



QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-12826

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES EN MICROPARTICULAS DEL INHIBIDOR DE
TOPOISOMERASA 1 7-TER-BUTOXIIMINOMETILCAMPTOTECINA



SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

IPC: DG1K 9/107, 31/4745

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 8 de Febrero de 2008

P2008/000031

2b

04.16.13-7608



No. 08-012826- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:37:21

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 167

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000031

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747BtaTP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/065160

Fecha

Agosto 8, 2006Publicación Internacional No. WO2007/017514

Fecha

Febrero 15, 2007

6

Título (54) COMPOSICIONES EN MICROPARTICULAS DEL INHIBIDOR DE
TOPOISOMERASA I 7-TER-BUTOXIIMINOMETILCAMPTOTECINAClasificación Internacional (51) A61K 9/107, A61K 31/4745

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 10, 2005

(31) Número de Solicitud

60/707,139

9

Comprobante de pago No. 08-10,528

Fecha

7 de Febrero de 2008

0

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. 06-076505

☒

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.

☒

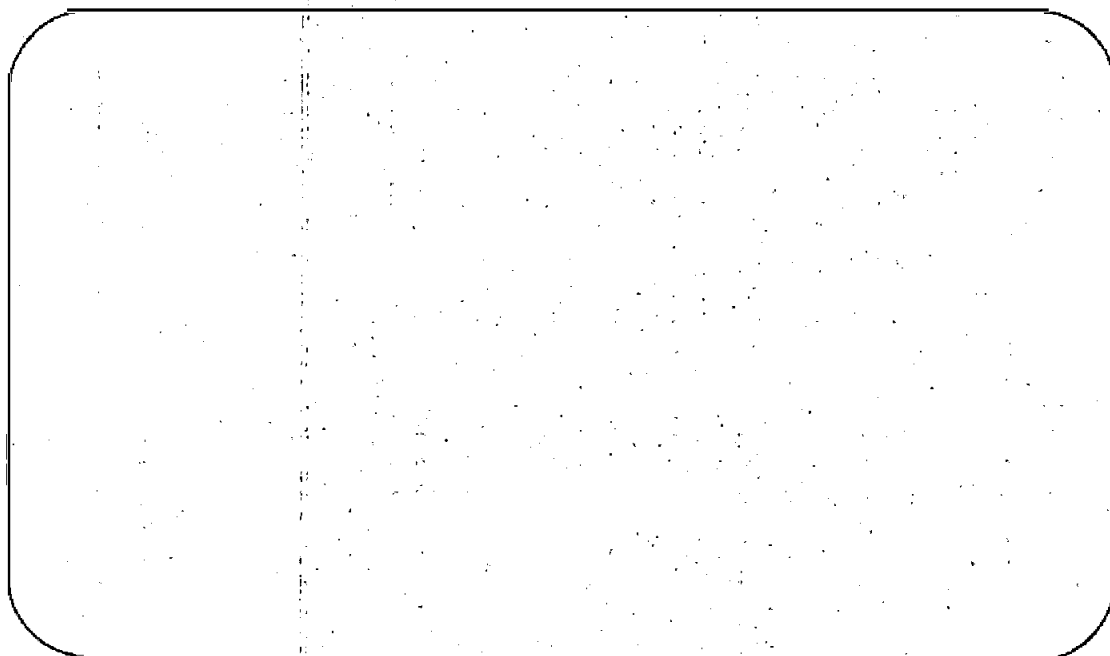
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2006/065160

ISABEL OTTINGER,
Maria-Föhrenbach-str.
7, D-79111 Freiburg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

OSKAR KALB,
Belchenstrasse 9,
79539 Lörrach,
Alemania
Nacionalidad: Alemán

WALTER STEBLER,
Benzburweg 2, CH-4410 Liestal
Suiza
Nacionalidad: Suizo

AGNES TAILLARDAT,
Allmendstrasse 14b,
CH-4206 Seewen So
Suiza
Nacionalidad: Suizo

WOLFGANG WIRTH,
Blauenrainstrasse 3b,
CH-4422 Arisdorf
Alemania
Nacionalidad: Suizo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012826-00000-0000

 Fecha: 2008-02-08 18:37:21 Dep: 2020 NUECREACION
 Tra: 11 PATENTEIYH Ene: 379 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

 RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 10,528
 FECHA : FEBRERO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661942	07/02/2008	4,673,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Ráisbeck 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.

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 R.
Licencia 316 2003

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. No. 8346


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376-10001 M

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahí
Jacqueline Chaparrí
José Luis Londoño
Felipe Méndez
Simón Salas

OF Coors
Guillermo Chahí
Graciela Mel

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, Letras 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 Thiebaut

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (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 30th (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).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *22. Aug. 2006*

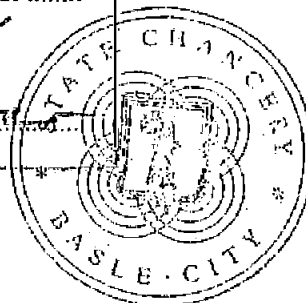
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *0991 18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



PA

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

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: MAUREEN C MCGEE
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: MAUREEN C MCGEE, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 4 DE FEBRERO DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No: A316287
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

Por medio de la presente certifico que el documento adjunto es una copia original del documento de cesión de los inventores a **NOVARTIS AG.**, para la presente solicitud titulada **COMPUESTOS ORGANICOS**, dicha cesión ha sido ejecutada por **Isabel OTTINGER** el 30 de julio de 2006, **Oskar KALB** el 3 de Julio de 2006, **Walter STEBLER** el 6 de Julio de 2006, **Agnes TAILLARDAT** el 7 de Agosto de 2006, y **Wolfgang WIRTH** el 2 de Agosto de 2006.

