: <u>05 434 525</u> Fecha: <u>11 de mayo de 2005</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Opinión escrita " * Carta en la cual se informa el cambio de una dirección del inventor Olivier Lambert.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2821/PCT

2821

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 05050166 0000000
Fecha (GEB): 2005-05-24/14:07:02 Folios: 77
Tramite : 011 PCT-ATLANT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2 .

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34,525
FECHA : MAYO 11 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352136	10/05/2005	6,916,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LAMBERT, Olivier

(13, rue des Vergers, 68720 Spechbach-le-Haut, Francia);

2.)

AUSBORN, Michael

(Hirschbergweg 16, 79540 Lörrach, Alemania);

3.)

PETERSEN, Holger

(Neuhäuser Weg 1/3, 79576 Weil am Rhein, Alemania);

4.)

LÖFFLER, Rolf

(Hauriweg 5, 79110 Freiburg, Alemania);

5.)

BONNY, Jean-Daniel

(Grundackerstrasse 20d, CH-4414 Füllinsdorf, 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 **"COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
MICRO-PARTÍCULAS DE OCTREOTIDA"**.

 Clase: A61K 9/00



JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Una composición farmacéutica comprende micro-partículas de acetato de octreotida de polímero lineal de poli-(láctido-co-glicólido), en donde el polímero contiene
5 menos del 1 por ciento de aceite de silicona o heptano.

* * * * *

10

15

20

25

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
MICRO-PARTÍCULAS DE OCTREOTIDA

La presente invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas, en particular a micro-partículas de depósito.

Las micro-partículas de acetato de octreotida para
suspensión inyectable se comercializan como composiciones
farmacéuticas bajo el nombre de marca SANDOSTATIN LAR.
Estas composiciones farmacéuticas se indican, entre otras
10 cosas, para terapia de mantenimiento a largo plazo en los
pacientes acromegálicos, y para el tratamiento de diarrea
severa y deposición líquida asociada con tumores carcinoides
malignos y tumores peptídicos intestinales vasoactivos
(tumores de vipoma). Las composiciones farmacéuticas
15 normalmente se administran una vez al mes. La octreotida se
presenta como una composición farmacéutica estéril en un
frasco que, cuando se mezcla con un vehículo para
suspensión, tal como agua estéril, llega a convertirse en una
suspensión que se administra mediante una inyección
20 intragluteal.

Las micro-partículas de acetato de octreotida se
producen a partir de la sal de acetato de octreotida, la cual
se distribuye a través de todo un polímero de estrella de
poli-(DL-láctido-co-glicólido)-glucosa biodegradable (dado a
25 conocer, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de

Norteamérica Número 5,922,682, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). Las micro-partículas de acetato de octreotida se producen de acuerdo con la enseñanza de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,538,739 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia), que implica el uso de aceite de silicona y heptano. Se pueden detectar trazas de estos materiales de partida en el producto final.

Hasta ahora, no ha llegado al mercado ninguna composición de octreotida basada en poli-(láctido-co-glicólido) lineal en una forma de liberación sostenida para administración parenteral. La presente invención proporciona una formulación de octreotida de liberación sostenida, la cual es menos costosa que aquella disponible en el mercado y que es más fácil de fabricar.

La presente invención proporciona micro-partículas de acetato de octreotida comercialmente aceptables producidas a partir de poli-(láctido-co-glicólido) lineal, referido posteriormente en la presente como PLG, las cuales tienen características farmacocinéticas similares a las de SANDOSTATIN LAR, con una carga de fármaco aceptable, mientras que también son de una alta pureza y pueden estar libres de aceite de silicona y heptano.

De conformidad con lo anterior, en un aspecto, la presente invención proporciona:

i) una composición farmacéutica que comprende micro-partículas de acetato de octreotida de polímero de poli-(láctido-co-glicólido) lineal, en donde el polímero contiene menos del 1 por ciento en peso/peso de aceite de silicona o heptano, o

ii) una composición farmacéutica que comprende micro-partículas de acetato de octreotida de polímero de poli-(láctido-co-glicólido) lineal, en donde el polímero está libre de aceite de silicona o heptano (ambos de los cuales son referidos posteriormente en la presente como micro-partículas de la invención).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de micro-partículas de acetato de octreotida, el cual comprende los pasos de:

a) disolver o dispersar acetato de octreotida en dicloruro de metileno que contenga un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto, para formar una dispersión o una solución homogénea;

b) combinar esta dispersión con una cantidad efectiva de un medio de procesamiento continuo para formar una emulsión que contenga este medio de procesamiento y micro-gotas que comprendan al acetato de octreotida, al solvente, y al poli-(láctido-co-glicólido) lineal; y

c) inmediatamente después de la formación de esta emulsión, agregar dicha emulsión toda a la vez a una

cantidad efectiva de un medio de extracción para extraer el solvente de las micro-gotas, con el fin de formar las micro-partículas mencionadas.

5 A.- En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de micro-partículas de acetato de octreotida, el cual comprende los pasos de:

10 a) dispersar acetato de octreotida en cloruro de metileno que contenga un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto, para formar una dispersión;

15 b) combinar la dispersión con una cantidad efectiva de un medio de procesamiento continuo, con el fin de formar una emulsión que contenga al medio de procesamiento, por ejemplo agua, o de preferencia una solución acuosa regulada con un agente estabilizante, por ejemplo PVA, y micro-gotas que comprendan al acetato de octreotida, al solvente, y al poli-(láctido-co-glicólido) lineal mencionado;

20 c) inmediatamente después de la formación de esta emulsión, agregar dicha emulsión toda a la vez a una cantidad efectiva de un medio de extracción, por ejemplo una fase acuosa, por ejemplo una solución acuosa de un agente estabilizante, por ejemplo poli-alcohol vinílico, con el fin de extraer el solvente de las micro-gotas para formar las micro-partículas mencionadas; y

25

d) recolectar y secar las micro-partículas, por ejemplo secar por congelación o secar al vacío.

B.- La presente invención proporciona un proceso para la producción de micro-partículas de acetato de octreotida mediante un proceso de emulsión múltiple, cuya mejora comprende los pasos de:

10 a) disolver acetato de octreotida en una solución acuosa, por ejemplo agua o una solución acuosa regulada, emulsionar la solución acuosa de acetato de octreotida con cloruro de metileno que contenga un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto para formar una emulsión de agua en aceite; y

15 b) emulsionar dicha emulsión con una solución acuosa, por ejemplo una solución acuosa que contenga un agente estabilizante, por ejemplo poli-alcohol vinílico, y opcionalmente cuando menos una sal reguladora del pH, para formar una doble emulsión de agua en aceite en agua;

20 c) inmediatamente después de la formación de esta doble emulsión, agregar la doble emulsión toda a la vez a una cantidad efectiva de un medio de extracción, por ejemplo una fase acuosa, por ejemplo una solución acuosa de un agente estabilizante, por ejemplo poli-alcohol vinílico, con el fin de extraer el solvente de las micro-gotas para formar las micro-partículas mencionadas; y

25 d) recolectar y secar las micro-partículas, por

ejemplo secar por congelación o secar al vacío.

Se puede utilizar una solución acuosa de acetato de octreotida, de preferencia una solución en agua, la cual luego se emulsione con la solución polimérica para formar una emulsión.

C.- En un proceso para la producción de micro-partículas de acetato de octreotida mediante un proceso de emulsión, la mejora que comprende los pasos de:

a) mezclar acetato de octreotida en metanol con cloruro de metileno que contenga un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto para formar una solución; y

b) emulsionar esta solución con el medio de extracción, por ejemplo agua, o de preferencia una solución acuosa regulada con un estabilizante, por ejemplo PVA;

c) inmediatamente después de la formación de esta emulsión, agregar la emulsión toda a la vez a una cantidad efectiva de un medio de extracción, por ejemplo una fase acuosa, por ejemplo una solución acuosa de un agente estabilizante, por ejemplo poli-alcohol vinílico, para extraer el solvente de las micro-gotas con el fin de formar las micro-partículas; y

d) recolectar y secar las micro-partículas, por ejemplo secar por congelación o secar al vacío.

De acuerdo con este proceso C, el acetato de octreotida de preferencia se disuelve en un solvente orgánico

polar miscible con cloruro de metileno, de preferencia metanol.

El proceso se puede efectuar como se describe en lo anterior.

