

OK



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**DCT**

**DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**07-58649**

**SOLICITUD DE PATENTE DE**  
**INVENCION**

**TITULO: IMPLANTE FORMADO IN SITU PARA ANIMALES**

**SOLICITANTE: NOVARTIS AG**

**DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35. CH-4056 Basel, Suiza**

**1261K 9/08.**

**APODERADO: CARLOS R. OLARTE**

**BOGOTÁ 6 de Junio de 2007**

**P2007/000019**

# OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058649- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:59:19  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE  
Eve: 379 FASENACIONALII  
Folios: 72

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000077

### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295

**INVENTOR (ES)  
(72)**

Nombre: CAROLINE SAUTTER, UTE ISELE

Dirección: Missionsstr. 16, CH-4055, Basilea, Suiza; Staufenerstrasse 11,  
79115 Freiburg, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA y ALEMAN

5

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/013377

Fecha Diciembre 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/048296

Fecha Junio 22, 2006

6

**Título (54) IMPLANTE FORMADO IN SITU PARA ANIMALES**

**Clasificación Internacional (51) A61K 9/08**

**Prioridad**

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Diciembre 14, 2004

(31) Número de Solicitud

04029498.5

9

Comprobante de pago No. 07- 45.385

Fecha 5 de Junio de 2007

10

**ANEXOS**☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-076.505.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

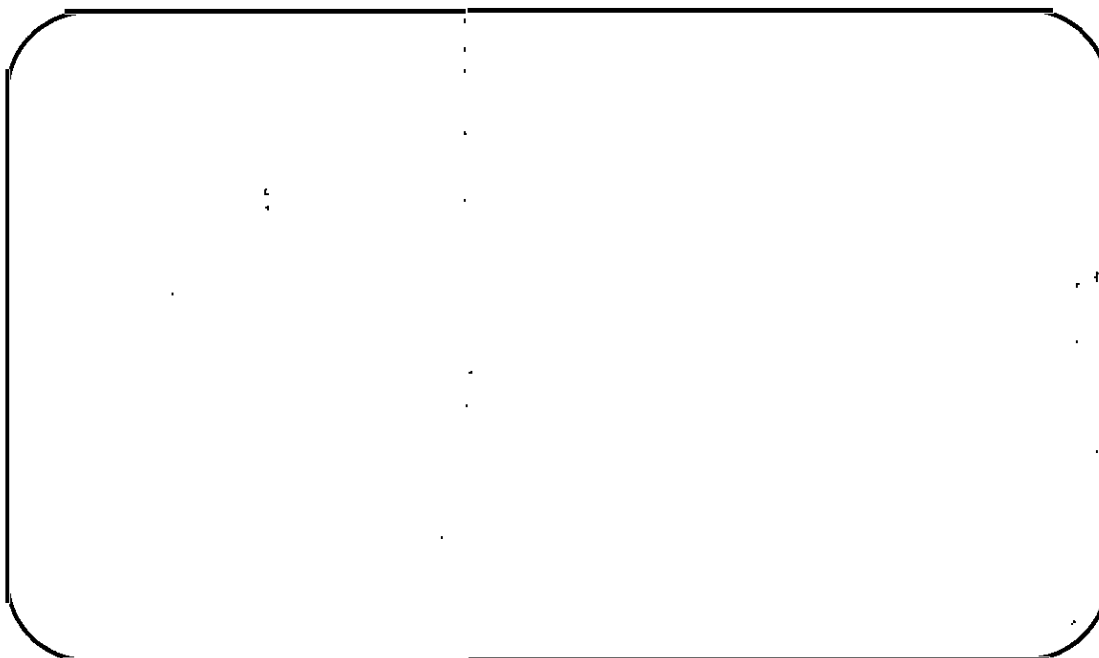
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

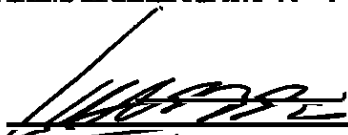
Otros. Búsqueda Internacional

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058649- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:59:19

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2



RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,385  
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

\*\*\*\*\* C O N S I G N A C I O N \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBECK | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 67535363 | 05/06/2007 | 6,757,000.00 |

\*\*\*\*\* 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 | 482,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 482,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

5

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com). No. 8346



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376-1993 Ministerio de Justicia

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

0022  
Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro

Zayde Chabín  
Jacqueline Chaparro  
José Luis Londoño  
Felipe Mendoza  
Simón Salinas

Of Counsel  
Guillermo Chabín  
Graciela Melo

## Power of Attorney

## Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Arthur Canonica

Pascal Threlb

8

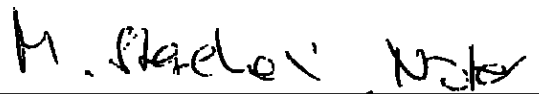
### Attestation

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

  
\_\_\_\_\_

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public  
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),  
2009 (two thousand and nine).

Leg. Prot. Nr. 975/2006

9

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1954)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the head of the

Certified 4th Nov 2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

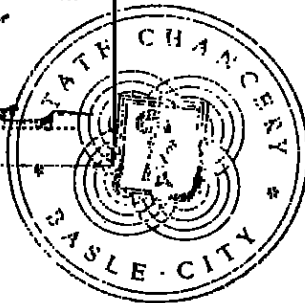
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



## **APOSTILLA**

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

10

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: DR: M. STAEHELIN
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

### **CERTIFICÓ**

5. EN BASILEA
6. EL 17 DE ABRIL DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. NO. 4'509/6'752
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO
10. FIRMA: HEIDI FISCHER (ILEGIBLE)

## **CESIÓN**

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Caroline SAUTTER, y (2) Ute ISELE

Domiciliados respectivamente en

1. Missionsstr, 16, 4055 Basilea, Suiza y

2. Staufferstrasse 11, 79115 Freiburg, Alemania

Por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y los Estados Unidos de América, y a NOVARTIS PHARMA GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Viena, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria, (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH, llamados de ahora en adelante colectivamente los "CESIONARIOS")

En y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

## **COMPUESTOS ORGANICOS**

Presentada\* en el RO/EP el 13 de diciembre de 2005, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT EP05/013377, (2) dicha solicitud de patente(s) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de Europa presentada el 14 de diciembre de 2004 y de acuerdo con la solicitud número 04029498.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables), así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan

ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

12

Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 11 de noviembre de 2005 .  
(Fdo) UTE ISELE. (Firma Ilegible). L.S.

#### ACEPTACION DE CESION

Con referencia a la cesión a NOVARTIS AG de una invención titulada "COMPUESTOS ORGANICOS", firmada por CAROLINE SAUTTER y UTE ISELE; con la presente se certifica que NOVARTIS AG acepta dicha cesión.

#### NOVARTIS AG

Por: (Fdo) JUNE MENDEL

(Fdo) ELLA RUTSCHMANN

Cargo: Profesionales Administrativos

Fecha: 20 de marzo de 2006

## CERTIFICACION

13

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de la firma de la señora Ute Isele, ciudadana Alemana, domiciliada en Freiburg, Alemania.

Adicionalmente certifico por medio del presente la autenticidad de la firma de la señora June Violet Mentel, ciudadana de Grenchen/SO, Suiza, domiciliada en Arlesheim, Suiza, y de la señora Ella Rutschmann, ciudadana de Lotzwil, Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza, ambas actuando en nombre de **NOVARTIS AG**, en Basilea, Suiza, y las dos como las titulares del apoderado, con sus firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 23 de marzo de 2006.

(Firma ilegible) Notario de Basilea

Leg. Prot.Nr.: 66/2006

**CERTIFICACION**

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de la firma de la señora Ute Isele, ciudadana Alemana, domiciliada en Freiburg, Alemania.

Adicionalmente certifico por medio del presente la autenticidad de la firma de la señora June Violet Mentel, ciudadana de Grenchen/SO, Suiza, domiciliada en Arlesheim, Suiza, y de la señora Ella Rutschmann, ciudadana de Lotzwil, Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza, ambas actuando en nombre de **NOVARTIS AG**, en Basilea, Suiza, y las dos como las titulares del apoderado, con sus firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 25 de abril de 2007.

Dr. Matthias Staehelin  
(Firma) Notario de Basilea

Leg. Prot.Nr.: 764/2007

**ES FIEL COPIA**

BASILEA, SUIZA, a los 25 (veinticinco) días del mes de abril de 2007.

**APOSTILLA**

**(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)**

15

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: DR. M. STAEHELIN
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

**CERTIFICÓ**

5. EN BASILEA
6. EL 25 DE ABRIL DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. NO.4895/7333
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO
10. FIRMA: HELENA SCHAFFNER (ILEGIBLE)



(Joint)

Patent Case H-33901

## ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Caroline SAUTTER and (2) Ute ISELE,

respectively residing at

(1) Missionsstr. 16. 4055 Basel, Switzerland and

(2) Staufenerstrasse 11. 79115 Freiburg, Germany.

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

### ORGANIC COMPOUNDS

filed\* in the RO/EP on 13-12-2004

on 13/12, 2005, and accorded International Patent Application Number PCT EP05/013177, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European, patent application filed on December 14, 2004 and accorded Application Number 04029498.5, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

232

319

16

17

(joint)

\*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this \_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
L.S.

Caroline SAUTTER

**ACKNOWLEDGEMENT**

State of \_\_\_\_\_ )

) s.s.:

County of \_\_\_\_\_ )

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_, personally appeared before me \_\_\_\_\_ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

\_\_\_\_\_  
Notary Public

**Patent Case H-33901**

Chlorine L.S.