Fecha 21 de enero de 2008

(firma) Norma Gallina

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mí el 21 de Enero de 2008, Norma Gallina, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(Fdo) MAUREEN C. McGEE
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi Comisión vence el 23 de enero de 2010

13

Caso de Patente: 34434

1

CESIÓN

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

1. Isabel OTTINGER, (2) Oskar KALB, (3) Walter STEBLER, (4) Agnes TAILLARDAT y (5) Wolfgang WIRTH.

Domiciliados respectivamente en :

(1) Maria – Föhrenbach-Str. 7, D-79111 Freiburg, Germania

(2) Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Germania

(3) Benzburweg 2, 4410 Liéstal, Suiza.

(4) Allmendstrasse 14b, 4206 Seewen Suiza y

(5) Bauenrainstrasse 3b, 4422 Arisdorf, Suiza.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo 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

Y presentada en La Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el _____, 20____, y de acuerdo con la solicitud numero _____

*Presentada en el RO/US el **08de agosto de 2006** y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional PCT/US2006/065160 *, (2) dicha

solicitud de patente(s) identificadas en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos de América el **10 de Agosto de 2005** y de acuerdo con la Solicitud Número **60/707,139**; (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos en (4) en todos los países y regiones bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, La Convención Inter-Americana relacionada a las invenciones, Patentes, Diseños, y Modelos Industriales, y todos los demás acuerdos internacionales a los cuales Los Estados Unidos ahora es o mas adelante se adhiera y, si la solicitud de Patente en los Estados Unidos identificada en(4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35 USC 119(e) (Incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichos inventos y descubrimientos en nombre de los ASIGNADOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo con las leyes aplicables en todos los países y regiones), (6) todas las continuaciones y divisiones de cualquier solicitud de Patente en Los Estados Unidos o solicitud de Patente Internacional designada en Los Estados Unidos e identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro de la oportunidad de (4) (incluyendo como tal, sin limites de continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (7) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (8) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re-examinación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de re-reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, 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 haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*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, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el titulo de los anteriores inventos y descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados

de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del alcance de (8) y (9) 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 en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes adicionales de Patente dentro del alcance de (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del alcance de (8) o (9) y (iii) 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 30 de Junio de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Isabel OTTINGER

Ejecutado el 30 de Julio de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Oskar KALB

Ejecutado el 06 de Julio de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Walter STEBLER

Ejecutado el 07 de Agosto de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Agnes TAILLARDAT

Ejecutado el 02 de Agosto de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Wolfgang WIRTH

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario publico de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de:

- **Ms. Isabel Ottinger**, ciudadano de Alemania, residente en Freiburg, Alemania;
- **Dr. Oscar Kalb**, ciudadano Alemania, residente en Lörrach, Alemania;
- **Mr. Walter Stebler**, ciudadano suizo, residente en Liestal/BL, Suiza;
- **Ms. Agnes Taillardat**, ciudadano suizo, residente in Seewen/SO, Suiza;
- **Mr. Wolfgang Wirth**, ciudadano Alemania, residente en Arisdorf/BL, Suiza.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 10 días del mes de Agosto de 2006

(Firma) ilegible

Leg. Prot. Nr.: 750/2006

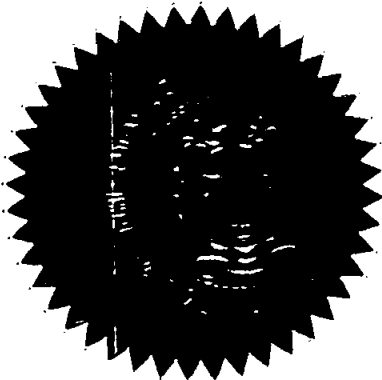
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN C MCGEE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN C MCGEE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF FEBRUARY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A316287
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Case 34434

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **NOVARTIS AG**, of a patent application entitled, **ORGANIC COMPOUNDS**, said Assignment having been executed by **Isabel OTTINGER** on June 30, 2006, **Oskar KALB** on July 3, 2006, **Walter STEBLER** on July 6, 2006, **Agnes TAILLARDAT** on August 7, 2006 and **Wolfgang WIRTH** on August 2, 2006.

Date: January 21, 2008

Norma Gallina
Norma Gallina

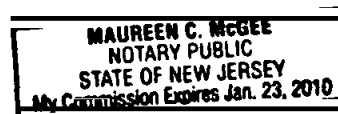
ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 21 day of January, 2008 personally appeared before me
Norma Gallina 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.

Maureen C. McGee
Notary Public

(Seal)



ASSIGNMENT

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

(1) Isabel OTTINGER, (2) Oskar KALB, (3) Walter STEBLER, (4) Agnes TAILLARDAT, and (5) Wolfgang WIRTH,

respectively residing at

(1) Maria- Föhrenbach-Str. 7, D-79111 Freiburg, Germany

(2) Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Germany,

(3) Benzburweg 2, 4410 Liestal, Switzerland,

(4) Allmendstrasse 14b, 4206 Seewen SO, Switzerland and

(5) Blauenrainstrasse 3b, 4422 Arisdorf, Switzerland,

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 of 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 of 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) titled

ORGANIC COMPOUNDS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/EP on August 8, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT/EP2006/065160*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on August 10, 2005 and accorded Application Number 60/707,139, (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives

(Joint)

Patent Case 34434

to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions 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.

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

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives 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, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or 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, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) 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** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 30 day of June, 2006

Isabel Ottinger
Isabel OTTINGER

L.S.

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 Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

21

(Joint)

Patent Case 34434

Executed this 03 day of July, 2006

Oskar KALB

L.S.

Oskar KALB

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 Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 06 day of July, 2006

Walter STEBLER

L.S.