5 El medio de procesamiento de los procesos A, B, y C puede ser, por ejemplo, una fase acuosa, por ejemplo una solución acuosa de poli-alcohol vinílico, por ejemplo una solución acuosa de poli-alcohol vinílico, y opcionalmente cuando menos una sal reguladora del pH. El medio de procesamiento puede ser saturado con el mismo solvente orgánico utilizado para disolver el polímero con el objeto de estabilizar la formación de las gotas de emulsión y para evitar una extracción demasiado rápida del solvente de polímero desde las gotas de emulsión.

15 En el paso a) de los procesos A, B, y C, el poli-(láctido-co-glicólido) (PLG) se puede disolver en cualquiera de los solventes adecuados para la disolución del poli-(láctido-co-glicólido), por ejemplo acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloruro de metileno, hexa-
 20 fluoro-isopropanol, cloroformo, acetona. Por ejemplo, el poli-(láctido-co-glicólido) se puede disolver en cloruro de metileno en una concentración de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, típicamente de aproximadamente el 2 al 2.5 por ciento en peso/volumen.

25 En los procesos A, B, y C de acuerdo con la

Invención, cuando el solvente adecuado utilizado para disolver el poli-(láctido-co-glicólido) es miscible con agua, el solvente de polímero adecuado se puede remover mediante extracción desde las micro-partículas con agua o con una solución acuosa como se describe anteriormente.

10 Cuando el solvente adecuado utilizado para disolver el poli-(láctido-co-glicólido) no sea miscible con agua o sea pobremente miscible con agua, entonces el solvente de polímero se puede eliminar por evaporación. El paso a) sería idéntico al descrito en los procesos A, B, y C de la invención. Pero para el paso b), la dispersión o la solución o la emulsión preparada en el paso a), se mezcla con tensión de alto esfuerzo cortante con una cantidad adecuada del medio de procesamiento en la proporción de 1 volumen de la dispersión o solución del paso a) con 10 a 50 volúmenes de un medio continuo. Entonces el paso c) consistiría en endurecer las micro-partículas mediante evaporación del solvente con agitación, por ejemplo 200 revoluciones por minuto a temperatura ambiente con 15 evacuación constante de los vapores del solvente, durante 1 a 10 horas, por ejemplo 5 horas, opcionalmente con una fase de calentamiento hasta 40°C, de preferencia hasta 52°C; y

20 el paso d) consistiría en lavar las micro-partículas, por ejemplo en agua, recolectar y secar las micro-partículas, 25 por ejemplo secar por congelación o secar al vacío.

Los procesos se pueden efectuar de una manera convencional, por ejemplo se pueden utilizar agitadores de alta velocidad para producir emulsiones.

La concentración del acetato de octreotida en el
5 solvente orgánico polar o en la solución acuosa, de
preferencia es de aproximadamente el 1 por ciento a
aproximadamente el 20 por ciento en peso/volumen, de
preferencia de aproximadamente el 4 al 10 por ciento en
peso/volumen, más preferiblemente de aproximadamente el 4
10 al 7 por ciento en peso/volumen, y todavía de una manera
muy preferible de aproximadamente el 5 por ciento en peso/
volumen. Se prefiere tener una solución homogénea después
de mezclar la octreotida con el poli-(láctido-co-glicólido)
lineal disuelto. La mezcla de hasta aproximadamente el 20
15 por ciento en volumen/volumen de (i) una solución que
contenga metanol con (ii) cloruro de metileno que contenga
un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto, por ejemplo
siendo la concentración del poli-(láctido-co-glicólido) en el
solvente orgánico no mayor al 20 por ciento en peso/
20 volumen), todavía puede dar como resultado una solución
homogénea, por ejemplo hasta aproximadamente el 20 por
ciento en volumen/volumen de solución (i) en una mezcla de
(i) + (ii). La proporción en peso del componente (i) al
componente (ii) es normalmente de aproximadamente 1:8.

25 En el paso b), la emulsión se puede producir

mediante la dispersión de la mezcla de acetato de octreotida/
poli-(láctido-co-glicólido) - cloruro de metileno en un medio
de procesamiento acuoso. La fase continua de preferencia
está saturada con el solvente de polímero, por ejemplo
5 cloruro de metileno.

Antes de la adición de la mezcla que contiene poli-
(láctido-co-glicólido)/octreotida al medio de procesamiento,
de preferencia se satura el medio de procesamiento con el
solvente adecuado del polímero, por ejemplo cloruro de
10 metileno, para reducir la extracción del solvente desde las
micro-gotas durante la formación de la emulsión. Entonces se
agita mecánicamente el medio de procesamiento con
dispositivos tales como homogeneizadores, hélices, o
similares, a medida que se agrega la mezcla de poli-(láctido-
15 co-glicólido)/octreotida al medio de procesamiento. Durante
este paso del proceso, en general no se puede evaporar ni
remover solvente desde las micro-gotas. La temperatura a la
cual se forma la emulsión no es particularmente crítica,
excepto que puede estar dentro de un intervalo que impida
20 que hierva el cloruro de metileno, o que se gelifique o
congele el medio de procesamiento, o que se degrade la
octreotida o el poli-(láctido-co-glicólido). El tiempo requerido
para formar una emulsión es muy corto. En general, se
pueden formar emulsiones dentro de 30 segundos a 5
25 minutos, dependiendo del agente estabilizante utilizado, en

su caso, y del método de agitación del medio de procesamiento. De preferencia está presente un agente estabilizante.

De preferencia está presente un agente estabilizante para emulsiones producidas en procesos de micro-partículas para prevenir la aglomeración. La concentración presente puede afectar al tamaño final de las micro-partículas. En general, la concentración del excipiente estabilizante de emulsión en el medio de procesamiento será del 0.01 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso/volumen, dependiendo del tensoactivo, del solvente de polímero, y del medio de procesamiento utilizados. La cantidad de agente estabilizante es de preferencia de aproximadamente el 0.025 a aproximadamente el 1 por ciento en peso/volumen.

Los agentes estabilizantes adecuados incluyen:

A) Poli-vinil-pirrolidona: Adecuadamente el peso molecular puede variar entre 2,000 y 20,000 Dáltones. Los ejemplos adecuados incluyen aquéllos comúnmente conocidos como Povidona K12 F (peso molecular promedio de aproximadamente 2,500 Dáltones), Povidona K15 (peso molecular promedio de aproximadamente 8,000 Dáltones), o Povidona K17 (peso molecular promedio de aproximadamente 10,000 Dáltones). De preferencia, la poli-vinil-pirrolidona está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 a

aproximadamente el 20 por ciento en peso/volumen, por ejemplo de aproximadamente el 5 por ciento en peso/volumen.

5 B) Carboxi-metil-celulosa de sodio (NaCMC): De preferencia tiene un peso molecular bajo. La viscosidad puede ser, por ejemplo, de hasta 20 cP ó mPa s para una solución acuosa al 2 por ciento, o una viscosidad de 8 a 25 mPa s. De una manera conveniente, el grado de sustitución es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.45, por ejemplo de 1.15 a aproximadamente 1.45, por ejemplo de 0.7. 10 Normalmente, el contenido de sodio es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 12 por ciento, por ejemplo del 10.5 por ciento a aproximadamente el 12 por ciento.

15 C) Poli-alcohol vinílico, referido posteriormente en la presente como PVA: En una modalidad, el poli-alcohol vinílico tiene un peso molecular de aproximadamente 10,000 a aproximadamente 150,000, por ejemplo de aproximadamente 10,000 a aproximadamente 90,000 Dáltones, por ejemplo de aproximadamente 30,000 Dáltones.

20 De una manera conveniente, el poli-alcohol vinílico tiene una viscosidad baja, teniendo una viscosidad dinámica de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 mPa s, cuando se mide como una solución acuosa al 4 por ciento a 20°C, o de acuerdo con DIN 53015. De una forma adecuada, 25 el poli-alcohol vinílico se puede obtener de la hidrolización

de poli-acetato de vinilo. De preferencia, el contenido de poli-acetato de vinilo es de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90 por ciento del poli-alcohol vinílico. De manera conveniente, el grado de hidrólisis es de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 89 por ciento. Normalmente, el contenido de acetilo residual es de aproximadamente el 10 al 12 por ciento. Las marcas preferidas incluyen Mowiol 4-88, Mowiol 8-88, y Mowiol 18-88, disponibles en Clariant AG Suiza.

10 De preferencia, el poli-alcohol vinílico está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 a aproximadamente el 5 por ciento, por ejemplo del 0.5 por ciento en peso/volumen.

15 D) Gelatina: De preferencia, la gelatina es porcina o gelatina de pescado. De una manera conveniente, la gelatina tiene una viscosidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 cps para una solución al 10 por ciento a 20°C.