## ACKNOWLEDGEMENT

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_, personally appeared before me \_\_\_\_\_ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

**Notary Public**

Case No. H-33901

4

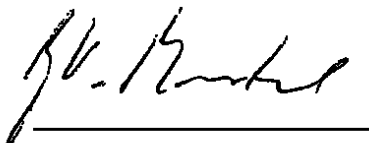
19

**ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT**

With reference to the Assignment to NOVARTIS AG of an invention entitled "ORGANIC COMPOUNDS" signed by Caroline SAUTTER and Ute ISELE; this will certify that NOVARTIS AG accepts such Assignment.

**NOVARTIS AG**

By :



Name :

June Mentel

Ella Rutschmann

Function :

Administrative Professionals

Date:

20.03.2006

**Attestation**

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signature of **Mrs. Ute Isele**, German citizen, residing in Freiburg, Germany.

Further I certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and of **Mrs. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 23<sup>rd</sup> (twenty-third) day of March 2006 (two thousand and six).

*Handwritten signature*  
N21

Leg.Prot.Nr.: 66 /2006

## Attestation

21

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mrs. Ute Isele**, German citizen, residing in Freiburg, Germany.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen (SO), Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil (BE), Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 25<sup>th</sup> (twenty-fifth) day of April 2007 (twothousandandseven).



M. Staehelin, Notar

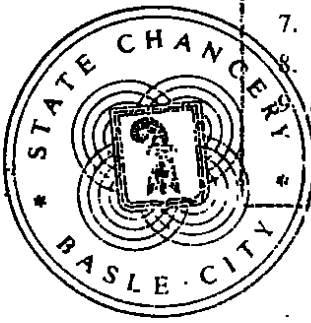
Leg.Prot.Nr. 764 /2007

FOR TRUE COPY

BASEL, Switzerland, this 25<sup>th</sup> (twenty-fifth) day of April 2007 (twothousandandseven).

M. Staehelin, Notar

Leg. Prot. Nr. 760/2007



**APOSTILLE**  
(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)  
This official document

2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin

3. in his/her function as off. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 25. April 2007

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 4895/7333

9. Seal/stamp: 10. Signature: [Signature]  
Melanie Schärli

23

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/063794 A1

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

(74) Agent: LEON, Susanna; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:  
PCT/EP2005/013377

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

(22) International Filing Date:  
13 December 2005 (13.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
04029498.5 14 December 2004 (14.12.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS 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): SAUTTER, Caroline [CH/CH]; Missionsstr. 16, CH-4055 Basel (CH). ISELE, Ute [DE/DE]; Staufenerstrasse 11, 79115 Freiburg (DE).

Published:

— with international search report

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



WO 2006/063794 A1

(54) Title: IN-SITU FORMING IMPLANT FOR ANIMALS

(57) Abstract: The invention relates to a composition, comprising a thermoplastic polymer, a rate modifying agent and a biologically active agent, useful as a slow-release drug-delivery implant in the body of a human or animal that can be administered in liquid form into the body.

24

## IN-SITU FORMING IMPLANT FOR ANIMALS

Many attempts have been made for developing galenic formulations, applicable as slow-release carriers in drug delivery. Most often these slow-release carriers are polymers, usually made of thermoplastic resins, which liquefy or soften upon heating and re-solidify upon cooling, are generally formed into the desired structure according to their use, e. g. as surgical clips, staples or implants, prior to insertion into the body. Once inserted, they retain their shape.

Surprisingly, only few of these slow-release systems, e. g. Profact®, Zoladex® and Atridox®, reached the commercial stage seemingly indicating that the known slow-release carriers show undesired side effects hampering commercialization.

When used as drug delivery devices, the drug is incorporated within the polymeric composition and the shape of the device is formed outside the body. This solid implant is then typically inserted into the body of a human or animal through an incision. Certain polymers can be injected via a syringe as a liquid composition. Biodegradable liquid polymeric compositions applicable for slow-release drug delivery systems are described, e. g. in U. S. pat. no. 5,702,716 and U. S. pat. no. 4,938,763. These polymeric compositions are administered into the body in a liquid state or, alternatively, as a solution, typically by means of a syringe. In the body the composition coagulates or cures into a solid. One type of polymeric composition consists of a non-reactive thermoplastic polymer or co-polymer dissolved in a water-miscible solvent. This polymeric solution is placed into the body where the polymer congeals or solidifies upon dissipation or diffusion of the solvent into the surrounding body tissue.

The presence of a plasticizer within a sustained release composition is known to advance the release of bioactive material by the polymer. Known plasticizers have been used to enhance the delivery of drugs from slow-release delivery systems, e. g. described by K. Juni in Chem. Pharm. Bull. 33, 1609 (1985) and by Wong et al. in U. S. pat. no. 4,127,127. While water-insoluble liquid plasticizers are used to soften the polymer or co-polymer, increasing the diffusion coefficient for non-ionic drugs, water-soluble plasticizers are applied, if the goal is to create a microporous structure of the polymeric composition, caused by their slow leaching from the polymer resin upon exposition to an aqueous environment, thus making the composition more permeable for drugs.

Although the known liquid polymeric compositions have shown their advantages in the use for sustained drug release in medical applications, their release rates are usually slightly controllable and generally too high. Normally, minutes or hours after the implantation of the composition an undesired peak of the bioactive agent in the blood level is observed, followed by the targeted slow release over time. This peak is potentially harmful as it can lead to overdosing and toxic effects. Beyond this, the overall time for a release of an effective amount of drugs is shortened. Hence, there is a need for a liquid polymeric composition, which allows the control of the drug delivery over a defined, preferably long, period.

Surprisingly, the release and biodegradation properties of a polymer-based slow-release system can be significantly improved if the polymeric composition contains, besides a micro-porous, solid matrix of a thermoplastic polymer and a bioactive material, a large excess of a third component, which not only serves as a solvent for the thermoplastic polymer but also acts as a rate modifying agent controlling the release rate of the bioactive material. In the following this third component will nevertheless be referred to as solvent.

Hence, the present invention is, in the first instance, directed to a composition for forming a solid implant *in situ* within a body by exposure to body fluids, suitable for a controlled release of bioactive material, comprising a pharmaceutically acceptable, biodegradable, thermoplastic polymer, which is insoluble in aqueous media or human or animal body fluids, a pharmaceutically acceptable, biodegradable, water-insoluble or preferably slightly water-soluble organic solvent and a biologically active agent, characterized in that the amount by weight of said organic solvent is higher than that of said thermoplastic polymer.

Another object is to provide an accordingly improved composition for a slow-release drug delivery system that can be administered in liquid form into the body.

A further object is to provide an according composition which forms a solid matrix within the body after administration in liquid form, able to release a drug over a desired period of time.

Yet another object is to provide an according composition which allows the control of the amount and rate of the drug delivery over a preferably long term.

Hence, the invention is directed to a polymeric system, a method for therapeutic treatment using the polymeric system and the precursor of the polymeric system, a liquid composition.

The polymeric system of the present invention coagulates to a solid *in-situ* matrix upon application of the liquid composition to the aqueous medium of the body fluids, where it is essentially insoluble, while the organic solvent gradually diffuses into the surrounding body

26

- 3 -

fluids. The coagulation process is responsible for the development of the rate and release control and varies as a function of the parameters and components mentioned below. Simple combination of the components without passing the stage of the liquid composition does not result in the controlled release profile of the present invention.

The essentially simultaneous diffusion and coagulation process creates the microporous structure of the matrix which is believed to be responsible for the control of the rate and extent of drug release. Under the conditions of the invention, the matrix structure exhibits a core containing large pores, enclosed by a relatively nonporous skin with very small pores. The resulting solid matrix adopts the shape of the cavity within the body into which the composition is placed.

During the process of the polymeric system coagulating to a solid *in-situ* matrix, the rate of release of the bioactive substance is generally temporarily increased until after the end of the coagulation process, which is expressed as an initial peak during the progression of the blood level of the bioactive agent after application. This may be explained by the fact that said nonporous skin, which is essentially responsible for the steady slow release of the bioactive agent, only just forms in the initial phase of the coagulation process and, thus, the rate of release is at first controlled by the porous structure of the gradually coagulating core of the liquid polymeric system immediately after its application into the body. This temporary peak in the release rate can cause a momentary overdose of the bioactive compound, which is undesired and in some cases might be harmful. The amount in height and time of the initial peak release rate is a function of the concentration of the bioactive material in the polymeric system, the viscosity of the latter and the concentration and kind of adjuvants at the time of application.

It has been surprisingly found out that substitution of up to 10% of the solvent by an organic, water-soluble adjuvant to the liquid composition has a decidedly decreasing effect on the initial peak of the blood level of the bioactive agent immediately after application.

It is therefore another object of the present invention to provide a composition which effectively suppresses the initial peak release rate after the application of the liquid polymeric system into the body of a human or animal in that said composition additionally encompasses an organic, water-soluble adjuvant.

The long-term *in-situ* rate and extent of the drug release of the matrix – i. e. after the initial peak release rate - can be controlled by the variation of the parameters and conditions of the invention. This control can be accomplished by

27

- 4 -

- a) variation of polymer type and molecular weight,
- b) the concentration of the polymer,
- c) the water-solubility properties of the organic solvent,
- d) the concentration of the organic solvent,
- e) the concentration of the bioactive material,
- f) the form of the bioactive material,
- g) further adjuvants and
- h) the concentration of the adjuvants present within the matrix.

Preferably, within the scope of the invention the rate and extent of the drug release is controlled by the variation of the organic solvent and its concentration, the concentration of the bioactive material, the presence or absence of further adjuvants and their concentration.

More preferably, the rate and extent of the drug release is controlled by the variation of the organic solvent and the presence or absence of further adjuvants.

Most preferably, the rate and extent of the drug release is controlled by the variation of the parameters and conditions given in the examples below.