Walter STEBLER

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 Assignment and acknowledged that (s)he executed the same
of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of

- **Ms. Isabel Ottinger**, German citizen, residing in Freiburg, Germany;
- **Dr. Oskar Kalb**, German citizen, residing in Lörrach, Germany;
- **Mr. Walter Stebler**, Swiss citizen, residing in Liestal/BL, Switzerland;
- **Ms. Agnes Taillardat**, Swiss citizen, residing in Seewen/SO, Switzerland;
- **Mr. Wolfgang Wirth**, German citizen, residing in Arisdorf/BL, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 10th (tenth) day of August 2006 (twothousandandsix)

R. P. L.
Dok. 7

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017514 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2006/065160
- (22) International Filing Date: 8 August 2006 (08.08.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/707,139 10 August 2005 (10.08.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): OTTINGER,
Isabel [DE/DE]; Maria-föhrenbach-str. 7, D-79111

Freiburg (DE). KALB, Oskar [DE/DE]; Belchenstrasse
9, 79539 Lörrach (DE). STEBLER, Walter [CH/CH];
Benzburweg 2, CH-4410 Liestal (CH). TAILLARDAT,
Agnes [CH/CH]; Allmendstrasse 14b, CH-4206 Seewen
So (CH). WIRTH, Wolfgang [DE/CH]; Blauenrainstrasse
3b, CH-4422 Arisdorf (CH).

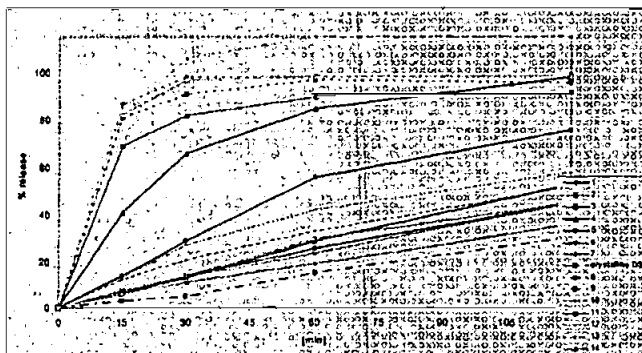
(74) Agent: GRAFF, Alan; NOVARTIS, Corporate Intellec-
tual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

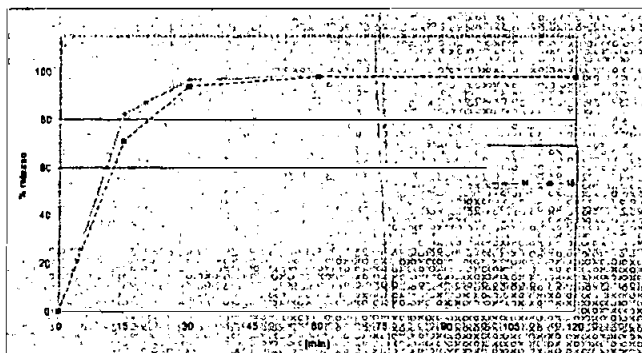
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: MICROPARTICLE COMPOSITIONS OF THE TOPOISOMERASE I INHIBITOR 7-TERT-BUTOXYIMI-
NOMETHYLCAMPTOTHECIN



(57) Abstract: The present invention relates to mi-
croparticle pharmaceutical compositions in which
the active agent is a topoisomerase I inhibitor, in
particular, 7-f-butoxyiminomethylcamptothecin,
that is useful for the treatment and prevention of
proliferative diseases including cancer.



WO 2007/017514 A1



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).

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.

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

MICROPARTICLE COMPOSITIONS OF THE TOPOISOMERASE I INHIBITOR
7-TERT-BUTOXYIMINOMETHYLCAMPTOTHECIN

The present invention relates to microparticle compositions in which the active agent is a topoisomerase I inhibitor and pharmaceutical compositions comprising the microparticle compositions that are useful for the treatment and prevention of proliferative diseases including cancer.

Background of the Invention

Camptothecin derivatives are a class of compounds described in U.S. Patent No. 6,242,457. Camptothecin derivatives, such as those disclosed in U.S. Patent No. 6,242,457, present highly specific difficulties in relation to administration generally and galenic compositions in particular, including in particular problems of drug bioavailability because these derivatives have very poor solubility.

Summary of the Invention

In accordance with the present invention it has now surprisingly been found that stable microparticle pharmaceutical compositions with 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin, have particularly interesting bioavailability characteristics. These novel compositions have been found to meet or substantially reduce the difficulties encountered previously, i.e., poor bioavailability observed for dry formulations of crystalline camptothecins and limited drug load observed with microemulsion pre-concentrate formulations. Thus, the invention may achieve effective therapy with tolerable dosage levels of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin, and may permit closer standardization and optimization of daily dosage requirements for each individual. Consequently, occurrence of potential undesirable side-effects is diminished and overall cost of therapy may be reduced.

Detailed Description of the Drawings

Figure 1 illustrates *in vitro* dissolution rate profiles.

Figure 2 illustrates *in vivo* dog bioavailability.

Figure 3 illustrates *in vivo* dog bioavailability.

Figure 4 illustrates *in vitro* dissolution rate profiles.

21

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to microparticle compositions comprising a topoisomerase I inhibitor, in particular, 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin, as the active agent in a vehicle. The present invention also relates to microparticle compositions comprising a topoisomerase I inhibitor, in particular, 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin, as the active agent, and optionally at least one surface stabilizer in a vehicle. The vehicle is selected from an oily vehicle, a hydrophilic non-aqueous vehicle or a self micro-emulsifying vehicle. In one embodiment, the self micro-emulsifying vehicle further comprises excipients. The microparticle compositions may further comprise a sedimentation inhibitor and also further comprises excipients.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the microparticle compositions of the invention and a pharmaceutically acceptable carrier, as well as any desired excipients.

The unit dose forms of the present invention are, for example, capsules, coated and uncoated tablets, ampoules, vials or bottles. Examples are capsules containing from about 0.1 g to about 5 mg of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin.