20 Normalmente, el pH de una solución al 10 por ciento es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. Una marca adecuada tiene un peso molecular alto, por ejemplo la gelatina de pescado de alto peso molecular Norland que se puede obtener en Norland Products Inc., Cranbury, Nueva Jersey, E.U.A. De preferencia, la gelatina está presente en 25 una cantidad de aproximadamente el 0.01 a aproximadamente

el 5 por ciento, por ejemplo del 0.5 por ciento o del 0.05 por ciento.

De una manera conveniente, se puede utilizar el poli-alcohol vinílico.

5 En el paso c), la transferencia de toda la emulsión inmediatamente a un gran volumen de medio de procesamiento u otro medio de extracción adecuado para extraer inmediatamente el solvente de las micro-gotas en la emulsión, forma las micro-partículas de la invención.

10 Tan pronto como se forma una emulsión, se transfiere todo el medio de procesamiento que contenga las micro-gotas orgánicas, tan rápidamente como sea posible, a un medio de extracción, de modo que se pueda remover inmediatamente más del 20 por ciento al 30 por ciento del
15 solvente desde las micro-gotas, por ejemplo dentro de 3 minutos. Normalmente, se utiliza agua como el medio de extracción, pero también se pueden utilizar otros solventes o aceites. En adición, se pueden agregar sales al medio de extracción con el fin de ajustar su concentración iónica o su
20 pH. La cantidad de medio de extracción utilizada puede ser un poco crítica, porque debe haber medio suficiente presente para permitir una extracción aproximadamente inmediata del solvente desde las micro-gotas. De conformidad con lo anterior, el volumen del medio de extracción dependerá del
25 solvente utilizado para disolver el material de pared y su

solubilidad en el medio de extracción. En general, el volumen del medio de extracción debe ser cuando menos el volumen necesario para disolver todo el solvente desde las micro-gotas, de preferencia un volumen de 10 veces o más alto.

5 En una modalidad, el agua agregada está a un pH de aproximadamente 7 o más alto. Este pH puede ajustarse para aumentar la eficiencia de encapsulación de la octreotida en las micro-partículas de la invención.

Ⓢ

10 De preferencia, está presente una solución reguladora acuosa de fosfato diácido de sodio/fosfato ácido de disodio.

15 Después de la extracción de todo o casi todo el solvente desde las micro-gotas, por ejemplo en general dentro de 15 a 30 minutos, se pueden recolectar las micro-partículas endurecidas mediante centrifugación, filtración, o similar.

 En una modalidad, no se utiliza gelatina y está ausente en las micro-partículas de la invención.

Ⓢ

20 El láctido puede ser D, L, o mezclas de los mismos, por ejemplo láctido DL racémico.

 Se pueden utilizar homopolímeros, por ejemplo homopolímeros de poli-(DL-láctido). El peso molecular de los homopolímeros es de aproximadamente 7,000 a 25,000 Dáltones, por ejemplo de 18,000 Dáltones.

25 De preferencia, el polímero utilizado es poli-(DL-

láctido-glicólido), referido posteriormente en la presente como PLG.

La proporción de las unidades de láctido a las unidades de glicólido en el poli-(DL-láctido-glicólido) puede variar dentro de amplios límites. Sin embargo, se prefiere tener una proporción molar de 90 a 10 a 40:60 de unidades de láctido a unidades de glicólido, por ejemplo, (i) 50:50 de poli-(láctido-glicólido), ó (ii) 75:25 de poli-(láctido-glicólido), o (iii) 65:35 de poli-(láctido-glicólido).

Los polímeros pueden ser polímeros de poli-(láctido-glicólido) puros, o copolímeros con otras unidades. De preferencia son polímeros de poli-(láctido-glicólido) puros.

Normalmente, el peso molecular promedio del poli-(DL-láctido-glicólido) es de aproximadamente 5,000 a aproximadamente 70,000 Dáltones, por ejemplo 13,000, de preferencia es de 30,000 a aproximadamente 70,000 Dáltones, en especial de aproximadamente 40,000 a aproximadamente 60,000 Dáltones, más especialmente de aproximadamente 50,000 Dáltones.

La viscosidad inherente del poli-(DL-láctido-glicólido) puede variar entre amplios límites. Sin embargo, se prefiere que esté en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.8 decilitros/gramo, por ejemplo de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.8 decilitros/gramo

en hexa-fluoro-isopropanol, o de preferencia en cloroformo, al medirse bajo condiciones convencionales, por ejemplo a 20°C. Un ejemplo preferido tiene una viscosidad de 0.45 a 0.55 decilitros/gramo en cloroformo.

5 De preferencia, el polímero es amorfo. El polímero lineal de la invención no es un polímero de estrella, y contiene menos del 5 por ciento, o de preferencia está libre de, polímeros de estrella, por ejemplo un producto de reacción de un poliol que contenga cuando menos 3 grupos
10 hidroxilo y que tenga un peso molecular de hasta 20,000, o un derivado reactivo del mismo, y ácido láctico o un derivado reactivo del mismo, y ácido glicólico o un derivado funcional del mismo. Estos productos de polímeros de estrella se dan a conocer, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de
15 Norteamérica Número 5,922,682.

Los polímeros lineales de la invención se pueden producir de una manera convencional, por ejemplo empleando técnicas convencionales, tales como poli-condensación o
20 abertura de anillo de dímeros. La producción puede ser, por ejemplo, de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,773,919 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). El polímero puede ser un producto de reacción de ácido láctico o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo D,L-láctido, y
25 ácido glicólico o un derivado funcional del mismo, por

ejemplo glicólico. Puede haber un catalizador adecuado presente para la producción de polímeros lineales, por ejemplo óxido de zinc, carbonato de zinc, carbonato de zinc básico, dietil-zinc, compuestos de organoestaño, por ejemplo octoato estanoso (2-etil-hexanoato estanoso), tributil-
5 aluminio, titanio, magnesio, o compuestos de bario, o *litharge*. Se prefiere el octoato estanoso (2-etil-hexanoato estanoso).

El polímero de preferencia se obtiene en
10 Birmingham Polymers Inc., Birmingham, Alabama, E.U.A.

El acetato de octreotida se puede producir de una manera convencional, por ejemplo como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,395,403, cuyo contenido se incorpora a la presente como
15 referencia.

Hasta donde no se dé a conocer en la presente cualquier aspecto de producción de las micro-partículas de la invención, este aspecto de producción se puede efectuar de una manera convencional, o de una manera análoga a los
20 métodos conocidos.

La cantidad de octreotida sobre o cerca de la superficie, y por lo tanto la carga inicial de fármaco, se puede reducir lavando brevemente las micro-partículas de la invención con agua, por ejemplo incluyendo un regulador de
25 acetato 1/15 molar a un pH de 4.0 durante 5 minutos.

25
24

Las micró-partículas de la invención se pueden secar, por ejemplo para remover el agua y otros volátiles como cloruro de metileno.

En el paso de secado, las micro-partículas de la invención se pueden someter, por ejemplo, a:

1) un proceso de secado por congelación, o

2) vacío de 10^{-2} a 50 milibars, por ejemplo 30 milibars o 0.1 mbar,

3) adición de manitol en polvo a las micro-partículas filtradas en una volteadora, al vacío como en el proceso de secado 2), y calentamiento de 45°C a 55°C, de preferencia de 48°C a 54°C, más preferiblemente de 50°C a 52°C.

El solvente volátil, por ejemplo cloruro de metileno, alternativamente se puede remover de las micro-partículas en suspensión en solución acuosa, de preferencia una solución de agua regulada, por ejemplo fosfato de potasio/sodio, de manera opcional bajo las condiciones de vacío del proceso de secado 2.

De preferencia, las micro-partículas de la invención se pueden calentar, por ejemplo de 25°C a 55°C, de preferencia de 48°C a 54°C. La duración del período de secado puede ser, por ejemplo, de 2 horas a 5 días.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la producción de micro-partículas de acetato

de octreotida mediante un proceso de emulsión, el cual comprende el paso de remover los solventes volátiles, por ejemplo cloruro de metileno.

Las micro-partículas resultantes pueden ser polvos
5 de flujo libre de partículas esféricas.

Las micro-partículas de la invención contienen de preferencia menos del 1 por ciento de aceite de silicona, por ejemplo menos del 0.5 ó del 0.1 por ciento, de preferencia menos del 0.05 por ciento, en especial menos del 0.01 por
10 ciento de aceite de silicona.

Las micro-partículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos del 0.5 por ciento, por ejemplo menos del 0.2 por ciento, de preferencia menos del 0.1 por ciento de cloruro de metileno.