The method of the invention is based upon the blood level measurement of the *in-situ* controlled release of the bioactive material from the polymer system. The implantation of the liquid composition can generally occur anywhere within the body of a human or animal. Examples include soft tissue such as muscle or fat, or the subcutaneous tissue. The liquid composition can be administered by any suitable method, as for example by means of a syringe needle.

The polymer system is prepared by combining the liquid composition and an aqueous medium, such as the body fluids, to coagulate the composition into a solid, microporous, polymeric matrix. The liquid composition contains a biocompatible, thermoplastic polymer or co-polymer in combination with a biocompatible, organic solvent and optionally a biocompatible adjuvant. The thermoplastic polymer or co-polymer is biodegradable and/or bioerodible within the body of the human or animal. The biodegradability enables the body to metabolize the polymer matrix allowing it to excrete it without the need for surgery to remove it. Selection of biocompatible material makes sure that the insertion process and the presence of the polymer system within the body do not cause substantial tissue irritation or necrosis at the site of the implant.



Suitable thermoplastic polymers or co-polymers for the incorporation as the solid matrix of the controlled release system include polylactides, polyglycolides, polycaprolactones, polyanhydrides, polyamides, polyurethanes, polyester amides, polyorthoesters, polydioxanones, polyacetals, polyketals, polycarbonates, polyorthocarbonates, polyphosphazenes, polyhydroxybutyrates, polyhydroxyvalerates, polyalkylene oxalates, polyalkylene succinates, poly(malic acid) polymers, polymaleic anhydrides, poly(methylvinyl) ethers, poly(amino acids), chitin, chitosan, and copolymers, terpolymers, or combinations or mixtures of the above materials.

Preferred materials are polylactides, in particular polylactic acid, glycolic acid and copolymers thereof, most particularly polylactic acid. These polymers show excellent biocompatibility, as they produce little, if any, tissue irritation, inflammation, necrosis, or toxicity. In the presence of water, these polymers degrade to lactic and glycolic acid, respectively, which are readily metabolized in the body.

The concentration of the thermoplastic polymer in the liquid composition lies in the range of about 10% to about 25%, preferably in the range of about 15% to about 20% of the total weight of the composition.

According to the practice of the invention, the liquid composition containing the thermoplastic polymer, organic solvent, bioactive material and potentially adjuvant is a stable liquid substance. Depending on the bioactive material and solvent chosen, either a homogeneous solution or a suspension or dispersion of the bioactive material in the liquid composition results. In either case, the thermoplastic polymer is substantially soluble in the liquid composition. Upon placement of the liquid composition into the aqueous medium inside the body, the polymer will solidify to form the polymer system carrying within a solid matrix the bioactive material and a decreasing amount of the gradually diffusing organic solvent, which acts as rate-modifying agent.

The adjuvants optionally used in the thermoplastic compositions of the invention are preferably pharmaceutically acceptable, water-miscible and biocompatible. Preferably, they cause relatively little, if any, tissue irritation or necrosis at the site of the injection. The solvent is water-miscible to allow it to quickly dissipate from the polymeric composition into the aqueous body fluids, concomitantly accelerating the formation of the nonporous skin and hence suppressing the initial peak release rate of the drug after the application.

Examples of suitable adjuvants encompass N-methyl-2-pyrrolidone, 2-pyrrolidone, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alkanols, 2-ethoxyethanol, polyhydroxy alcohols such as propylene glycol, polyethylene

glycol, glycerol or sorbitol, alkyl esters such as 2-ethoxyethyl acetate, methyl acetate, ethyl acetate, propylene carbonate or ethyl lactate, ethylene glycol dimethyl ether, propylene glycol, alkyl ketones such as acetone or methyl ethyl ketone, ketals such as glycerol formal, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, dimethyl sulfone, tetrahydrofuran, and cyclic alkyl amides such as caprolactam. The preferred adjuvants are C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alkanols, polyhydroxy alcohols or ketals, in particular ethanol, glycerol or glycerol formal.

The water-soluble or slightly water-soluble, organic solvents used in the present invention are known to control the sustained release character of the polymer system. The combination of a suitable solvent and a matrix formed by an aggregation process as outlined above has a significantly retarding effect on the release rate of the bioactive material in comparison with a matrix without a corresponding solvent. The retarding effect can lie in the range of several orders of magnitude, depending on the structure and amount of the rate-modifying solvent. Thus, by the appropriate choice of the thermoplastic polymer or co-polymer, combined with a suitable solvent, the rate and extent of release of bioactive material from the polymer system can deliberately be varied from very fast to very slow.

Solvents acting as rate modifying agents in the present invention are liquids which dissolve the thermoplastic polymer and are preferably water-insoluble or slightly water-soluble. They also preferably have a high boiling point. The ideal rate-modifying solvent imparts to the finally coagulated polymer matrix a glass transition temperature at about the temperature of the human or animal body or below, ensuring a soft, resilient and flexible implant.

The solvents used in the present invention are pharmaceutically acceptable. Specific examples encompass esters of mono-, di- and tricarboxylic acids such as 2-ethoxyethyl acetate, methyl acetate, ethyl acetate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, dibutyl phthalate, dimethyl adipate, dimethyl succinate, dimethyl oxalate, dimethyl citrate, triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, acetyl triethyl citrate or di(n-butyl) sebacate; fatty acids; triesters of glycerol such as glycerol triacetate (triacetin), epoxidized soybean oil and other epoxidized vegetable oils; sterols such as cholesterol; alcohols such as C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> alkanols; and mixtures thereof. Preferred solvents are triesters of glycerol, in particular glycerol triacetate (triacetin).

The amount of the rate modifying solvent in the thermoplastic composition preferably exceeds that of the polymer, more preferably it lies in the range of about 50% to about 80%, most preferably in the range of about 55% to about 66% of the total weight of the composition.

30

The term "drug", "bioactive material" or "biologically active agent" as used herein encompasses biologically, physiologically or pharmacologically active substances that act locally or systemically in the human or animal body. The bioactive material can be applied in various forms which are capable of being released from the polymer system into the adjacent body tissues or fluids. Due to the high amount of organic, rate-modifying solvent in the thermoplastic composition of this invention the bioactive material need not be water-soluble as it is gradually carried into the environmental tissue by the slightly water-soluble solvent in a dissolved or micro-dispersed manner.

Generally, any bioactive material can be applied in the liquid composition of the present invention. Representative bioactive materials applicable in the injectable sustained release compositions of the present invention encompass human as well as animal drugs, such as peptide drugs, protein drugs, desensitizing agents, antigens, vaccines, anti-infectives, antibiotics, antimicrobials, antiallergenics, steroidal anti-inflammatory agents, decongestants, miotics, anticholinergics, sympathomimetics, sedatives, hypnotics, psychic energizers, tranquilizers, androgenic steroids, estrogens, progestational agents, humoral agents, prostaglandins, analgesics, antispasmodics, antimalarials, antihistamines, cardioactive agents, non-steroidal anti-inflammatory agents, antiparkinsonian agents, antihypertensive agents,  $\beta$ -adrenergic blocking agents, nutritional agents, benzophenanthridine alkaloids, acaricides and insecticides. To those skilled in the art, other drugs or bioactive materials that can be released in an aqueous environment can be utilized in the described injectable system. Also, various forms of the drugs or bioactive materials may be used. These include without limitation forms such as uncharged molecules, molecular complexes salts, ethers, esters, amides, etc., which are biologically activated when injected into the body.

The bioactive material can be miscible in the polymer, organic solvent and/or adjuvant to provide a homogeneous mixture with the polymer, or insoluble in the polymer, organic solvent and/or adjuvant to form a suspension or dispersion in the composition. Preferably, the bioactive material is dissolved in the liquid composition.

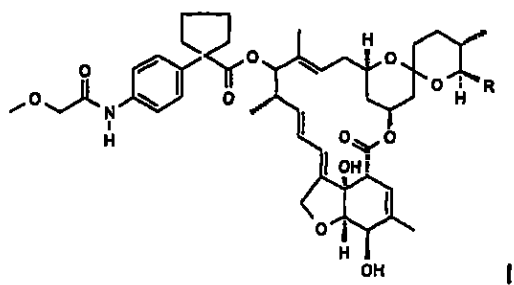
The polymer system is formulated in a manner as to contain the bioactive material in an amount effective to provide the desired biological, physiological and/or therapeutic effect. The "effective amount" of a bioactive material incorporated into the polymeric composition depends on various factors, such as the desired release profile, the concentration of bioactive material required for a desired biological effect, and the period of time over which the bioactive material needs to be released for a specific treatment. Ultimately, this amount

31

is determined by the human or animal patient's physician or veterinarian, respectively, who will apply his experience and knowledge in prescribing the appropriate amount of bioactive material for a successful treatment. Generally, the critical upper limit on the amount of bioactive material incorporated into the polymer composition is defined by the maximum peak of the initial burst release, which could cause toxic side effects, and by the need of an acceptable solution or dispersion viscosity for injection through a syringe needle. The lower limit of drug incorporated into the delivery system is only dependent on the activity of the drug and the length of time needed for treatment.

When the liquid composition is injected into soft tissue to provide a sustained release implant, the resulting polymer system will both release the bioactive material and biodegrade as designed so that no residue remains. With certain drugs, the polymer system will degrade after the drug has been completely released. In other cases, the drug will be released only after the polymer system has degraded to a point where the retained drug has been exposed to the body fluids.

The following examples are set forth as representative specific and preferred embodiments of the present invention. These examples are not to be construed as limiting the scope of the invention in any manner. It should be understood that many variations and modifications can be made while remaining within the spirit and scope of the invention. The bioactive ingredient used in the examples is a mixture of two compounds of formula



where R is hydrogen and methyl, respectively, in a 1 : 4 – proportion.