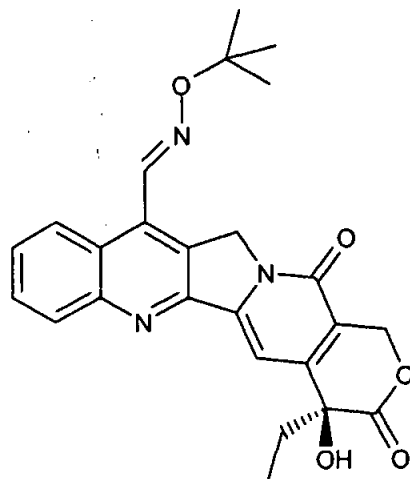
The present invention provides a method of treatment of a subject suffering from a disorder treatable with 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the invention to a subject in need of such treatment.

The terms "effective amount" or "pharmaceutically effective amount" of a microparticle formulation, as provided herein, refer to a non-toxic but sufficient amount of the microparticle formulation to provide the desired response and the corresponding therapeutic effect, in an amount sufficient to effect treatment of the subject, as defined below. As will be pointed out below, the exact amount required may vary from subject to subject, depending on the species, age and general condition of the subject, the severity of the condition being treated, the mode of administration. An appropriate "effective" amount in any individual case may be determined by one of ordinary skill in the art using routine experimentation.

The phrase "pharmaceutically acceptable" or "pharmacologically acceptable" means a material which is not biologically or otherwise undesirable, i.e., the material may be administered to an individual along with the microparticle formulation without causing any undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the components of the composition in which it is contained.

I. Active Agent

"Active agent", as used herein, means 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin which has the following structure known as Compound A:



Compound A

The preferred active agent can be in free or pharmaceutically acceptable salt form, in the form of their possible enantiomers, diastereoisomers and relative mixtures, polymorphs, amorphous, partially amorphous forms, solvates, their active metabolites and prodrugs.

In accordance with the present invention the active agent may be present in an amount by weight from about 0.1% to about 30% by weight of the composition of the invention. The active agent is preferably present in an amount of about 1-10%, most preferably in an amount of about 1% to about 5 % by weight of the composition.

The term "microparticle", as used herein, refers to a particle of the active ingredient that is up to about 15 microns in diameter, more preferably about 0.5 microns to about 5 microns in diameter, most preferably about 1 micron to about 3 microns in diameter.

Microparticle size is readily determined by techniques well-known in the art, laser diffractometry and/or scanning electron microscopy.

The term "microsuspension", as used herein, refers to microparticle compositions comprising a topoisomerase I inhibitor, in particular, 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin, as the active agent, and optionally at least one surface stabilizer in a vehicle. The microparticle compositions may further comprise a sedimentation inhibitor and also further comprises excipients.

II. Surface Stabilizer

The surface stabilizer enhances the physical stability of the suspension and improves the dispersibility of the suspensions in contact with aqueous, e.g., gastrointestinal fluids. The surface stabilizer also helps to inhibit crystal growth of the active agent in the microsuspension.

Preferred surface stabilizers of the present invention include, but are not limited to, cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone, random copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate, sodium lauryl sulfate, sodium dioctylsulfosuccinate, colloidal or precipitated silicas (e.g., Aerosil® from Degussa or Zeopharm® from Huber) poloxamers (e.g., Pluronic F68® and F108®, which are block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide); or a combination thereof. Non-limiting examples of cellulose derivatives include, but are not limited to, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose.

Other surface stabilizers which can be employed in the invention include, but are not limited to, known organic and inorganic pharmaceutical excipients. Such excipients include various polymers, low molecular weight oligomers, natural products and surfactants. Surface stabilizers also include nonionic, cationic, ionic and zwitterionic surfactants.

Additional examples of surface stabilizers include gelatin, casein, lecithin (phosphatides), dextran, gum acacia, cholesterol, tragacanth, stearic acid, benzalkonium chloride, calcium stearate, glycerol monostearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, polyoxyethylene alkyl ethers (e.g., macrogol ethers, such as cetomacrogol 1000), polyoxyethylene castor oil derivatives, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (e.g., the commercially-available Tweens®, such as, e.g., Tween 20® and Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); polyethylene glycols (e.g., Carbowax 3550® and

30

934[®] (Union Carbide)), polyoxyethylene stearates, phosphates, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, noncrystalline cellulose, magnesium aluminum silicate, triethanolamine, polyvinyl alcohol (PVA), 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol polymer with ethylene oxide and formaldehyde (also known as tyloxapol, superione and triton), poloxamines (e.g., Tetronic 908[®], also known as Poloxamine 908[®], which is a tetrafunctional block copolymer derived from sequential addition of propylene oxide and ethylene oxide to ethylene diamine (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200[®], which is an alkyl aryl polyether sulfonate (Rohm and Haas); Crodestas F-100[®], which is a mixture of sucrose stearate and sucrose distearate (Croda Inc.); *p*-isononylphenoxypoly-(glycidol), also known as Olin-10G[®] or Surfactant 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40[®] (Croda, Inc.); and SA9OHCO, which is C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂) (Eastman Kodak Co.); decanoyl-*N*-methylglucamide; *n*-decyl &bgr;-D-glucopyranoside; *n*-decyl &bgr;-D-maltopyranoside; *n*-dodecyl &bgr;-D-glucopyranoside; *n*-dodecyl &bgr;-D-maltoside; heptanoyl-*N*-methylglucamide; *n*-heptyl-&bgr;-D-glucopyranoside; *n*-heptyl &bgr;-D-thioglucoside; *n*-hexyl &bgr;-D-glucopyranoside; nonanoyl-*N*-methylglucamide; *n*-nonyl &bgr;-D-glucopyranoside; octanoyl-*N*-methylglucamide; *n*-octyl-β-D-glucopyranoside; octyl-β-D-thioglucopyranoside; PEG-phospholipid, PEG-cholesterol, PEG-cholesterol derivative, PEG-vitamin A, PEG-vitamin E, lysozyme, random copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate, and the like.

Exemplary cationic surface stabilizers are described in Cross and Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation*, Marcel Dekker (1994); Rubingh, Editor, *Cationic Surfactants: Physical Chemistry*, Marcel Dekker (1991); and Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, Marcel Dekker (1990).