Las micro-partículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos del 0.05 por ciento, por ejemplo menos del 0.03 por ciento, de preferencia menos del 0.01 por ciento, en especial menos del 0.005 por ciento ó del 0.001 por ciento de metanol.

Las micro-partículas de la invención incluyen, por ejemplo, menos del 3 por ciento, por ejemplo menos del 1 por ciento, menos del 0.1 por ciento, de preferencia menos del 0.05 ó del 0.01 por ciento, en especial menos del 0.005 por
20 ciento de poli-alcohol vinílico.

Las micro-partículas de la invención incluyen, por

27
26

ejemplo, menos del 2 por ciento, por ejemplo menos del 1 ó 2 por ciento, de preferencia menos del 0.1 por ciento de heptano, en especial menos del 0.01 por ciento ó del 0.005 por ciento de heptano.

5 Las micro-partículas de esta invención pueden tener, por ejemplo, un intervalo de tamaños de aproximadamente 1 a 250, de preferencia de 10 a 200, en especial de 10 a 130 micras de diámetro. Los diámetros promedio pueden ser, por ejemplo, de 30 a 100 micras, por ejemplo de 30 a 90
10 micras, por ejemplo de 80 a 100 micras.

La distribución de tamaños de las micro-partículas de la invención de preferencia tiene cuando menos una de las siguientes características de diámetro promedio:

15 99 por ciento o más, menores de 130 micras,
90 por ciento o más, menores de 90 micras,
80 por ciento o más, menores de 70 micras,
95 por ciento o más, mayores de 10 micras,

basándose en la distribución de tamaños promedio medida mediante métodos convencionales de dispersión de luz. Se
20 prefiere tener una distribución de tamaños amplia de las micro-partículas de la invención.

Las micro-partículas de la invención pueden exhibir una superficie lisa a rugosa.

Se prefiere tener una superficie lisa en las micro-
25 partículas de la invención. Lo liso se puede determinar de

una manera convencional, por ejemplo mediante determinación visual por medio de microscopía de electrones.

Las micro-partículas de la presente invención normalmente se forman, de partículas de una configuración esférica, aunque las micro-partículas pueden tener una forma irregular.

De preferencia, el área superficial varía por aproximadamente el 5 por ciento del área superficial correspondiente de una esfera.

10 Adicionalmente, la uniformidad de contenido de una dosis unitaria es excelente. Se pueden producir dosis unitarias que varíen desde aproximadamente el 85 hasta aproximadamente el 115 por ciento, por ejemplo desde aproximadamente el 90 hasta aproximadamente el 110 por
15 ciento, o desde aproximadamente el 95 hasta aproximadamente el 105 por ciento de la dosis teórica.

De preferencia, las micro-partículas de la invención son densas en lugar de porosas. La porosidad se puede determinar de una manera convencional, por ejemplo
20 mediante determinación visual por medio de porosimetría BET-sorción de nitrógeno/Hg o microscopía de electrones, por ejemplo mediante la observación del diámetro y la extensión de los canales en una micro-partícula cortada.

De preferencia, las micro-partículas de la invención
25 contienen menos del 4 por ciento, en especial menos del 3

por ciento, y de preferencia menos del 2 por ciento de los productos de degradación totales de octreotida.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende las micro-partículas de la invención.

La composición farmacéutica puede estar en el estado seco. De preferencia, la composición farmacéutica contiene un vehículo para facilitar la reconstitución. En una modalidad, el vehículo de preferencia comprende de aproximadamente el 1 por ciento al 40 por ciento de la composición farmacéutica. En otra modalidad de la invención, las micro-partículas de la invención pueden comprender de aproximadamente cuando menos el 90 por ciento de la composición farmacéutica.

Junto con la composición farmacéutica, se puede proporcionar un vehículo para facilitar la reconstitución. El vehículo para reconstitución se puede proporcionar, por ejemplo, en un frasco o ampollita separada, o en una cámara separada de una jeringa de dos cámaras, por ejemplo una jeringa de dos cámaras consistente en un compartimiento que contenga a las micro-partículas y opcionalmente un agente isotonzante, y opcionalmente un tensoactivo, y opcionalmente un agente incrementador de viscosidad, por ejemplo recubierto sobre las micro-partículas o presente como una capa en el compartimiento que contenga a las micro-

partículas, y un compartimiento que contenga al vehículo o una fase acuosa, por ejemplo agua para inyecciones, una solución regulada, por ejemplo una solución regulada con fosfato de baja molaridad a un pH fisiológico, si todos los
5 excipientes del vehículo ya están en la cámara junto con las micro-partículas, para la suspensión de las micro-partículas.

Las micro-partículas de la invención son hidrofóbicas. Cuando se utiliza agua como un vehículo, las micro-partículas de la invención no se suspenderán, y
10 flotarán encima de la fase acuosa. Por consiguiente, el problema es encontrar un vehículo para suspender las micro-partículas de la invención y que sea adecuado para inyección.

Con el fin de mejorar la posibilidad de humectación de las micro-partículas de la invención, se puede incluir un
15 agente humectante en el vehículo para mejorar la capacidad de las micro-partículas de la invención para ser suspendidas en un medio acuoso. Sin embargo, mediante el aumento de su posibilidad de humectación, entonces las micro-partículas
20 tienen el inconveniente de que se sedimentan.

El vehículo puede contener excipientes, por ejemplo un agente incrementador de viscosidad y/o un agente humectante. Un vehículo para suspensión puede comprender un agente incrementador de viscosidad y/o un agente
25 humectante como se mencionó anteriormente, y adicional-

mente agua.

Un agente anti-aglomerante adecuado incluye manitol. El manitol también puede servir como un agente isotonzante adecuado. Si se desea, la composición farmacéutica en el estado seco puede comprender un agente anti-aglomerante, tal como manitol. De preferencia, éste está presente en de aproximadamente el 2 al 10 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 2 al 5 por ciento, por ejemplo en el 4 por ciento en peso/peso de las micro-partículas en el estado seco de la composición farmacéutica.

La concentración total del agente isotonzante corresponde a la concentración del agente isotonzante cuando las micro-esferas están en suspensión en el vehículo. La concentración total de agente isotonzante puede ser de 1 a 50 miligramos/mililitro, por ejemplo de 4 a 10 miligramos/mililitro, por ejemplo de 5 a 8 miligramos/mililitro, por ejemplo de 6 miligramos/mililitro. Se puede utilizar un agente anti-aglomerante en la composición farmacéutica, es decir, el agente anti-aglomerante puede estar presente en el estado seco con las micro-esferas, o puede estar presente sobre la superficie de las micro-esferas. Si el agente anti-aglomerante se puede utilizar como un agente isotonzante, entonces la concentración de este agente isotonzante en el vehículo se calcula de tal manera que la concentración total de agente isotonzante/anti-aglomerante en el vehículo con las micro-

partículas en suspensión en este vehículo pueda estar en el intervalo de 1 a 50 miligramos/mililitro, por ejemplo de 4 a 10 miligramos/mililitro, por ejemplo de 5 a 8 miligramos/mililitro, por ejemplo de 6 miligramos/mililitro.

- 5 Un agente incrementador de viscosidad adecuado incluye carboxi-metil-celulosa de sodio, referida posteriormente en la presente como NaCMC. La carboxi-metil-celulosa de sodio tiene una baja viscosidad. Las modalidades pueden ser como se describen en lo anterior. Normalmente, la
- 10 carboxi-metil-celulosa de sodio tiene un alto peso molecular. La viscosidad puede ser de aproximadamente 1 a 30 mPa s, por ejemplo de 10 a aproximadamente 15 mPa s, al medirse como una solución acuosa al 1 por ciento (peso/volumen) a 25°C en un viscómetro Brookfield LVT con un huso de 1 a 60
- 15 revoluciones por minuto. De una manera conveniente, el grado de sustitución de la carboxi-metil-celulosa de sodio es de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.45, por ejemplo de aproximadamente 1.15 a aproximadamente 1.45. Típicamente, el contenido de sodio de la carboxi-metil-
- 20 celulosa de sodio es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 12 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 10.5 por ciento a aproximadamente el 12 por ciento. La carboxi-metil-celulosa de sodio puede estar presente en de aproximadamente el 0.1 al 1 por ciento, por ejemplo en el 0.5
- 25 por ciento en peso/volumen de la composición de vehículo.

Este agente incrementador de viscosidad adecuado puede estar presente en una concentración de 1 a 30 miligramos/mililitro en el vehículo, por ejemplo de 7 miligramos/mililitro o de 10 miligramos/mililitro.