#### Example 1: Preparation of formulations

Under aseptic conditions, a quantity of the thermoplastic polymer and the organic solvent is weighed into a beaker and stirred at 300 rpm for about 12 hours at about 60°C until the polymer is completely dissolved. The mixture is then cooled to room temperature, the bioactive agent added and the suspension gently stirred at 100 rpm until the bioactive agent is completely dissolved. If additionally a water-soluble adjuvant is used, the bioactive agent is

first triturated in the adjuvant and then added. The final formulation is then filled into a syringe of 2 ml content. The composition of six test formulations are tabulated in table 1.

**Table 1:** Composition [mg/ml] of sustained-release injectable formulations

| Formulation | Bioactive ingredient <sup>1</sup> | Thermoplastic polymer <sup>2</sup> | Solvent <sup>3</sup> | Adjuvant: Ethanol | Adjuvant: Glycerol formal | Adjuvant: Glycerol |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| A           | 200                               | 200                                | 799                  | -                 | -                         | -                  |
| B           | 200                               | 150                                | 845                  | -                 | -                         | -                  |
| C           | 200                               | 200                                | 653                  | 100               | -                         | -                  |
| D           | 200                               | 150                                | 698                  | 100               | -                         | -                  |
| E           | 200                               | 200                                | 702                  | -                 | 100                       | -                  |
| F           | 200                               | 200                                | 705                  | -                 | -                         | 100                |

<sup>1</sup> Compound of formula I

<sup>2</sup> Polylactic acid (PLA)

<sup>3</sup> Glycerol triacetate (triacetin)

**Example 2: *in-vivo* Experiments on Beagle dogs**

The following *in-vivo* experiments are carried out on six pairs of healthy Beagle dogs of various age, breed, body weight and sex. Each formulation is tested in two dogs, each dog receiving one injection with the active agent and a corresponding placebo, wherein the active agent is replaced by an additional amount of the organic solvent. The active-agent formulations are administered subcutaneously behind the shoulder and over the ribs of the left side. The same volume of placebo solution is injected subcutaneously on the right side of the same animal. The total injection volume per formulation is 2 ml. Consequently, the total amount of active agent per dog is 400 mg, corresponding to a dose of about 40 to about 44 mg/kg of active agent, depending on the body weight of the selected dog.

Blood samples are collected from the *vena jugularis* of each dog into sterile tubes of about 2.7 ml volume containing EDTA as anticcagulant. Blood is collected at pre-test time and at 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h and 24 h, then at day 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42 and 45, finally continued biweekly until up to 482 days after administration of the test formulations. The blood samples are kept frozen until LC-MS analysis.

In table 2 the blood levels over time for the formulations A - F are listed. The third column of this table shows that addition of the adjuvants ethanol, glycerol formal or glycerol (formulations C, D, E and F) decreases the maximum blood level reached a few days after injection.

Table 2: Blood level [ng/ml] of compound of formula I in adult Beagle dogs after injection

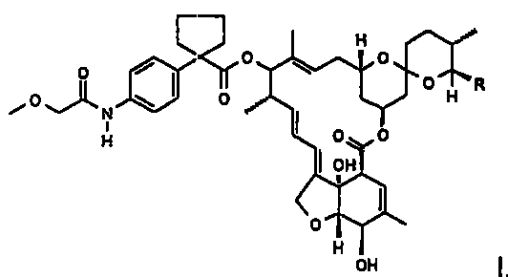
| Formulation | Dog no. | Maximum<br>(days after<br>injection) | 50 days | 100 days | 200 days | 400 days |
|-------------|---------|--------------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| A           | 1       | 89.2 (2)                             | 8.2     | 7.6      | 3.5      | 4.1      |
| A           | 2       | 87.6 (2)                             | 44.7    | 32.1     | 5.7      | 5.9      |
| B           | 3       | 92.7 (2)                             | 27.4    | 26.2     | 26.7     | 5.6      |
| B           | 4       | 117.2 (13)                           | 21      | 15.3     | 7.4      | 8.9      |
| C           | 5       | 44.2 (3)                             | 2.4     | 3.3      | 9.8      | 14       |
| C           | 6       | 47.5 (4)                             | 5.4     | 4.2      | 2.6      | 1.9      |
| D           | 7       | 61.2 (1)                             | 7.1     | 3.8      | 2.1      | -        |
| D           | 8       | 48.9 (2)                             | 10.1    | 4.8      | 3.1      | -        |
| E           | 9       | 35.6 (2)                             | 4.9     | 2.8      | 1.9      | 3.0      |
| E           | 10      | 37.4 (6)                             | 11.5    | 7.4      | 3.7      | 3.4      |
| F           | 11      | 35.0 (2)                             | 3.3     | 2.6      | 1.0      | 1.8      |
| F           | 12      | 40.6 (2)                             | 2.2     | 2.5      | 2.0      | 2.4      |

25

Claims

1. A composition for forming a solid implant *in situ* within a body by exposure to body fluids, suitable for a controlled release of bioactive material, comprising a pharmaceutically acceptable, biodegradable, thermoplastic polymer, which is insoluble in aqueous media or human or animal body fluids, a pharmaceutically acceptable, biodegradable, water-insoluble or slightly water-soluble organic solvent, a pharmaceutically acceptable, water-soluble and biocompatible adjuvant and a biologically active agent, characterized in that the amount by weight of said solvent is higher than that of said thermoplastic polymer and in that the adjuvant is selected from the group consisting of ethanol, glycerol and glycerol formal.
2. A composition according to claim 1, characterized in that the amount of said thermoplastic polymer is between about 10% and about 25% and the amount of said solvent is between about 50% and about 80% by weight of the composition.
3. A composition according to claim 1, characterized in that the amount of said thermoplastic polymer is between about 15% and about 20% and the amount of said solvent is between about 55% and about 66% by weight of the composition.
4. A composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the thermoplastic polymer is a polylactide.
5. A composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the thermoplastic polymer is polylactic acid.
6. A composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the solvent is a triester of glycerol.
7. A composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the solvent is glycerol triacetate.
8. A composition according to claim 1, characterized in that the adjuvant is selected from the group consisting of C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkanols, polyhydroxy alcohols and ketals.
9. A composition according to claim 1, characterized in that the adjuvant is glycerol.
10. A composition according to any one of claims 1 to 9, characterized in that the biologically active agent is an animal drug.
11. A composition according to claim 10, characterized in that the biologically active agent is an acaricide or insecticide.

12. A composition according to claim 11, characterized in that the biologically active agent is a compound of formula



where R is hydrogen and methyl, respectively, in a 1 : 4 – proportion.

13. A composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the thermoplastic polymer is a polylactide, the solvent is a triester of glycerol, and the biologically active agent is an animal drug.

14. A composition according to any one of claims 1 to 3, characterized in that the thermoplastic polymer is polylactic acid, the solvent is glycerol triacetate, and the biologically active agent is an acaricide or insecticide.

15. A composition according to claim 14, characterized in that the adjuvant is ethanol.

16. A composition according to claim 14, characterized in that the biologically active agent is a compound of formula I according to claim 12.

17. A composition according to claim 16, characterized in that the adjuvant is ethanol.

18. A composition according to any one of claims 1 to 17 for forming an implant for the slow release of drugs in a human or animal body.

19. An implant for the slow release of drugs in a human or animal body, characterized in that said implant is formed *in situ* within said body by exposure of a composition according to any one of claims 1 to 17 to the fluids of said body.

20. A composition according to any one of claims 1 to 17 for use in a method of implanting said composition into a human or animal body, characterized in that said composition is injected into the tissue of said body, therein forming a solid implant on contact with said body's fluids.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

/EP2005/013377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
A61K9/08

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | EP 0 539 751 A (ATRIX LABORATORIES, INC)<br>5 May 1993 (1993-05-05)<br>examples 6,13<br>claims 1,10              | 1-20                  |
| A         | EP 0 950 403 A (ATRIX LABORATORIES, INC)<br>20 October 1999 (1999-10-20)<br>paragraph [0041]<br>paragraph [0060] | 1-20                  |
| A         | US 4 938 763 A (DUNN ET AL)<br>3 July 1990 (1990-07-03)<br>column 5, line 39 - line 51<br>example 3              | 1-20                  |
|           | -/--                                                                                                             |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

9 March 2006

Date of mailing of the International search report

21/03/2006

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) 340-3018

Authorized officer

Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
EP/EP2005/013377

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
| A                                                    | PACKHAEUSER C B ET AL: "In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview"<br>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 2, September 2004 (2004-09), pages 445-455, XP004526323<br>ISSN: 0939-6411<br>page 448, paragraph 4 - page 450                               | 1-20                  |
| A                                                    | JAIN R A: "The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices"<br>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 21, no. 23, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 2475-2490, XP004216917<br>ISSN: 0142-9612<br>page 2482, column 2, paragraph 2 - page 2483, column 1, paragraph 1 | 1-20                  |