Most of these surface stabilizers are known pharmaceutical excipients and are described in detail in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, published jointly by the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain [The Pharmaceutical Press (2000)], specifically incorporated by reference. The surface stabilizers are commercially available and/or can be prepared by techniques known in the art.

In accordance with the present invention the surface stabilizer is present in an amount by weight from about 0.1% to about 30% by weight of the composition of the invention. The surface stabilizer is preferably present in an amount of about 1% to about 15% by weight of the composition.

III. Vehicle

The vehicles of the present invention may be an oily vehicle; hydrophilic, non-aqueous vehicle; or self micro-emulsifying vehicle.

In accordance with the present invention the vehicle is present in an amount by weight from about 70% to about 99% by weight of the composition of the invention. The vehicle is preferably present in an amount of about 80% to about 98% by weight of the composition, most preferably in an amount of about 90-98%.

A. Oily Vehicles

Oily vehicles of the present invention include alone or in combination corn oil, sesame oil, olive oil, paraffin oil, soy bean oil, cottonseed oil, long chain, medium and short chain mono-, di-, triglycerides and other suitable lipophilic components. Suitable lipophilic components include:

1) Glyceryl mono-C₆-C₁₄-fatty acid esters

These are obtained esterifying glycerol with vegetable oil followed by molecular distillation. Monoglycerides suitable for use in the compositions of the invention include both symmetric (i.e., β -monoglycerides), as well as asymmetric monoglycerides (α -monoglycerides). They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid), as well as mixed glycerides (i.e., in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids). The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₆-C₁₄. Particularly suitable are caprylic or lauric acid monoglycerides which are commercially available, e.g., under the trade names Imwitor® 308 or Imwitor® 312, respectively, from, e.g., sasol. For example, Imwitor® 308 comprises at least 80% monoglycerides and exhibits the following additional characterizing data: free glycerol max. 6%, acid value max. 3,

saponification value 245-265, iodine value max. 1, water content max. 1%. Typically it comprises 1% free glycerol, 90% monoglycerides, 7% diglycerides, 1% triglycerides (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 798). A further example is Capmul MCM C8 from Abitec Corporation.

2) Mixtures of mono- and diglycerides of C₆-C₁₈-fatty acids

These include both symmetric (i.e., β -monoglycerides and α,α^1 -diglycerides), as well as asymmetric mono- and diglycerides (i.e., α -monoglycerides and α,β -diglycerides) and acetylated derivatives thereof. They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid), as well as mixed glycerides (i.e., in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids) and any derivatives thereof with lactic or citric acid. The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₈-C₁₀. Particularly suitable are mixed caprylic and capric acid mono- and diglycerides as commercially-available, e.g., under the trade name Imwitor[®] 742 or Imwitor 928 from, e.g., sasol. For example, Imwitor[®] 742 comprises at least 45% monoglycerides and exhibits the following additional characterizing data: free glycerol max. 2%, acid value max. 2, saponification value 250-280, iodine value max. 1, water max. 2% (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol 1, p. 798). Other suitable mixtures comprise mono/diglycerides of caprylic/capric acid in glycerol as known and commercially-available under, e.g., the trade name Capmul[®] MCM from, e.g., Abitec Corporation. Capmul[®] MCM exhibits the following additional characterizing data: acid value 2.5 max., α -mono (as oleate) 80% min., free glycerol 2.5% max., iodine value 1 max., chain length distribution: caproic acid (C6) 3% max., caprylic acid (C8) 75% min., capric acid (C10) 10% min., lauric acid (C12) 1.5% max., moisture (by Karl Fisher) 0.5% max. (manufacturer information). Suitable examples of mono-/di-glycerides with additional derivatization with lactic or citric acid are those marketed under the brand names of Imwitor 375, 377 or 380 by sasol. Furthermore, the fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₁₆-C₁₈. A suitable example is Tegin[®] O (glyceryl oleate) exhibiting the following additional characterizing data: monoglyceride content 55-65%, peroxide value max. 10, water content max. 1%, acid value max. 2, iodine value 70-76, saponification value 158-175, free glycerol max. 2%, (manufacturer information).

3) Glyceryl di-C₆-C₁₈-fatty acid esters

These include symmetric (i.e., α,α^1 -diglycerides) and asymmetric diglycerides (i.e., α,β -diglycerides) and acetylated derivatives thereof. They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid), as well as mixed glycerides (i.e., in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids) and any acetylated derivatives thereof. The fatty acid constituent can include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from C₆-C₁₈, e.g., C₆-C₁₆, e.g., C₈-C₁₀, e.g., C₈. Particularly suitable is caprylic diglycerides, which is commercially-available, e.g., under the trade name Sunfat® GDC-S, e.g., from Taiyo Kagaku Co., Ltd. Sunfat® GDC-S has an acid value of about 0.3, a diglyceride content of about 78.8%, and a monoester content of about 8.9.

4) Medium chain fatty acid triglyceride

These include triglycerides of saturated fatty acid having 6-12, e.g., 8-10, carbon atoms. Suitable medium chain fatty acid triglycerides are those known and commercially-available under the trade names Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee® M 5 F, Miglyol® 810, Miglyol® 812, Miglyol® 818, Mazol®, Sefsol® 860, Sefsol® 870; Miglyol® 812 being the most preferred. Miglyol® 812 is a fractionated coconut oil comprising caprylic-capric acid triglycerides and having a molecular weight of about 520 Daltons. Fatty acid composition = C₆ max. about 3%, C₈ about 50-65%, C₁₀ about 30-45%, C₁₂ max. 5%; acid value about 0.1; saponification value about 330-345; iodine value max 1. Miglyol® 812 is available from Condea. Neobee® M 5 F is a fractionated caprylic-capric acid triglyceride available from coconut oil; acid value max. 0.2; saponification value about 335-360; iodine value max. 0.5, water content max. 0.15%, D₂₀ 0.930-0.960, n_{D20} 1.448-1.451 (manufacturer information). Neobee® M 5 F is available from Stepan Europe. A further example is Miglyol 829 containing additionally esters with succinic acid.