5 De preferencia está presente un agente humectante. Estos agentes humectantes incluyen de preferencia tensoactivos no iónicos.

10 a) Poloxámeros, también conocidos como copolímeros de bloques de polioxietileno-polloxipropileno. De preferencia los poloxámeros de la invención son sólidos.

En una modalidad, el peso molecular es de aproximadamente 2,000 a aproximadamente 8,000 Dáltones. El grado de polimerización de la fracción de etileno es normalmente de 80 a aproximadamente 110 unidades. El
15 grado de polimerización de la fracción de propileno es típicamente de 20 a aproximadamente 60 unidades. Los ejemplos de los compuestos adecuados para utilizarse de acuerdo con la presente invención son aquéllos conocidos y comercialmente disponibles, por ejemplo bajo el nombre
20 comercial Pluronic F 68 disponible en BASF Alemania. El Pluronic F 68 puede estar presente en una composición de vehículo en una concentración de 0.1 miligramos/mililitro a 5 miligramos/mililitro.

b) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán de poli-
25 oxietileno, por ejemplo mono- y tri-lauril-, palmitil-, estearil-,

y oleil-ésteres, por ejemplo del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial TWEEN:

20 [monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)],

40 [monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)],

5 60 [monoestearato de sorbitán de polioxietileno (20)],

80 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (20)],

65 [triestearato de sorbitán de polioxietileno (20)],

85 [trioleato de sorbitán de polioxietileno (20)],

21 [monolaurato de sorbitán de polioxietileno (4)],

10 61 [monoestearato de sorbitán de polioxietileno (4)], y

81 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (5)].

Los productos preferidos de esta clase para utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la invención son los productos anteriores TWEEN 20, TWEEN 40, y TWEEN 80.

Los agentes humectantes de preferencia están presentes en de aproximadamente el 0.01 a aproximadamente el 1 por ciento en peso/volumen, por ejemplo en el 0.1 por ciento en peso/volumen de la composición farmacéutica. Estos agentes humectantes pueden estar presentes en de aproximadamente 0.01 a 5 miligramos/mililitro del vehículo, por ejemplo en 2 miligramos/mililitro.

La composición farmacéutica se puede almacenar bajo condiciones asépticas, por ejemplo en un frasco. Todos

los pasos convenientemente se efectúan bajo condiciones estériles utilizando un material estéril, por ejemplo producido empleando filtros estériles.

Las micro-partículas de la presente invención se pueden almacenar en la forma de un polvo. Si se desea, una composición farmacéutica seca y un vehículo de medio acuoso para reconstitución, se pueden guardar por separado en una jeringa de doble cámara. Para la administración como inyección, las micro-partículas se suspenden en un vehículo adecuado para suspensión, por ejemplo antes de administrarse al paciente.

La cantidad de vehículo líquido para suspensión de preferencia es de aproximadamente 0.5 a 5 mililitros, por ejemplo de 1 a 5 mililitros, por ejemplo de 1 mililitro por dosis, o de 2 mililitros por dosis. El líquido se puede mezclar con la composición farmacéutica seca justo antes de su administración.

El vehículo de acuerdo con la presente invención comprende un agente humectante en una concentración de 0.1 miligramos/mililitro a 5 miligramos/mililitro, y/o un agente incrementador de viscosidad presente en una concentración de 1 a 30 miligramos/mililitro.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende micro-partículas de acetato de octreotida de un polímero lineal de

poli-(láctido-co-glicólido) mezcladas o en asociación con un tensoactivo no iónico (en la presente, estas composiciones también son referidas como las composiciones de la invención).

5 En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se pueden utilizar los excipientes dados a conocer en la literatura, como por ejemplo los componentes de las composiciones de la invención pueden estar descritos en Fiedler, H. P. "*Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4a. Edición revisada y expandida (1996) Alemania, y "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*", Editado por A. H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Tercera Edición (2000), así como en los folletos del fabricante, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

Todos los porcentajes utilizados en la presente son en peso por peso (peso/peso), excepto en donde se especifique de otra manera.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante inyección intragluteal, intramuscular, o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas de la invención administradas mediante inyección, proporcionan un tratamiento efectivo de las enfermedades durante un período prolongado, por ejemplo de

más de 2 semanas a 6 meses, por ejemplo de más de 2
semanas a 8 meses, por ejemplo de más de 2 a 6 semanas.
Las micro-partículas permiten tener una liberación controlada
de octreotida mediante difusión y, por consiguiente, se
5 obtienen niveles de estado continuo del fármaco durante un
período prolongado.

Las micro-partículas de la invención se pueden
utilizar para las mismas indicaciones que las micro-partículas
de acetato de octreotida conocidas.

10 La dosis exacta de octreotida dependerá de un
número de factores, incluyendo la condición que se vaya a
tratar, la severidad de la condición que se vaya a tratar, el
peso del sujeto, y la duración de la terapia.

15 La dosis exacta de las micro-partículas de la
invención empleada dependerá de un número de factores,
incluyendo la velocidad de liberación de octreotida y la
duración deseada del tratamiento.

20 Las cantidades se pueden determinar empleando
pruebas animales y clínicas convencionales, por ejemplo
pruebas de biodisponibilidad empleando conejos, utilizando
SANDOSTATIN LAR como un estándar. Los niveles de
octreotida se pueden determinar empleando métodos
convencionales, por ejemplo cromatografía de gases o
cromatografía de líquidos de alto desempeño. Normalmente,
25 para SANDOSTATIN LAR en seres humanos, se ve una carga

inicial del fármaco, declinando hasta un nadir en los siguientes pocos días, seguido por una fase de planicie durante 2 a 3 semanas después de la inyección. Por ejemplo, con la dosis de octreotida de 20 miligramos, se pueden
5 alcanzar concentraciones en suero máximas de aproximadamente 800 nanogramos/litro desde el día 21 y durante 4 semanas.

Si se desea, se pueden emplear pruebas *in vitro* convencionales. En una de estas pruebas, con
10 SANDOSTATIN LAR en regulador de acetato a un pH de 4 y a 0.1 mM, se observa un perfil de liberación continua. De preferencia se utiliza agua pura. Las características de liberación de la octreotida pueden ser cualquiera de las siguientes:

15 No más del 1.5 por ciento de la dosis de octreotida en una hora, por ejemplo, cuando menos el 0.2 por ciento;

No más del 4 por ciento de la dosis de octreotida en 4 horas; ó

20 No más del 7 por ciento de la dosis de octreotida en 24 horas.

Se prefiere utilizar una sola administración de las micro-partículas de la invención durante 30 días.

Las composiciones farmacéuticas de la invención de preferencia incluyen 10, 20, ó 30 miligramos de
25 octreotida.

De una manera conveniente, la carga de octreotida en las micro-partículas de la invención es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo del 1 a aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo del 1 al 7 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7 por ciento, típicamente del 4 al 6 por ciento, por ejemplo del 5 por ciento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad que pueda ser tratada por octreotida, por ejemplo acromegalia.

La presente invención también proporciona:

a) El uso de octreotida para la fabricación de micro-partículas o composiciones farmacéuticas de la invención, para administrarse a un paciente para el tratamiento de una enfermedad que pueda ser tratada por octreotida, por ejemplo acromegalia.

b) Un método para administrar la octreotida, por ejemplo para el tratamiento de acromegalia, comprendiendo este método administrar a un paciente que necesite terapia con octreotida, micro-partículas o una composición farmacéutica de la invención.

En seguida está una descripción a manera de ejemplo solamente, de las formulaciones de depósito de esta invención.

Ejemplo 1: Micro-partículas.

Paso a): Aproximadamente 2.5 gramos de poli-(DL-láctido-co-glicólido) [polímero] se disuelven en 25 gramos de cloruro de metileno, para preparar una solución polimérica al 5 9 por ciento en peso. Después de que se disuelve completamente el polímero, se agregan 188 miligramos de acetato de octreotida [fármaco] en 3.7 gramos de metanol, y se dejan disolver.

 **Paso b):** Luego se vierte esta solución de polímero/fármaco en un recipiente de 1 litro conteniendo 400 gramos de poli-alcohol. vinílico al 5.0 por ciento en peso (PVA). El poli-alcohol vinílico se agita a aproximadamente 750 revoluciones por minuto mediante una hélice de 6.35 centímetros (por ejemplo TEFLON impulsada por un motor de velocidad Fisher Stedi). El poli-alcohol vinílico también se satura con 7 mililitros de cloruro de metileno antes de la adición de la solución de polímero/fármaco. La emulsión resultante se deja agitándose durante 7 minutos.