38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
P/EP2005/013377

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date           |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|
| EP 0539751                                | A                   | 05-05-1993                 | AT 163261 T 15-03-1998        |
|                                           |                     |                            | AU 666676 B2 22-02-1996       |
|                                           |                     |                            | AU 2605492 A 29-04-1993       |
|                                           |                     |                            | CA 2079831 A1 29-04-1993      |
|                                           |                     |                            | DE 69224456 D1 26-03-1998     |
|                                           |                     |                            | DE 69224456 T2 10-06-1998     |
|                                           |                     |                            | ES 2114901 T3 16-06-1998      |
|                                           |                     |                            | JP 5305135 A 19-11-1993       |
|                                           |                     |                            | NZ 244581 A 25-06-1996        |
| EP 0950403                                | A                   | 20-10-1999                 | JP 11343228 A 14-12-1999      |
| US 4938763                                | A                   | 03-07-1990                 | AT 151257 T 15-04-1997        |
|                                           |                     |                            | AU 4501789 A 01-05-1990       |
|                                           |                     |                            | AU 5067793 A 17-02-1994       |
|                                           |                     |                            | BR 8907686 A 30-07-1991       |
|                                           |                     |                            | CA 1340694 C 03-08-1999       |
|                                           |                     |                            | DE 68927956 D1 15-05-1997     |
|                                           |                     |                            | DE 68927956 T2 17-07-1997     |
|                                           |                     |                            | DE 68929441 D1 16-01-2003     |
|                                           |                     |                            | DE 68929441 T2 25-09-2003     |
|                                           |                     |                            | DE 122004000029 I1 18-11-2004 |
|                                           |                     |                            | DK 57291 A 03-06-1991         |
|                                           |                     |                            | EP 0436667 A1 17-07-1991      |
|                                           |                     |                            | HK 1005012 A1 18-12-1998      |
|                                           |                     |                            | IL 91850 A 30-03-1995         |
|                                           |                     |                            | JP 2992046 B2 20-12-1999      |
|                                           |                     |                            | JP 4503163 T 11-06-1992       |
|                                           |                     |                            | KR 158669 B1 15-12-1998       |
|                                           |                     |                            | LU 91193 A9 25-10-2005        |
|                                           |                     |                            | NO 911277 A 31-05-1991        |
|                                           |                     |                            | WO 9003768 A1 19-04-1990      |
|                                           |                     |                            | ZA 8907511 A 26-06-1991       |

## **IMPLANTE FORMADO IN SITU PARA ANIMALES**

### **Descripción de la Invención**

Muchos intentos se han hecho para desarrollar formulaciones galénicas, aplicables como vehículos de liberación retardada en la administración de medicamentos. Con frecuencia la mayoría de estos vehículos de liberación retardada son polímeros, usualmente hechos de resinas termoplásticas, que se licuan o ablandan durante el calentamiento y se re-solidifican durante el enfriamiento, se forman generalmente en la estructura deseada de acuerdo a su uso, por ejemplo, como grapas quirúrgicas, sujetadores o implantes, antes de la inserción en el cuerpo. Una vez insertados, éstos conservan su forma.

Sorprendentemente, sólo algunos de estos sistemas de liberación retardada, por ejemplo Profact®, Zoladex® y Atridox®, alcanzaron la etapa comercial aparentemente indicando que los vehículos de liberación retardada conocidos muestran efectos secundarios indeseables que obstaculizan la comercialización.

Cuando son usados como dispositivos para la administración de medicamentos, el medicamento es incorporado dentro de la composición polimérica y la forma del dispositivo es formada fuera del cuerpo. Este implante sólido es entonces insertado normalmente dentro del cuerpo de un ser humano o de un animal a través de una incisión. Ciertos polímeros pueden inyectarse vía una jeringa como una composición líquida. Las composiciones poliméricas líquidas

biodegradables, aplicables para sistemas de administración de medicamentos de liberación retardada son descritas, por ejemplo en la Patente Norteamericana No. 5.702.716 y Patente Norteamericana No. 4.938.763. Estas composiciones poliméricas son administradas en el cuerpo en un estado líquido o, alternativamente, como una solución, normalmente por medio de una jeringa. En el cuerpo la composición coagula o se cura en un sólido. Un tipo de composición polimérica consiste de un polímero o copolímero termoplástico no reactivo disuelto en un solvente miscible en agua. Esta solución polimérica es colocada dentro del cuerpo donde el polímero se congela o se solidifica después de la disipación o difusión del solvente dentro del tejido del cuerpo circundante.

La presencia de un plastificante dentro de una composición de liberación sostenida es conocida para mejorar el material bioactivo por el polímero. Los plastificantes conocidos han sido utilizados para mejorar la administración de medicamentos de los sistemas de administración de liberación retardada, por ejemplo, los descritos por K. Juni en Chem. Pharm. Bull. 33, 1609 (1985) y por Wong y colaboradores, en la Patente Norteamericana No. 4.127.127. Mientras que los plastificantes líquidos insolubles en agua son utilizados para ablandar el polímero o copolímero, que incrementa el coeficiente de difusión para medicamentos no iónicos, plastificantes solubles en agua son aplicados, si la meta es crear una estructura microporosa de la composición polimérica, causada por su lixiviación lenta de la resina del polímero hasta la exposición

UN

a un ambiente acuoso, esto hace a la composición más permeable a los medicamentos.

Aunque las composiciones poliméricas líquidas conocidas han mostrado sus ventajas en el uso para la liberación sostenida de medicamento en aplicaciones médicas, sus velocidades de liberación son usualmente ligeramente controlables y generalmente muy altas. Normalmente, es observado en minutos u horas después de la implantación de la composición un pico no deseado del agente bioactivo en el nivel de sangre, seguido por la liberación retardante objetivo en cierto tiempo. Este pico es potencialmente nocivo ya que puede conducir a la sobredosis y efectos tóxicos. Más allá de esto, el tiempo total para una liberación de una cantidad efectiva de medicamentos se acorta. Por lo tanto, hay una necesidad de una composición polimérica líquida, que permita el control de la administración de medicamentos por un período definido, preferiblemente largo.

Sorpresivamente, las propiedades de liberación y biodegradación de un sistema de liberación retardante basado en polímero, pueden mejorarse significativamente si la composición polimérica contiene, además de una matriz sólida microporosa de un polímero termoplástico y un material bioactivo, un mayor exceso de un tercer componente, que no sólo sirve como un solvente para el polímero termoplástico sino también actúa como agente modificador de velocidad que controla la velocidad de liberación del material bioactivo. En adelante, este tercer componente será

referido no obstante como solvente.

Por lo tanto, la presente invención, en primera instancia, está dirigida a una composición para formar un implante sólido in situ dentro de un cuerpo por la exposición de fluidos corporales, convenientes para una liberación sostenida de material bioactivo, que comprende un polímero termoplástico, biodegradable, farmacéuticamente aceptable, que es insoluble en medios acuosos o en fluidos corporales humano o animal, un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable, biodegradable, insoluble en agua o de preferencia ligeramente soluble en agua y un agente activo biológicamente, caracterizado en que la cantidad en peso del solvente orgánico es más alta que aquel del polímero termoplástico.

Otro objeto es proporcionar por consiguiente una composición mejorada para un sistema de administración de medicamento de liberación retardada que pueda administrarse en forma líquida en el cuerpo.

Un objeto adicional es proporcionar una composición acorde que forme una matriz sólida dentro del cuerpo después de la administración en forma líquida, capaz de liberar un medicamento por un período de tiempo deseado.

Aún otro objeto es proporcionar una composición acorde que permita el control de la cantidad y velocidad de la administración de medicamento por un largo plazo preferiblemente.

Por lo tanto, la invención está dirigida a un sistema polimérico, un método para el tratamiento terapéutico usando el

sistema polimérico y el precursor del sistema polimérico y una composición líquida.

El sistema polimérico de la presente invención se coagula en una matriz in-situ sólida durante la aplicación de la composición líquida al medio acuoso de los fluidos corporales, donde éste es esencialmente insoluble, mientras que el solvente orgánico gradualmente se esparce en los fluidos corporales circundante. El proceso de coagulación es responsable del desarrollo del control de liberación y velocidad y varia como una función de los parámetros y componentes mencionados abajo. La combinación simple de los componentes sin pasar la etapa de la composición líquida no resulta en el perfil de liberación controlada de la presente invención.

La difusión simultánea y el proceso de coagulación esencialmente crean la estructura microporosa de la matriz que se cree que es la responsable de controlar la velocidad y grado de liberación del medicamento. Bajo las condiciones de la invención, la estructura de la matriz exhibe un centro que contiene poros grandes, unidos por una piel relativamente no porosa con poros muy pequeños. La matriz sólida resultante adopta la forma de la cavidad dentro del cuerpo en el cual es colocada la composición.

Durante el proceso de coagulación del sistema polimérico en una matriz in-situ sólida, la velocidad de liberación de la sustancia bioactiva es por lo general temporalmente incrementada hasta después del final del proceso de coagulación, que es expresado como un pico inicial durante el progreso del nivel de sangre del

agente bioactivo después de la aplicación. Esto puede explicarse por el hecho de que la piel no porosa, que esencialmente es responsable por la liberación retardante constante del agente bioactivo, sólo se forma en la fase inicial del proceso de coagulación y, de este modo, la velocidad de liberación es primero controlada por la estructura porosa del centro que se coagula gradualmente del sistema polimérico líquido inmediatamente después de su aplicación dentro del cuerpo. Este pico temporal en la velocidad de liberación puede causar una sobredosis momentánea del compuesto bioactivo, que es indeseable y en algunos casos puede ser nocivo. La cantidad en altura y pico inicial del tiempo de velocidad de liberación es una función de la concentración del material bioactivo en el sistema polimérico, la viscosidad del último y la concentración y tipo de adyuvantes al momento de la aplicación.

Sorprendentemente se ha encontrado que la sustitución de hasta 10% del solvente por un adyuvante orgánico, soluble en agua para la composición líquida tiene un efecto decreciente decididamente en el pico inicial del nivel de sangre del agente bioactivo inmediatamente después de la aplicación.

Es por lo tanto otro objeto de la presente invención proporcionar una composición que suprima con eficacia la velocidad de liberación pico inicial después de la aplicación del sistema polimérico líquido en el cuerpo de un humano o animal en que la composición adicionalmente comprende un adyuvante orgánico,

soluble en agua.