5) Glyceryl mono-C₁₆-C₁₈-fatty acid esters

These are obtained esterifying glycerol with vegetable oil followed by molecular distillation. Monoglycerides suitable for use in the compositions of the invention include both symmetric (i.e., β -monoglycerides), as well as asymmetric

monoglycerides (α -monoglycerides). They also include both uniform glycerides (in which the fatty acid constituent is composed primarily of a single fatty acid), as well as mixed glycerides (i.e., in which the fatty acid constituent is composed of various fatty acids). The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C_{16} - C_{18} . Suitable examples include GMOorphic by Eastman, Rylo MG20 distilled monoglyceride by Danisco Ingredients, or Monomuls 90-O18 by Henkel. For example, GMOorphic[®]-80 (glyceryl monooleate) exhibits the following additional characterizing data: monoglyceride content min. 94%, $C_{18:1}$ content 75% min., peroxide value max. 2.5, $C_{18:2} + C_{18:3}$ max. 15%, $C_{18:0} + C_{18:0} + C_{20:0}$ max. 10%, water max. 2%, acid value max. 3, iodine value 65-75, saponification value 155-165, free glycerine max. 1%, hydroxyl number 300-330 (manufacturer information).

6) Mixed mono-, di-, triglycerides

These include mixed mono-, di-, triglycerides that are commercially-available under the trade name Maisine[®] from Gattefossé. They are transesterification products of corn oil and glycerol. Such products are comprised predominantly of linoleic and oleic acid mono-, di- and triglycerides together with minor amounts of palmitic and stearic acid mono-, di- and triglycerides (corn oil itself being comprised of ca. 56% by weight linoleic acid, 30% oleic acid, ca. 10% palmitic and ca. 3% stearic acid constituents). Physical characteristics are: free glycerol max. 10%, monoglycerides ca. 40%, diglycerides ca. 40%, triglycerides ca. 10% and free oleic acid content ca. 1%. Further physical characteristics are: acid value max. 2, iodine value of 85-105, saponification value of 150-175, mineral acid content = 0. The fatty acid content for Maisine[®] is typically: palmitic acid ca. 11%, stearic acid ca. 2.5%, oleic acid ca. 29%, linoleic acid ca. 56% and others ca. 1.5% (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 958; manufacturer information).

Mixed mono-, di-, triglycerides preferably comprise mixtures of C_8 - C_{10} - or C_{12} - C_{20} -fatty acid mono-, di- and triglycerides, especially mixed C_{16} - C_{18} -fatty acid mono-, di- and triglycerides. The fatty acid component of the mixed mono-, di- and triglycerides may comprise both saturated and unsaturated fatty acid residues. Preferably, however, they are predominantly comprised of unsaturated fatty acid residues, in particular, C_{18} unsaturated fatty acid residues. Suitably the mixed mono-, di-, triglycerides comprise

at least 60%, preferably at least 75%, more preferably at least 85% by weight of a C₁₈ unsaturated fatty acid (e.g., linolenic, linoleic and oleic acid) mono-, di- and triglycerides. Suitably the mixed mono-, di-, triglycerides comprise less than 20%, e.g., about 15% or 10% by weight or less, saturated fatty acid (e.g., palmitic and stearic acid) mono-, di- and triglycerides. Mixed mono-, di-, triglycerides are preferably predominantly comprised of mono- and diglycerides; e.g., mono- and diglycerides comprise at least 50%, more preferably at least 70% based on the total weight of the lipophilic phase or component. More preferably, the mono- and diglycerides comprise at least 75% (e.g., about 80% or 85% by weight of the lipophilic component. Preferably, monoglycerides comprise from about 25% to about 50%, based on the total weight of the lipophilic component, of the mixed mono-, di-, triglycerides. More preferably from about 30% to about 40% (e.g., 35-40%) monoglycerides are present. Preferably, diglycerides comprise from about 30% to about 60%, based on the total weight of the lipophilic component, of the mixed mono-, di-, triglycerides. More preferably from about 40% to about 55% (e.g., 48-50%) diglycerides are present. Triglycerides suitably comprise at least 5% but less than about 25%, based on the total weight of the lipophilic component, of the mixed mono-, di-, triglycerides. More preferably from about 7.5% to about 15% (e.g., from about 9-12%) triglycerides are present. Mixed mono-, di-, triglycerides may be prepared by admixture of individual mono-, di- or triglycerides in appropriate relative proportion. Conveniently however they comprise transesterification products of vegetable oils, e.g., almond oil, ground nut oil, olive oil, peach oil, palm oil; or, preferably, corn oil, sunflower oil or safflower oil; and most preferably corn oil, with glycerol. Such transesterification products are generally obtained as described in GB 2 257 359 or WO 94/09211. Preferably, some of the glycerol is first removed to give a "substantially glycerol free batch" when soft gelatine capsules are to be made. Purified transesterification products of corn oil and glycerol provide particularly suitable mixed mono-, di- and triglycerides hereinafter referred to as "refined oil" and produced according to procedures described in United Kingdom patent specification GB 2,257,359 or international patent publication WO 94/09211.

7) Acetylated monoglycerides (C₁₈)

These include Myvacet 9-45.

8) Propylene glycol monofatty acid esters

The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₈-C₁₂. Particularly suitable are propylene glycol mono ester of caprylic and lauric acid as commercially-available, e.g., under the trade names Sefsol® 218, Capryol® 90 or Lauroglycol® 90, from, e.g., Nikko Chemicals Co., Ltd. or Gattefossé or Capmul PG-8 from Abitec Corporation. For example, Lauroglycol® 90 exhibits the following additional characterizing data: acid value max. 8, saponification value 200-220, iodine value max. 5, free propylene glycol content max. 5%, monoester content min. 90%; Sefsol® 218 exhibits the following additional characterizing data: acid value max. 5, hydroxy value 220-280 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol 2, p. 906, manufacturer information).