Paso c): El contenido del recipiente se transfiere todo a la vez a 12.0 litros de agua desionizada agitada. Las micro-partículas se agitan en el agua desionizada durante aproximadamente 30 minutos, y luego se recolectan sobre un medidor de tamaños de malla de 45 micras y tamices de acero inoxidable de un tamaño de malla de 212 micras configurados en serie. Las micro-partículas se enjuagan con

agua desionizada adicional y se dejan secar al aire.

Las micro-partículas de la invención obtenidas tienen las características descritas anteriormente.

5 **Ejemplo 2.**

Composición del vehículo.

Las micro-partículas del Ejemplo 1 se mezclan con manitol y se rellenan asépticamente en una jeringa de dos cámaras (TCS) consistente en un compartimiento que contiene a las micro-partículas y el manitol, y un compartimiento que contiene al vehículo para la suspensión de las micro-partículas.

Composición del vehículo:

	mg/ml	mg/ml
15 Pluronic F68	2.0	2.0
Carboxi-metil-celulosa de sodio		
(Blanose 7LFD)	10.0	10.0
Manitol	6.0	12.0
Agua para inyecciones	hasta 2.0ml	hasta 2.0ml

20 Los componentes del vehículo se mezclan entre sí bajo una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno. El vehículo es para una dosis de 10 miligramos de octreotida en las micro-partículas de la invención, para una composición farmacéutica seca. Se proporcionan 2 mililitros de vehículo.

Ejemplo 3: Vehículo en ampollita y micro-partículas en frascos.

Los 480 miligramos de micro-partículas correspondientes a una dosis de 20 miligramos de acetato de octreotida con una carga del 5 por ciento del Ejemplo 1, se suspenden en 2.0 mililitros de un vehículo de la composición A que se encuentra más adelante, en frascos 6R. La suspensión se homogeneiza sacudiendo durante aproximadamente 30 segundos. La suspensión reconstituida se puede

10 inyectar sin problemas utilizando una aguja Calibre 20.

Composición de vehículo A

	mg
Pluronic F68	2.0
Carboxi-metil-celulosa de sodio	
15 (Blanose 7LFD)	7.0
Manitol	45.0
Agua para inyecciones	hasta 1.0 ml

Ejemplo 4: Micro-partículas y vehículo en la jeringa de doble cámara.

240 miligramos de las micro-partículas del Ejemplo 1 se reconstituyen en 1 mililitro de la composición de vehículo B, se homogeneizan con un mezclador de hélice a 400 revoluciones por minuto durante 1 a 12 horas, y se

25 rellenan asépticamente en la jeringa de doble cámara, y

43
42

luego se seca por congelación.

La reconstitución de los liofilizados de micro-partículas con 1 mililitro de agua pura (WBU) dio como resultado una humectación rápida y buena de las micro-partículas, que se pueden inyectar sin problemas utilizando una aguja Calibre 20.

Composición de vehículo B

		mg
	Pluronic F68	2.0
10	Carboxi-metil-celulosa de sodio	
	(Blanose 7LFD)	17.5
	Manitol	36.0
	Agua para inyecciones	hasta 1.0 ml

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende micro-partículas de acetato de octreotida de polímero lineal de poli-(láctido-co-glicólido), en donde el polímero contiene menos del 1 por ciento de aceite de silicona o heptano, y de preferencia está libre de aceite de silicona o heptano.

2. Una composición farmacéutica que comprende micro-partículas de acetato de octreotida de polímero lineal de poli-(láctido-co-glicólido), mezcladas o en asociación con un vehículo, el cual comprende un tensoactivo no iónico.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, la cual comprende además un agente anti-aglomerante.

4. Un proceso para la producción de micro-partículas de acetato de octreotida, el cual comprende los pasos de:

a) disolver o dispersar acetato de octreotida en cloruro de metileno que contenga un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto, para formar una dispersión;

b) combinar esta dispersión con una cantidad efectiva de un medio de procesamiento continuo para formar una emulsión que contenga este medio de procesamiento y micro-gotas que comprendan al acetato de octreotida, al solvente, y al poli-(láctido-co-glicólido) lineal; y

c) inmediatamente después de la formación de esta emulsión, agregar dicha emulsión toda a la vez a una cantidad efectiva de un medio de extracción para extraer el solvente de las micro-gotas, con el fin de formar las micro-partículas mencionadas.

5. En un proceso para la producción de micro-partículas de acetato de octreotida, mediante un proceso de emulsión múltiple, la mejora que comprende los pasos de:

a) disolver acetato de octreotida en agua, emulsionar la solución acuosa de acetato de octreotida con cloruro de metileno que contenga un poli-(láctido-co-glicólido) lineal disuelto, para formar una emulsión de agua en aceite; y

b) emulsionar esta emulsión con agua.

6. Micro-partículas de acetato de octreotida de polímero lineal de poli-(láctido-co-glicólido), que se pueden obtener mediante el proceso de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3, la cual comprende micro-partículas de acuerdo con la reivindicación 6, junto con un vehículo que comprende un agente humectante y un agente incrementador de viscosidad.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente humectante del

vehículo es Pluronic F 68.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el vehículo comprende además un agente isotonizante.

5 10. Un paquete comercial, el cual comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 7.



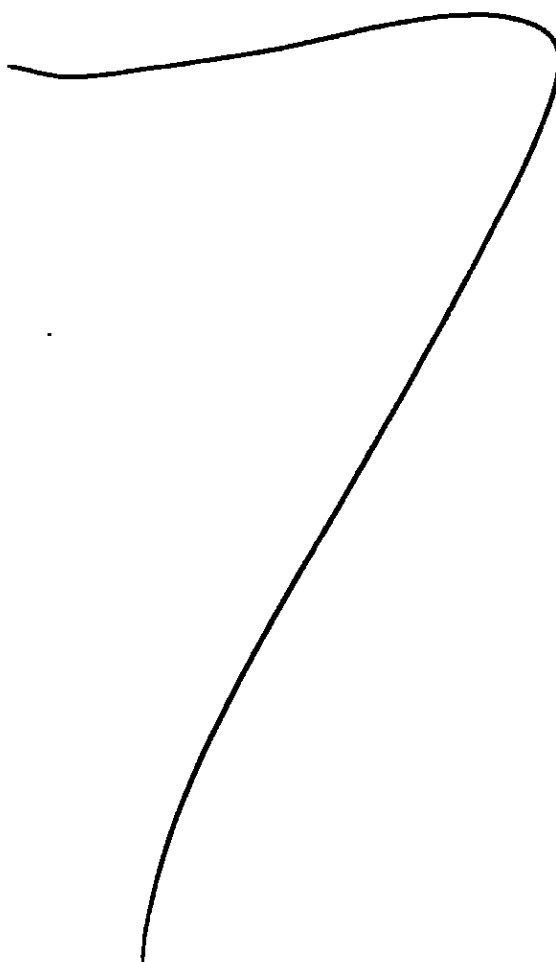
10

15



20

25



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 0 3 / 1 2 8 9 8	
International Application No.	
(1 8 . 1 1 . 2 0 0 3)	1 8 NOV 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) 4-32772A	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MICROPARTICLES	
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.)	
GRUBB, Philip 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.) ✓ LAMBERT, Olivier rue des Bergers 6 68440 Steinbrunn-le-Haut FR	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: FR	State (that is, country) of residence: FR
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.) ✓ AUSBORN, Michael Hirschbergweg 18 79540 Lörrach DE	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: DE	State (that is, country) of residence: DE
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.) ✓ PETERSEN, Holger Neuhäuser Weg 1/3 79576 Weil am Rhein DE	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: DE	State (that is, country) of residence: DE
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.) ✓ LÖFFLER, Rolf Hauriweg 5 79110 Freiburg DE	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: DE	State (that is, country) of residence: DE
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.

49
48

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

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.)

BONNY, Jean-Daniel
Grundackerstrasse 20d
4414 Föllinsdorf
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.)

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

State (that is, country) of residence:

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.)

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

State (that is, country) of residence:

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.)

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

State (that is, country) of residence:

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

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

☒ EG Egypt☐☐

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:*
- (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;*
- (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.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	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 November 2002 (19 11.02)	0226993.4	GB		
item (2) 29 November 2002 (29 11.02)	0227883.6	GB		
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) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* 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)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (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):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority).