La velocidad y grado in-situ a largo plazo de la liberación del medicamento de la matriz - es decir, después de la velocidad de liberación pico inicial - pueden controlarse por la variación de los parámetros y condiciones de la invención. Este control puede lograrse por:

- a) la variación del tipo de polímero y peso molecular,
- b) la concentración del polímero,
- c) las propiedades de solubilidad en agua del solvente orgánico,
- d) la concentración del solvente orgánico,
- e) la concentración del material bioactivo,
- f) la forma del material bioactivo,
- g) adyuvantes adicionales y
- h) la concentración de los adyuvantes presente dentro de la matriz.

Preferiblemente, dentro del alcance de la invención la velocidad y grado de liberación del medicamento, son controlados por la variación del solvente orgánico y su concentración, la concentración del material bioactivo, la presencia o ausencia de adyuvantes adicionales y su concentración.

Más preferiblemente, la velocidad y grado de liberación de medicamento son controlados por la variación del solvente orgánico y la presencia o ausencia de adyuvantes adicionales.

Mucho más preferible, la velocidad y grado de liberación de

medicamento son controlados por la variación de los parámetros y condiciones dadas en los ejemplos de abajo.

El método de la invención está basado en la medición del nivel de sangre de la liberación controlada in-situ del material bioactivo del sistema de polímero. El implante de la composición líquida puede ocurrir generalmente en cualquier parte en el cuerpo de un humano o de un animal. Los ejemplos incluyen el tejido blando tal como músculo o graso, o el tejido subcutáneo. La composición líquida puede administrarse por cualquier método conveniente, como por ejemplo por medio de una aguja de jeringa.

El sistema de polímero es preparado combinando la composición líquida y un medio acuoso, tal como los fluidos corporales, para coagular la composición en una matriz polimérica sólida, microporosa. La composición líquida contiene un polímero o copolímero termoplástico, biocompatible, en combinación con un solvente orgánico biocompatible, y opcionalmente un adyuvante biocompatible. El polímero o copolímero termoplástico es biodegradable y/o bioerosionable dentro del cuerpo humano o animal. La biodegradabilidad permite al cuerpo metabolizar la matriz del polímero que permite que excrete sin la necesidad de cirugía para retirarla. La selección del material biocompatible hace seguro que el proceso de inserción y la presencia del sistema de polímero dentro del cuerpo no causen la irritación sustancial del tejido o necrosis en el sitio del implante.

Los polímeros o copolímeros termoplásticos convenientes para

la incorporación como la matriz sólida del sistema de liberación controlada incluyen poliláctidos, poliglicólicos, policaprolactonas, polianhidridos, poliamidas, poliuretanos, amidas de poliéster, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxitiratos, polihidroxitiratos, oxalatos de polialquileno, succinatos de polialquileno, polímeros poli(ácido málico), anhídridos polimaleicos, éteres de poli(metilvinilo), poli(ácidos amino), quitina, citosan, y copolímeros, terpolímeros, o combinaciones o mezclas de los materiales anteriores.

Los materiales preferidos son poliláctidos, en particular ácido poliláctico, ácido glicólico y copolímeros de los mismos, más particularmente ácido poliláctico. Estos polímeros muestran excelente biocompatibilidad, ya que producen poca, si hay, irritación del tejido, inflamación, necrosis, o toxicidad. En la presencia de agua, estos polímeros degradan el ácido láctico y glicólico, respectivamente, que son metabolizados fácilmente en el cuerpo.

La concentración del polímero termoplástico en la composición líquida cae en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 25%, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% del peso total de la composición.

De acuerdo a la práctica de la invención, la composición líquida que contiene el polímero termoplástico, solvente orgánico,

119

material bioactivo y potencialmente adyudante, es una sustancia líquida estable. Dependiendo del material y solvente bioactivo elegido, resulta ya sea una solución homogénea o una suspensión o dispersión del material bioactivo en la composición líquida. En cualquier caso, el polímero termoplástico es sustancialmente soluble en la composición líquida. Después de la colocación de la composición líquida en el medio acuoso dentro del cuerpo, el polímero se solidificará para formar el sistema de polímero que lleva dentro una matriz sólida de material bioactivo y una cantidad decreciente de solvente orgánico que se esparce gradualmente, el cual actúa como agente modificador de velocidad.

Los adyuvantes usados opcionalmente en las composiciones termoplásticas de la invención son preferiblemente farmacéuticamente aceptables, miscibles en agua y biocompatibles. Preferiblemente, ellos causan relativamente poca, si hay, irritación de tejido o necrosis en el sitio de la inyección. El solvente es miscible en agua para permitir que se disipe rápidamente la composición polimérica en los fluidos corporales acuoso, concomitantemente acelerando la formación de piel no porosa y por lo tanto suprimiendo la velocidad de liberación pico inicial del medicamento después de la aplicación.

Ejemplos de adyuvantes convenientes comprenden N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alcanoles, 2-etoxietanol, alcoholes polihidroxi tales como polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol o sorbitol, ésteres alquilo tales como 2-etoxietil acetato, metil

acetato, etil acetato, carbonato de propileno o etil lactato, etilenglicol dimetil éter, propilenglicol, alquil cetonas tales como acetona o metiletil cetona, cetales tales como glicerol formal, dimetilformamida, dimetilsulfoxido, dimetilsulfona, tetrahidrofurano, y amidas alquil cíclicas tales como caprolactama. Los adyuvantes preferidos son C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alcanoles, alcoholes polihidroxi o cetales, en particular etanol, glicerol o glicerol formal.

Los solventes orgánicos solubles en agua o ligeramente solubles en agua, usados en la presente invención son conocidos para controlar el carácter de liberación controlada del sistema de polímero. La combinación de un solvente conveniente y de una matriz formada por un proceso de agregación como lo planteado arriba, tiene un significativo efecto retardante en la velocidad de liberación del material bioactivo en comparación con una matriz sin un solvente correspondiente. El efecto retardante puede caer en el intervalo de varias órdenes de magnitud, dependiendo de la estructura y cantidad del solvente modificador de velocidad. Así, por la elección apropiada del polímero o copolímero termoplástico, combinado con un solvente conveniente, la velocidad y grado de liberación del material bioactivo del sistema de polímero puede ser variado deliberadamente de muy rápido a muy lento.

Los solventes que actúan como agentes modificadores de velocidad en la presente invención son líquidos que disuelven el polímero termoplástico y son preferiblemente insolubles en agua o ligeramente solubles en agua. Estos también tienen preferiblemente

un punto de ebullición alto. El solvente modificador de velocidad ideal da a la matriz de polímero coagulado finalmente una temperatura de transición vítrea a aproximadamente la temperatura del cuerpo humano o animal o inferior, asegurando un implante  
5 suave, elástico y flexible.

Los solventes usados en la presente invención son farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos comprenden ésteres de ácidos mono-, di- y tricarbónicos tales como 2-etoxietil acetato, metil acetato, etil acetato, dietil ftalato, dimetil ftalato, dibutil ftalato, dimetil adipato, dimetil succinato,  
10 dimetil oxalato, dimetil citrato, trietil citrato, acetil tributil citrato, acetil trietil citrato o di(n-butil)sebacato; ácidos grasos; triésteres de glicerol tales como triacetato de glicerol (triacetina), aceite de soja epoxidizada y otros aceites vegetales epoxidizados; esteroides  
15 tales como colesterol; alcoholes tales como C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>.alcoholes; y mezclas de los mismos. Los solventes preferidos son triésteres de glicerol, en particular triacetato de glicerol (triacetina).

La cantidad del solvente modificador de velocidad en la composición termoplástica excede preferiblemente la del polímero, más preferiblemente está en el intervalo de aproximadamente 50% a  
20 aproximadamente 80%, mayormente preferible en el intervalo de aproximadamente 55% a aproximadamente 66% del peso total de la composición.

El término "medicamento", "material bioactivo" o "agente  
25 biológicamente activo" como es usado en la presente comprende las

sustancias activas biológicamente, fisiológicamente o farmacológicamente que actúan sistémica o localmente en el cuerpo humano o animal. El material bioactivo puede aplicarse en varias formas que son capaces de ser liberadas del sistema de polímero en los tejidos o líquidos adyacentes del cuerpo. Debido a la alta cantidad de solvente modificador de velocidad, orgánica en la composición termoplástica de esta invención el material bioactivo no necesita ser soluble en agua mientras que es llevado gradualmente en el tejido ambiental por el solvente ligeramente soluble en agua de una manera disuelta o micro-dispersa.

Generalmente, cualquier material bioactivo puede aplicarse en la composición líquida de la presente invención. Materiales bioactivos representativos aplicables en las composiciones de liberación controlada inyectables de la presente invención comprenden medicamentos para humanos así como para animales, tales como medicamentos péptidos, medicamentos proteínicos, agentes desensibilizantes, antígenos, vacunas, anti infectivos, antibióticos, antimicrobianos, anti alergénicos, agentes anti inflamatorios esteroidales, decongestionantes, mióticos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedativos, hipnóticos, activadores psíquicos, tranquilizantes, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antimalarios, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes anti inflamatorios no esteroidales, agentes antiparkinson, agentes anti hipertensivos,

agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos, agentes nutricionales, alcaloides de benzofenantridina, acaricidas e insecticidas. Para aquellos expertos en la técnica, otros medicamentos o materiales bioactivos que pueden liberarse en un ambiente acuoso pueden utilizarse en el sistema inyectable descrito. También, varias formas de medicamentos o materiales bioactivos pueden utilizarse. Éstos incluyen sin limitación formas tales como moléculas no cargadas, sales complejas moleculares, éteres, ésteres, amidas, etc., que son biológicamente activados cuando son inyectados en el cuerpo.