9) Propylene glycol mono- and di-fatty acid esters

These include Lauroglycol FCC and Capryol PGMC.

10) Propylene glycol di-esters

Propylene glycol di-fatty acid esters, such as propylene glycol dicaprylate (which is commercially-available under the trade name Miglyol® 840 from, e.g., sasol; H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1008) or Captex 200 from Abitec Corporation.

11) Propylene glycol monoacetate and propylene glycol diacetate

12) Transesterified ethoxylated vegetable oils

These include transesterified ethoxylated vegetable oils, such as those obtained by reacting various natural vegetable oils (e.g., corn oil, maize oil, castor oil, kernel oil, almond oil, ground nut oil, olive oil, soybean oil, sunflower oil, safflower oil and palm oil or mixtures thereof) with polyethylene glycols that have an average molecular weight of from 200-800, in the presence of an appropriate catalyst. These procedures are described in US Patent No. 3,288,824. Transesterified ethoxylated corn oil is particularly preferred.

Transesterified ethoxylated vegetable oils are known and are commercially-available under the trade name Labrafil® (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 880). Examples are Labrafil® M 2125 CS (obtained from corn oil and having an acid value of less than

about 2, a saponification value of 155-175, an HLB value of 3-4, and an iodine value of 90-110) and Labrafil® M 1944 CS (obtained from kernel oil and having an acid value of about 2, a saponification value of 145-175 and an iodine value of 60-90). Labrafil® M 2130 CS (which is a transesterification product of a C₁₂-C₁₈ glyceride and polyethylene glycol and which has a melting point (m.p.) of about 35-40°C, an acid value of less than about 2, a saponification value of 185-200 and an iodine value of less than about 3) may also be used. The preferred transesterified ethoxylated vegetable oil is Labrafil® M 2125 CS which can be obtained, e.g., from Gattefossé, Saint-Priest Cedex, France.

13) Sorbitan fatty acid esters

Such esters include, e.g., sorbitan mono-C₁₂-C₁₈-fatty acid esters, or sorbitan tri-C₁₂-C₁₈-fatty acid esters are commercially-available under the trade mark Span® from, e.g., Uniqema. An especially preferred product of this class is, e.g., Span® 20 (sorbitan monolaurate) or Span® 80 (sorbitan monooleate) (Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1430; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 473).

14) Esterified compounds of fatty acid and primary alcohols

These include esterified compounds of fatty acid having 8-20 carbon atoms and primary alcohol having 2-3 carbon atoms, e.g., isopropyl myristate, isopropyl palmitate, ethyl linoleate, ethyl oleate, ethylmyristate etc., with an esterified compound of linoleic acid and ethanol being particularly preferable, also isopropylmyristat and isopropylpalmitat.

15) Glycerol triacetate or (1,2,3)-triacetin

This is obtained by esterifying glycerin with acetic anhydride. Glycerol triacetate is commercially-available as, e.g., Priacetin® 1580 from Uniqema International, or as Eastman™ Triacetin from Eastman, or from Courtaulds Chemicals Ltd. Glycerol triacetate exhibits the following additional characterizing data: molecular weight 218,03, D.^{20,3} 1,159-1,163, n_D²⁰ 1,430-1,434, water content max. 0.2%, viscosity (25°) 17.4 mPa s, acid value max. 0.1, saponification value of about 766-774, triacetin content 97% min. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1580; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 534, manufacturer information).

16) Acetyl triethyl citrate

This is obtained by esterification of citric acid and ethanol, followed by acetylation with acetic anhydride, respectively. Acetyl triethyl citrate is commercially-available, e.g., under the trade name Citrofex® A-2 from, e.g., Morflex Inc.

17) Tributylcitrate or acetyl tributyl citrate

18) Polyglycerol fatty acid esters

These have, e.g., from 2-10, e.g., 6 glycerol units. The fatty acid constituent can include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₈-C₁₈. Particularly suitable is, e.g., Plurol Oleique CC497 from Gattefossé, having a saponification value of 133-155 and a saponification value of 196-244. Further suitable polyglycerol fatty acid esters include diglyceryl monooleate (DGMO) and Hexaglyn-5-O, as known and commercially-available from, e.g., Nikko Chemicals Co., Ltd.

19) PEG-fatty alcohol ether

This includes Brij 30™ polyoxyethylene(4) lauryl ether.

20) Fatty alcohols and fatty acids

Fatty acids can be obtained by hydrolyzing various animal and vegetable fats or oils, such as olive oil, followed by separation of the liquid acids. The fatty acid/alcohol constituent can include both saturated and mono- or di-unsaturated fatty acids/alcohols having a chain length of from, e.g., C₆-C₂₀. Particularly suitable are, e.g., oleic acid, oleyl alcohol, linoleic acid, capric acid, caprylic acid, caproic acid, tetradecanol, dodecanol or decanol. Oleyl alcohol is commercially-available under the trade mark HD-Eutanol® V from, e.g., Henkel KGaA. Oleyl alcohol exhibits the following additional characterizing data: acid value max. 0.1, hydroxy value of about 210, iodine value of about 95, saponification value max 1, D.²⁰ about 0,849, n_D²⁰ 1,462, molecular weight 268, viscosity (20°) about 35 mPa s (manufacturer information). Oleic acid exhibits the following additional characterizing data: molecular weight 282,47, D.²⁰ 0,895, n_D²⁰ 1,45823, acid value 195-202, iodine value 85-95, viscosity (25°) 26 mPa s [H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1112; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, Wade and Weller, Eds. (1994), Joint

publication of American Pharmaceutical Assoc., Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England, p. 325].

21) Tocopherol and its derivatives, e.g., acetate

These include Coviox T-70, Copherol 1250, Copherol F-1300, Covitol 1360 and Covitol 1100.

22) Pharmaceutically acceptable oils

Alternatively the lipophilic component comprises, e.g., a pharmaceutically acceptable oil, preferably with an unsaturated component, such as a vegetable oil.