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) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

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) : 7 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 18 claims : 2 abstract : 1 drawings : Sub-total number of sheets : 28 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 : 28		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.36671 + 46171. : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2) : 2 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): :
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>	
17.11.2003	In the name of the applicants The representative  GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 18 NOV 2003 (18. 11. 03)	2. Drawings: ☐ received: NONE ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
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:

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP) OMPI

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional		(10) Número de la Publicación Internacional: WO 2004/045633 A3
(43) Fecha de la Publicación Internacional: 3 de Junio de 2004 (03.06.2004)	TCP	
(51) Clasificación de Patente Internacional ⁷ : A61K 9/00, 9/16, 38/31		(74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH).
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/012898		(81) Estados (Países) Designados (nacionales): 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, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
(22) Fecha de Presentación Internacional: 18 de noviembre de 2003 (18.11.2003)		(84) Estados (Países) Designados (regionales): Patente Biomédica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (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).
(25) Idioma de Presentación: Inglés		Publicada: - con reporte de búsqueda internacional.
(26) Idioma de Publicación: Inglés		(88) Fecha de publicación de reporte de búsqueda internacional: 13 de enero de 2005
(30) Información de Prioridad: 0226993.4 19 de noviembre de 2002 (19.11.2002) GB 0227883.6 29 de noviembre de 2002 (29.11.2002) GB		Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refíranse a las "Notas de Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.
(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).		
(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).		
(72) Inventores: e		
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LAMBERT, Olivier [FR/FR]; 6, Rue des Bergers, F-68440 Steinhilbrunn-le-Haut (FR). AUSBORN, Michael [DE/DE]; Hirschbergweg 16, 79540 Lärach (DE). PETERSEN, Holger [DE/DE]; Neuhäuser Weg 1/3, 79576 Weil am Rhein (DE). LÖFFLER, Rolf [DE/DE]; Hauriweg 5, 79110 Freiburg (DE). BONNY, Jean-Daniel [CH/CH]; Grudackerstrasse 20d, CH-4414 Füllinsdorf (CH).		
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE MICRO-PARTÍCULAS DE OCTREOTIDA		
(57) Resumen: Una composición farmacéutica comprende micro-partículas de acetato de octreotida de polímero lineal de poli-(láctido-co-glicólido), en donde el polímero contiene menos del 1 por ciento de aceite de silicona o heptano.		

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/045633 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 38/00

Neubauer Weg 1/3, 79576 Weil am Rhein (DE). LÖFF-
FLER, Rolf [DE/DE]; Hürriweg 5, 79110 Freiburg (DE).
BONNY, Jean-Daniel [CH/CH], Grundackerstrasse 20d,
CH-4414 Föllinsdorf (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2003/012898

(22) International Filing Date:

18 November 2003 (18.11.2003)

(74) Agents: GRUBB, Philipp; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0226993.4 19 November 2002 (19.11.2002) GB
0227883.6 29 November 2002 (29.11.2002) GB

(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, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH], Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(84) Designated States (regional): Brazilian 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 AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT], Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LAMBERT, Olivier
[FR/FR], 6, Rue des Bergers, F-68440 Steinhilbrunn-le-Haut
(FR). AUSDORN, Michael [DE/DE], Hirschbergweg
16, 79540 Lörrach (DE). PETERSEN, Holger [DE/DE];

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MICROPARTICLES

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprises octreotide acetate microparticles of linear poly(lactide-co-glycolide) poly-
mer wherein the polymer contains less than 1% silicone oil or heptane.

WO 2004/045633 A2

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/045633 A3

(51) International Patent Classification⁷ A61K 9/00,
9/16, 38/31

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/012898

(22) International Filing Date:
18 November 2003 (18.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0226993.4 19 November 2002 (19.11.2002) GB
0227883.6 29 November 2002 (29.11.2002) GB

(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): LAMBERT, Olivier
[FR/FR], 6, Rue des Bergers, F-68440 Steinbrunn-le-Haut
(FR). AUSBORN, Michael [DE/DE], Hirschbergweg
16, 79540 Lörrach (DE). PETERSEN, Holger [DE/DE],

Neuhäuser Weg 1/3, 79576 Weil am Rhein (DE). LÖN-
FLER, Rolf [DE/DE], Haurweg 5, 79110 Freiburg (DE).
BONNY, Jean-Daniel [CH/CH], Grundackerstrasse 20d,
CH-4414 Füllinsdorf (CH).

(74) Agent: GRUBB, Philip, Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, CH-4002 Basel (CH)

(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, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

(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).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report.
13 January 2005

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

(54) Title. PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING OCTREOTIDE MICROPARTICLES

(57) Abstract. A pharmaceutical composition comprises octreotide acetate microparticles of linear poly(lactide-co-glycolide) poly-
mer wherein the polymer contains less than 1% silicone oil or heptane

WO 2004/045633 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

/EP 03/12898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7. A61K9/00 A61K9/16 A61K38/31

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, 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	US 5 538 739 A (D BODMER ET AL.) 23 July 1996 (1996-07-23) cited in the application claims examples column 4, line 25 - line 32 column 4, line 51 - line 56 column 7, line 33 column 8, line 1 - line 4 column 9, line 1 - line 11 column 11, line 58 - line 63	1,4-6
X	EP 0 469 520 A (SANDOZ) 5 February 1992 (1992-02-05) claims 1,16,26,28-31 examples 2,3 page 4, line 55 - page 5, line 2 page 5, line 3 - line 5	2,3,6-10

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

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2004

Date of mailing of the international search report

27/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenthuis 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

T/EP 03/12898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0469520 A		DK 469520 T3	23-09-1998
		EP 0469520 A2	05-02-1992
		EP 0816413 A2	07-01-1998
		ES 2112259 T3	01-04-1998
		FI 913641 A	02-02-1992
		FI 20011189 A	05-06-2001
		FR 2665453 A1	07-02-1992
		GB 2246573 A , B	05-02-1992
		GR 3026322 T3	30-06-1998
		HK 11797 A	14-02-1997
		HU 59837 A2	28-07-1992
		IE 912178 A1	01-01-1992
		IE 912697 A1	12-02-1992
		IL 99007 A	29-12-1994
		IT 1252944 B	05-07-1995
		JP 3137368 B2	19-02-2001
		JP 6041279 A	15-02-1994
		LU 87985 A1	15-02-1993
		NZ 239184 A	27-09-1994
		PT 98491 A , B	30-06-1992
		US 2002098238 A1	25-07-2002
		US 6353030 B1	05-03-2002
		US 5688530 A	18-11-1997
		US 5538739 A	23-07-1996
		ZA 9106070 A	28-04-1993
		KR 255904 B1	01-05-2000

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 five-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

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 4-32772A	
International application No. PCT/EP 2003/012898	International filing date (day/month/year) 18 November 2003 (18.11.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 19 November 2002 (19.11.02)	
Title of invention PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING MICROPARTICLES	
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.)	
LAMBERT, Olivier rue des Bergers 6 68440 Steinbrunn-le-Haut FR	
State (that is, country) of nationality FR	State (that is, country) of residence: FR
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

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.)

AUSBORN, Michael
Hirschbergweg 18
79540 Lörrach
DE

State (that is, country) of nationality
DE

State (that is, country) of residence:
DE

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.)

PETERSEN, Holger
Neuhäuser Weg 1/3
79576 Weil am Rhein
DE

State (that is, country) of nationality
DE

State (that is, country) of residence:
DE

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.)

LÖFFLER, Rolf
Haurweg 5
79110 Freiburg
DE

State (that is, country) of nationality
DE

State (that is, country) of residence:
DE

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.)

BONNY, Jean-Daniel
Grundackerstrasse 20d
4414 Föllinsdorf
CH

State (that is, country) of nationality
CH

State (that is, country) of residence:
CH

☐ 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.)GRUBB, Philip
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 the applicable time limit under Rule 69 1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis 1(a).

* 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 filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT

67
61

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | |
|--|--------|
| 1. translation of international application | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | sheets |
| 5. letter | sheets |
| 6. other (specify) | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 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



10.05 2004

GRUBB, Phillip AV 36671 + 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 accordingly4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.55. ☐ 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 82.6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a) and item 7 or 8, below, does not apply7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis 1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis 1(a), 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 2003/012898 Applicant's or agent's file reference 4-32772A Applicant Novartis AG et al.	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1 Preliminary examination fee _____ EUR 1530.- P 2 Handling fee (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.) _____ EUR 129.- H 3 Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box _____ EUR 1659.- TOTAL									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ 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 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 (This mode of payment may not be available at all IPEAs) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/EP _____ Deposit Account No. 2811 0031 Date: 10 05.04 Name: Novartis AG Signature: <i>[Signature]</i> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/EP _____ Deposit Account No. 2811 0031 Date: 10 05.04 Name: Novartis AG Signature: <i>[Signature]</i>						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/EP _____ Deposit Account No. 2811 0031 Date: 10 05.04 Name: Novartis AG Signature: <i>[Signature]</i>								

28.12.2004
ON/4-32772A
Vinca Lardans

OFFACT
PCT
EP03/12898

Corporate Intellectual Property

3 Nov. 2004

F/F M/D F/L PS Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 28/10/2004

Applicant's or agent's file reference
4-3277A 32772

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

International application No.