El material bioactivo puede ser miscible en el polímero, solvente orgánico y/o adyuvante para proporcionar una mezcla homogénea con el polímero, o insoluble en el polímero, solvente orgánico y/o adyuvante para formar una suspensión o dispersión en la composición. Preferiblemente, el material bioactivo es disuelto en la composición líquida.

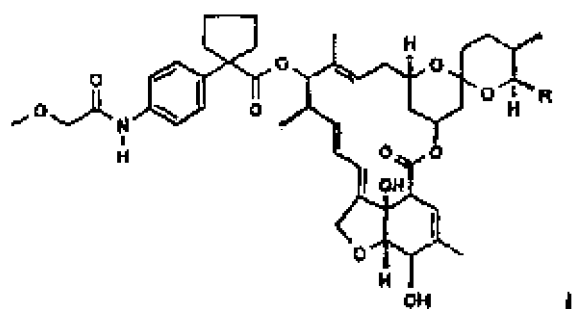
El sistema del polímero está formulado de tal manera que contiene el material bioactivo en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto biológico, fisiológico y/o terapéutico deseado. La "cantidad efectiva" de un material bioactivo incorporada en la composición polimérica depende de varios factores, tales como el perfil de liberación deseado, la concentración requerida del material bioactivo para un efecto biológico deseado, y el período de tiempo durante el cual el material bioactivo necesita ser liberado para un tratamiento específico. Finalmente, esta cantidad es determinada por el médico

para pacientes humanos o veterinario para animales, respectivamente, quien aplicará su experiencia y conocimiento en prescribir la cantidad apropiada de material bioactivo para un tratamiento exitoso. Generalmente, el límite superior crítico en la cantidad de material bioactivo incorporada en la composición de polímero es definido por el pico máximo de liberación de la ráfaga inicial, que podría causar efectos secundarios tóxicos, y por la necesidad de una viscosidad de dispersión o solución aceptable para inyección a través de una aguja de inyección. El límite inferior del medicamento incorporado en el sistema de suministro es únicamente dependiente en la actividad del medicamento y de la extensión del tiempo necesario para el tratamiento.

Cuando la composición líquida es inyectada en el tejido blando para proporcionar un implante de liberación controlada, el sistema de polímero que resulta liberará ambos, el material bioactivo y biodegradado como está diseñado de modo que no permanezcan residuos. Con ciertos medicamentos, el sistema de polímero se degradará después de que el medicamento haya sido liberado totalmente. En otros casos, el medicamento será liberado únicamente después de que el sistema de polímero se ha degradado a un punto donde el medicamento retenido ha sido expuesto a los fluidos corporales.

Los siguientes ejemplos están establecidos como modalidades preferidas y específicas representativas de la presente invención. Estos ejemplos no deberán interpretarse como limitantes del

alcance de la invención de ninguna forma. Deberá entenderse que muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse mientras permanezcan dentro del espíritu y alcance de la invención. El ingrediente bioactivo usado en los ejemplos es una mezcla de dos compuestos de la fórmula



donde R es hidrógeno y metil, respectivamente, en una proporción - 1:4.

#### **Ejemplo 1: Preparación de formulaciones**

Bajo condiciones asépticas, una cantidad del polímero termoplástico y el solvente orgánico es pesada en una probeta y agitada a 300 rpm por aproximadamente 12 horas a aproximadamente 60°C hasta que el polímero es disuelto totalmente. La mezcla es entonces enfriada a temperatura ambiente, el agente bioactivo agregado y la suspensión agitada ligeramente a 100 rpm hasta que el agente bioactivo es disuelto totalmente. Si un adyuvante soluble en agua es utilizado adicionalmente, el agente bioactivo es primero triturado en el adyuvante y entonces agregado. La formulación final es entonces llenada en una jeringa de 2ml de contenido. La composición de

seis formulaciones prueba están tabuladas en la tabla 1.

**Tabla 1: Composición [mg/ml] de formulaciones inyectables de liberación sostenida**

| Formulación | Ingrediente Bioactivo <sup>1</sup> | Polímero <sup>2</sup> Termoplástico | Solvente <sup>3</sup> | Adyuvante: Etanol | Adyuvante: Glicerol formal | Adyuvante: Glicerol |
|-------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|---------------------|
| A           | 200                                | 200                                 | 799                   | -                 | -                          | -                   |
| B           | 200                                | 150                                 | 845                   | -                 | -                          | -                   |
| C           | 200                                | 200                                 | 653                   | 100               | -                          | -                   |
| D           | 200                                | 150                                 | 698                   | 100               | -                          | -                   |
| E           | 200                                | 200                                 | 702                   | -                 | 100                        | -                   |
| F           | 200                                | 200                                 | 705                   | -                 | -                          | 100                 |

<sup>1</sup> compuesto de la fórmula I

<sup>2</sup> ácido poliláctico (PLA)

<sup>3</sup> triacetato de glicerol (triacetin)

### **Ejemplo 2: Experimentos in vivo en perros Beagle**

Los siguientes experimentos in vivo son llevados a cabo en seis pares de perros Beagle sanos de varias edades, casta, peso corporal y sexo. Cada formulación es probada en dos perros, cada perro recibe una inyección con el agente activo y un placebo correspondiente, en donde el agente activo es sustituido por una cantidad adicional de solvente orgánico. Las formulaciones del agente activo son administradas subcutáneamente detrás del hombro y en las costillas del lado izquierdo. El mismo volumen de la solución de placebo es inyectado subcutáneamente en el lado derecho del mismo animal. El volumen total de la inyección por formulación es de 2 ml. Por lo tanto, la cantidad total de agente activo por perro es de 400mg, que corresponde a una dosis de

aproximadamente 40 a aproximadamente 44 mg/kg de agente activo, dependiendo del peso corporal del perro seleccionado.

Muestras de sangre son recogidas de la vena yugular de cada perro en tubos estériles de aproximadamente 2.7 ml en volumen que contiene EDTA como anticoagulante. La sangre es recogida en tiempo previo a la prueba y a 2h, 4h, 6h, 8h, 10h y 24h, entonces por día 2, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42 y 45, finalmente continua de forma quincenal hasta 462 días después de la administración de las formulaciones de prueba. Las muestras de sangre son mantenidas congeladas hasta análisis LC-EM.

En la tabla 2 los niveles de sangre en un cierto tiempo para las formulaciones A – F, son enlistados. La tercera columna de esta tabla muestra que la adición de los adyuvantes etanol, glicerol formal o glicerol (formulaciones C, D, E y F) disminuyen el nivel de sangre máximo alcanzado en pocos días después de la inyección.

**Tabla 2: Nivel de sangre [ng/ml] del compuesto de la fórmula 1 en perros Beagle adultos después de la Inyección**

| Formulación | Perro No. | Máximo (en días después de la inyección) | 50 días | 100 días | 200 días | 400 días |
|-------------|-----------|------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| A           | 1         | 89.2 (2)                                 | 8.2     | 7.6      | 3.5      | 4.1      |
| A           | 2         | 87.6 (2)                                 | 44.7    | 32.1     | 5.7      | 5.9      |
| B           | 3         | 92.7 (2)                                 | 27.4    | 26.2     | 26.7     | 5.6      |
| B           | 4         | 117.2 (13)                               | 21      | 15.3     | 7.4      | 8.9      |
| C           | 5         | 44.2 (3)                                 | 2.4     | 3.3      | 9.8      | 14       |
| C           | 6         | 47.5(4)                                  | 5.4     | 4.2      | 2.6      | 1.9      |
| D           | 7         | 61.2 (1)                                 | 7.1     | 3.8      | 2.1      | -        |
| D           | 8         | 48.9 (2)                                 | 10.1    | 4.8      | 3.1      | -        |
| E           | 9         | 35.6 (2)                                 | 4.9     | 2.8      | 1.9      | 3.0      |
| E           | 10        | 37.4 (6)                                 | 11.5    | 7.4      | 3.7      | 3.4      |
| F           | 11        | 35.0 (2)                                 | 3.3     | 2.6      | 1.0      | 1.8      |
| F           | 12        | 40.6 (2)                                 | 2.2     | 2.5      | 2.0      | 2.4      |

## REIVINDICACIONES

1. Composición para formar un implante sólido in situ dentro de un cuerpo por exposición a fluidos corporales, convenientes para una liberación controlada de material bioactivo, que comprende un polímero, biodegradable, termoplástico, farmacéuticamente aceptable, el cual es insoluble en un medio acuoso o fluidos corporales humano o animal, solvente orgánico ligeramente soluble en agua o insoluble en agua, biodegradable, farmacéuticamente aceptable, un adyuvante biocompatible y soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un agente activo biológicamente, caracterizado en que la cantidad en peso del solvente es más alta que la del polímero termoplástico y en que el adyuvante es seleccionado del grupo que consiste de etanol, glicerol y glicerol formal.

2. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada en que la cantidad de polímero termoplástico está entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% y la cantidad de solvente está entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% en peso de la composición.

3. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada en que la cantidad de polímero termoplástico está entre aproximadamente 15% y aproximadamente 20% y la cantidad de solvente está entre aproximadamente 55% y aproximadamente 66% en peso de la composición.

4. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el polímero termoplástico es un poliláctido.

5. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el polímero termoplástico es ácido poliláctico.

6. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el solvente es un triéster de glicerol.

10 7. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el solvente es triacetato de glicerol.

8. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada en que el adyuvante es seleccionado del grupo que  
15 consiste de  $C_2$ - $C_6$ alcanoles, alcoholes polihidroxi y cetales.