PCT/EP03/12898

International filing date (day/month/year)

18/11/2003

Priority date (day/month/year)

19/11/2002

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

A61K38/00

Applicant

NOVARTIS AG

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 66.4bis
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: 19/03/2005

Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2528



65
64**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

27.12.2004
ON/4-32772A
Vinca Lardans

OFFACT
PCT
EP03/12898

Corporate Intellectual Property

28 Okt. 2004

66C

F/F M/D F/L ☒ Copy

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

65

To.

NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Grubb, Philip
CHF-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27/10/2004

Applicant's or agent's file reference

4-32772A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 03/12898

International filing date
(day/month/year)

18/11/2003

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 19-

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 14.36

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 19 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

Petronella Elsackers

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 25 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 206(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 206(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English, if the language of the international application is French, the letter must be in French.

68
67

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 18 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32772A	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 03/12898	International filing date (day/month/year) 18/11/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/11/2002
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 4 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:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING OCTREOTIDE MICROPARTICLES

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 03/12898

70
69

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/16 A61K38/31

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, 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	US 5 538 739 A (D. BODMER ET AL) 23 July 1996 (1996-07-23) cited in the application claims examples column 4, line 25 - line 32 column 4, line 51 - line 56 column 7, line 33 column 8, line 1 - line 4 column 9, line 1 - line 11 column 11, line 58 - line 63	1,4-6
X	EP 0 469 520 A (SANDOZ) 5 February 1992 (1992-02-05) claims 1,16,26,28-31 examples 2,3 page 4, line 55 - page 5, line 2 page 5, line 3 - line 5	2,3,6-10

lit 1:

lit 14

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

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2004

Date of mailing of the international search report

27/10/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12898

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5538739	A	23-07-1996	US 5639480 A	17-06-1997
			US 5876761 A	02-03-1999
			US 5688530 A	18-11-1997
			AT 402503 B	25-06-1997
			AT 151591 A	15-10-1996
			AU 650277 B2	16-06-1994
			AU 8143091 A	27-02-1992
			CA 2048200 A1	02-02-1992
			CH 683772 A5	13-05-1994
			CY 1986 A	05-09-1997
			DE 4124468 A1	06-02-1992
			DK 469520 T3	23-09-1998
			EP 0469520 A2	05-02-1992
			EP 0816413 A2	07-01-1998
			ES 2112259 T3	01-04-1998
			FI 913641 A	02-02-1992
			FI 20011189 A	05-06-2001
			FR 2665453 A1	07-02-1992
			GB 2246573 A , B	05-02-1992
			GR 3026322 T3	30-06-1998
			HK 11797 A	14-02-1997
			HU 59837 A2	28-07-1992
			IE 912178 A1	01-01-1992
			IE 912697 A1	12-02-1992
			IL 99007 A	29-12-1994
			IT 1252944 B	05-07-1995
			JP 3137368 B2	19-02-2001
			JP 6041279 A	15-02-1994
			LU 87985 A1	15-02-1993
			NZ 239184 A	27-09-1994
			PT 98491 A , B	30-06-1992
			US 2002098238 A1	25-07-2002
			US 6353030 B1	05-03-2002
			ZA 9106070 A	28-04-1993
			HU 217117 B	29-11-1999
			AT 406225 B	27-03-2000
			AT 144090 A	15-08-1999
			AU 687553 B2	26-02-1998
			AU 2332195 A	07-09-1995
			AU 641407 B2	23-09-1993
			AU 5874690 A	10-01-1991
			BE 1004486 A3	01-12-1992
			CA 2020477 A1	08-01-1991
			CA 2316052 A1	08-01-1991
			CH 685230 A5	15-05-1995
			CH 686226 A5	15-02-1996
			CH 686252 A5	15-02-1996
			CY 1844 A	08-03-1996
			CY 1965 A	04-07-1997
EP 0469520	A	05-02-1992	AT 402503 B	25-06-1997
			AT 151591 A	15-10-1996
			AU 650277 B2	16-06-1994
			AU 8143091 A	27-02-1992
			CA 2048200 A1	02-02-1992
			CH 683772 A5	13-05-1994
			CY 1986 A	05-09-1997
			DE 4124468 A1	06-02-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0469520 A		DK 469520 T3	23-09-1998
		EP 0469520 A2	05-02-1992
		EP 0816413 A2	07-01-1998
		ES 2112259 T3	01-04-1998
		FI 913641 A	02-02-1992
		FI 20011189 A	05-06-2001
		FR 2665453 A1	07-02-1992
		GB 2246573 A ,B	05-02-1992
		GB 3026322 T3	30-06-1998
		HK 11797 A	14-02-1997
		HU 59837 A2	28-07-1992
		IE 912178 A1	01-01-1992
		IE 912697 A1	12-02-1992
		IL 99007 A	29-12-1994
		IT 1252944 B	05-07-1995
		JP 3137368 B2	19-02-2001
		JP 6041279 A	15-02-1994
		LU 87985 A1	15-02-1993
		NZ 239184 A	27-09-1994
		PT 98491 A ,B	30-06-1992
		US 2002098238 A1	25-07-2002
		US 6353030 B1	05-03-2002
		US 5688530 A	18-11-1997
		US 5538739 A	23-07-1996
		ZA 9106070 A	28-04-1993
		KR 255904 B1	01-05-2000

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property			
11 Feb. 2004			
APL	OD	F/L	NS
Copy			

From the RECEIVING OFFICE

PCT

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION NUMBER AND OF THE
INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.5(c))

To: Grubb, Philip NOVARTIS AG Corporate Intellectual Property CH-4002 Basel SUISSE		Date of mailing (day/month/year) 09 02 2004	
Applicant's or agent's file reference 4-32772A		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP 03/ 12898	International filing date (day/month/year) 18/11/2003	Priority date (day/month/year) 19/11/2002	
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 S. Spreafico
---	------------------------------------



Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 38 86
Fax: +41 61 322 75 32

74
73

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

March 26, 2005

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: ON/4-32772A
International Application No. PCT/EP 03/12898

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: LAMBERT, Olivier
13, rue des Vergers
68720 Spechbach-le-Haut
FR

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

ROTH, Peter R. GA 36671

NOVARTIS

75
74

Novartis AG
Propiedad Intelectual Corporativa
CH-4002 Basilea
Suiza
Tel: +41 61 324 38 86
Fax: +41 61 322 75 32

Oficina Internacional de OMPI
Sección de Exámenes del TCP
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20

26 de marzo de 2005

Su referencia: —

Nuestra referencia: NI CIP

Caso: ON/4-32772A
Solicitud Internacional Número PCT/EP 03/12898

Damas y Caballeros:

Por favor sean informados de un cambio de dirección del siguiente inventor y solicitante (para los Estados Unidos de América solamente):

Nueva dirección:

LAMBERT, Olivier
13, rue des Vergers
68720 Spechbach-le-Haut
FR.

Atentamente,
A nombre de la solicitante
El Representante
(Firmado)
ROTH, Peter GA 36671

Fotos 164-77
targetas
a-

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 – 50166

Fecha: 21 de julio de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de
Protocolo N° 311 , obra el poder N° 17.398
conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)
(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea -
Suiza al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o
IGNACIO ESCOBAR
URIBE

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027

279 26

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Datos de serenos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

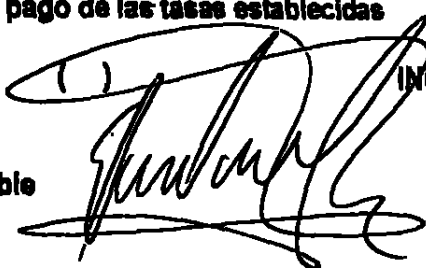
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 0505016a 00000000
recsa (AMB) 2005-03-24 14:07:02
Tramite 011 PCI-PATENT 379 FASE NNCI 411 Presentac
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Folio 80

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N° - 06578

ASUNTO:	Radicación N°	05-50166
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/012898
	Fecha inicio fase nacional	19/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 AGO 2005.

202027