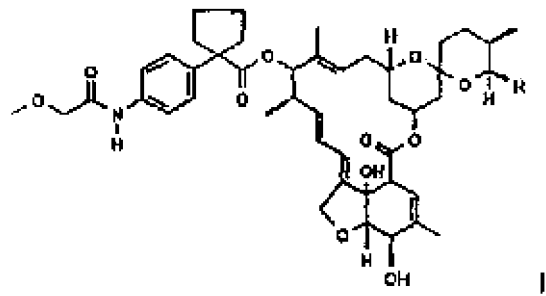
9. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada en que el adyuvante es glicerol.

10. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que el agente activo  
20 biológicamente es un medicamento animal.

11. Composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada en que el agente activo biológicamente es un acaricida o un insecticida.

12. Composición de conformidad con la reivindicación 11,  
25 caracterizada en que el agente activo biológicamente es un

compuesto de la fórmula



donde R es hidrógeno y metil, respectivamente, en una proporción - 1: 4.

13. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el polímero termoplástico es un polilactido, el solvente es un triéster de glicerol, y el agente activo biológicamente es un medicamento animal.

14. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que el polímero termoplástico es ácido polilactico, el solvente es triacetato de glicerol, y el agente activo biológicamente es un acaricida o un insecticida.

15. Composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada en que el adyuvante es etanol.

16. Composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada en que el agente activo biológicamente es un compuesto de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 12.

17. Composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada en que el adyuvante es etanol.

18. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para formar un implante para la liberación retardada de medicamentos en un cuerpo humano o animal.

5 19. Implante para la liberación retardada de medicamentos en un cuerpo humano o animal, caracterizado en que el implante es formado in situ dentro del cuerpo por exposición de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para los fluidos corporales.

10 20. Composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en un método de implantar la composición en un cuerpo humano o animal, caracterizada en que la composición es inyectada en el tejido del cuerpo, formando en el mismo un implante sólido en contacto con los fluidos corporales.

## RESUMEN

La invención se refiere a una composición, que comprende un polímero termoplástico, un agente modificador de velocidad y un agente biológicamente activo, útil como un implante de administración de medicamento de liberación retardada en el cuerpo de un humano o animal, que puede administrarse en forma líquida en el cuerpo.

---

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>H-33901   | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, Item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/EP2005/013377 | International filing date (day/month/year)<br>13/12/2005                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>14/12/2004 |
| Applicant<br>NOVARTIS AG                           |                                                                                                  |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 19. 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  
☐ a translation of the International application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of International search (Rules 12.5(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

## 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:

IN-SITU FORMING IMPLANT FOR ANIMALS

## 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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

## 6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/01337785  
64A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
A61K9/08

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

## B. REELS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                               | Relevant to claim No. |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A        | EP 0 539 751 A (ATRIX LABORATORIES, INC)<br>5 May 1993 (1993-05-05)<br>examples 6,13<br>claims 1,10              | 1-20                  |
| A        | EP 0 950 403 A (ATRIX LABORATORIES, INC)<br>20 October 1999 (1999-10-20)<br>paragraph [0041]<br>paragraph [0060] | 1-20                  |
| A        | US 4 938 763 A (DUNN ET AL)<br>3 July 1990 (1990-07-03)<br>column 5, line 39 - line 51<br>example 3              | 1-20                  |
| -/--     |                                                                                                                  |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## Special categories of cited documents:

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

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

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

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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

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

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2006

Date of mailing of the international search report

21/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sindel, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/013377

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A        | <p>PACKHAUSER C B ET AL: "In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview"<br/>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 2, September 2004 (2004-09), pages 445-455, XP004526323<br/>ISSN: 0939-6411<br/>page 448, paragraph 4 - page 450<br/>-----</p>                                | 1-20                  |
| A        | <p>JAIN R A: "The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices"<br/>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 21, no. 23, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 2475-2490, XP004216917<br/>ISSN: 0142-9612<br/>page 2482, column 2, paragraph 2 - page 2483, column 1, paragraph 1<br/>-----</p> | 1-20                  |

66  
65

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013377

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)    | Publication<br>date      |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------|
| EP 0539751                                | A                   | 05-05-1993                    | AT 163261 T 15-03-1998   |
|                                           |                     | AU 666676 B2 22-02-1996       |                          |
|                                           |                     | AU 2605492 A 29-04-1993       |                          |
|                                           |                     | CA 2079831 A1 29-04-1993      |                          |
|                                           |                     | DE 69224456 D1 26-03-1998     |                          |
|                                           |                     | DE 69224456 T2 10-06-1998     |                          |
|                                           |                     | ES 2114901 T3 16-06-1998      |                          |
|                                           |                     | JP 5305135 A 19-11-1993       |                          |
|                                           |                     | NZ 244581 A 25-06-1996        |                          |
| EP 0950403                                | A                   | 20-10-1999                    | JP 11343228 A 14-12-1999 |
| US 4938763                                | A                   | 03-07-1990                    | AT 151257 T 15-04-1997   |
|                                           |                     | AU 4501789 A 01-05-1990       |                          |
|                                           |                     | AU 5067793 A 17-02-1994       |                          |
|                                           |                     | BR 8907686 A 30-07-1991       |                          |
|                                           |                     | CA 1340694 C 03-08-1999       |                          |
|                                           |                     | DE 68927956 D1 15-05-1997     |                          |
|                                           |                     | DE 68927956 T2 17-07-1997     |                          |
|                                           |                     | DE 68929441 D1 16-01-2003     |                          |
|                                           |                     | DE 68929441 T2 25-09-2003     |                          |
|                                           |                     | DE 122004000029 I1 18-11-2004 |                          |
|                                           |                     | DK 57291 A 03-06-1991         |                          |
|                                           |                     | EP 0436667 A1 17-07-1991      |                          |
|                                           |                     | HK 1005012 A1 18-12-1998      |                          |
|                                           |                     | IL 91850 A 30-03-1995         |                          |
|                                           |                     | JP 2992046 B2 20-12-1999      |                          |
|                                           |                     | JP 4503163 T 11-06-1992       |                          |
|                                           |                     | KR 158669 B1 15-12-1998       |                          |
|                                           |                     | LU 91193 A9 25-10-2005        |                          |
|                                           |                     | NO 911277 A 31-05-1991        |                          |
|                                           |                     | NO 9003768 A1 19-04-1990      |                          |
|                                           |                     | ZA 8907511 A 26-06-1991       |                          |

66

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/EP2005/013377

International filing date (day/month/year)  
13.12.2005

Priority date (day/month/year)  
14.12.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
A61K9/08

Applicant  
NOVARTIS AG

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

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

## 2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4486

Authorized Officer

Sindel, U

Telephone No. +49 89 2399-7004



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2005/013377

68  
68

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.  
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention**, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:  
☐ in written format  
☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing:  
☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/EP2005/013377

20  
69

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or  
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-20 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-20 |
|                               | No: Claims  |      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-20 |
|                               | No: Claims  |      |

2. Citations and explanations

see separate sheet

70  
21

Item V

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

D1: EP-A-0 539 751 (ATRIX LABORATORIES, INC) 5 May 1993  
D2: EP-A-0 950 403 (ATRIX LABORATORIES, INC) 20 October 1999  
D3: US-A-4 938 763 (DUNN ET AL) 3 July 1990  
D4: PACKHAEUSER C B ET AL: "In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 58, no. 2, September 2004, pages 445-455

D1 discloses a composition for forming a solid implant in-situ comprising an active compound, 27,5% of polylactic acid and 67,5% of the solvent N-methyl-2-pyrrolidone (see claim 1 and example 6). The composition for animal use may comprise an antiparasitic agent as active (see claims 1, 10). Polyvinylpyrrolidone or sugar are added as adjuvants, e.g. as pore forming agents (see column 11, lines 1-17).

D2 describes a composition for in-situ delivery systems comprising 37% polylactic acid in N-methyl-2-pyrrolidone emulsified with oil like sesame oil (see example 5). Glyceryl triacetate can be used as solvent (see paragraph [0041]).

2 Novelty and Inventive Step

The subject-matter of claims 1-20 seems to be new in the sense of Article 33(2) PCT and involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of the present prior art.

The problem to be solved is the provision of an improved in-situ forming polymeric implant showing a decreased initial peak of the blood level of the active agent directly after application of the composition.

The solution provided is the substitution of up to 10% of the solvent by an organic, water-soluble adjuvant like e.g. glycerol, and the reduction of the polymer concentration to 10-25%.

Closest prior art is D2 describing the reduction of the initial burst of an in-situ forming implant by adding a protective carrier like vegetable oils (see paragraphs, [0021]-[0023]). There is no hint given that adjuvants like glycerol or ethanol can be used to decrease the initial burst of the active agent.

Moreover, the teaching of D4 leads away from the addition of adjuvants like propylene glycol or 2-pyrrolidone for the decrease of the initial drug burst since no such effect was found for these substances (see page 448, last paragraph to page 449, first paragraph).

Hence, the subject-matter of present claims 1-20 seems to involve an inventive step.

**3 Industrial applicability**

The subject matter of claims 1-20 is industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058648- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:59:19 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Evo. 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

rcio  
CIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT

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 [ ]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se 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 trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Eduar Navano

Firma Responsable

Fecha 08 JUN. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

74  
73

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

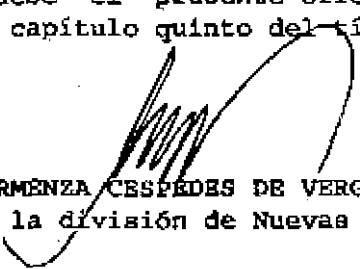
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 58649           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2005/013377 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 14/07/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 10370             |

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

1. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
2. El solicitante deberá aclarar el numero de la publicación internacional, ya que el presentado en el petitorio fase nacional, no coincide con el designado en el documento de publicación internacional.

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 No.10 de 2001.

  
ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 31 AGO. 2007  
adpall