23) Alkylene polyol ethers or esters

These include C₃-C₅-alkylene triols, in particular, glycerol, ethers or esters. Suitable C₃-C₅-alkylene triol ethers or esters include mixed ethers or esters, i.e., components including other ether or ester ingredients, e.g., transesterification products of C₃-C₅-alkylene triol esters with other mono-, di- or poly-ols. Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters are mixed C₃-C₅-alkylene triol/poly-(C₂-C₄-alkylene) glycol fatty acid esters, especially mixed glycerol/polyethylene- or polypropylene-glycol fatty acid esters.

Especially suitable alkylene polyol ethers or esters include products obtainable by transesterification of glycerides, e.g., triglycerides, with poly-(C₂-C₄-alkylene) glycols, e.g., poly-ethylene glycols and, optionally, glycerol. Such transesterification products are generally obtained by alcoholysis of glycerides, e.g., triglycerides, in the presence of a poly-(C₂-C₄-alkylene) glycol, e.g., polyethylene glycol and, optionally, glycerol (i.e., to effect transesterification from the glyceride to the poly-alkylene glycol/glycerol component, i.e., via poly-alkylene glycolysis/glycerolysis).

In general such reaction is effected by reacting the indicated components (glyceride, polyalkylene glycol and, optionally, glycerol) at elevated temperature under an inert atmosphere with continuous agitation.

Preferred glycerides are fatty acid triglycerides, e.g., (C₁₀-C₂₂-fatty acid) triglycerides, including natural and hydrogenated oils, in particular, vegetable oils. Suitable vegetable oils include, e.g., olive, almond, peanut, coconut, palm, soybean and wheat germ oils and, in particular, natural or hydrogenated oils rich in (C₁₂-C₁₈-fatty acid)

ester residues. Preferred polyalkylene glycol materials are polyethylene glycols, in particular, polyethylene glycols having a molecular weight of from ca. 500-4,000, e.g., from ca. 1,000-2,000.

Suitable alkylene polyol ethers or esters include mixtures of C₃-C₅-alkylene triol esters, e.g., mono-, di- and tri-esters in variable relative amount, and poly (C₂-C₄-alkylene) glycol mono- and di-esters, together with minor amounts of free C₃-C₅-alkylene triol and free poly-(C₂-C₅-alkylene) glycol. As hereinabove set forth, the preferred alkylene triol moiety is glyceryl; preferred polyalkylene glycol moieties include polyethylene glycol, in particular, having a molecular weight of from ca. 500-4,000; and preferred fatty acid moieties will be C₁₀-C₂₂-fatty acid ester residues, in particular, saturated C₁₀-C₂₂-fatty acid ester residues.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters include transesterification products of a natural or hydrogenated vegetable oil and a polyethylene glycol and, optionally, glycerol; or compositions comprising or consisting of glyceryl mono-, di- and tri-C₁₀-C₂₂-fatty acid esters and polyethylene glycol mono- and di-C₁₀-C₂₂-fatty esters (optionally together with, e.g., minor amounts of free glycerol and free polyethylene glycol).

Preferred vegetable oils, polyethylene glycols or polyethylene glycol moieties and fatty acid moieties in relation to the above definitions are as hereinbefore set forth.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters as described above for use in the present invention include those commercially-available under the trade name Gelucire® from, e.g., Gattefossé, in particular, the products: a) Gelucire® 33/01, which has an m.p. = ca. 33-37°C and a saponification value of ca. 230-255; b) Gelucire® 39/01, m.p. = ca. 37.5-41.5°C, saponification value = ca. 225-245; and c) Gelucire® 43/01, m.p. = ca. 42-46°C, saponification value = ca. 220-240. Products a) to c) above all have an acid value of maximum of 3. The compositions of the invention may include mixtures of such ethers or esters.

24) Hydrocarbons

These include, e.g., squalene, available from, e.g., Nikko Chemicals Co., Ltd.

25) Ethylene glycol esters

40

These include Monthyle® (ethylene glycol monostearate) available from, e.g., Gattefossé.

26) Pentaerythriol fatty acid esters and polyalkylene glycol ethers

These include, e.g., pentaerythrite-dioleate, -distearate, -monolaurate, -polyglycol ether, and -monostearate, as well as pentaerythrite-fatty acid esters (Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, pp. 1158-1160, incorporated herein by reference).

Some of these, e.g., (1-3, 5-6, 8-9, 12-13, 19), display surfactant-like behavior and may also be termed co-surfactants.

B. Hydrophilic, Non-Aqueous Vehicle

The hydrophilic, non-aqueous vehicles include, but are not limited to, the following excipients alone or in combination:

1) Polyethylene glycol glyceryl C₈-C₁₀-fatty acid esters

The fatty acid ester may include mono- and/or di- and/or tri-fatty acid esters. It optionally includes both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₈-C₁₀. The polyethylene glycols may have, e.g., from 5-10 [CH₂-CH₂-O] units, e.g., 7 units. A particularly suitable fatty acid ester is polyethylene glycol (7) glyceryl monococoate, which is commercially-available, e.g., under the trade name Cetiol® HE, e.g., from Henkel KGaA. Cetiol® HE has a D. (20°) of 1,05, an acid value of less than 5, a saponification value of about 95, a hydroxyl value of about 180 and an iodine value of less than 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 337) or Lipestrol E-810.

2) N-Alkylpyrrolidone

Particularly suitable is, e.g., N-methyl-2-pyrrolidone, e.g., as commercially-available under the trade name Pharnasolve™, from e.g. International Specialty Products (ISP). N-Methylpyrrolidone exhibits the following additional characterizing data: molecular weight 99,1, D.25 1,027-1,028, purity (as area % by GC) (including methyl isomers) 99.85% min. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1004, manufacturer information).

3) Benzyl alcohol

This is commercially-available from, e.g., Merck or may be obtained by distillation of benzyl chloride with potassium or sodium carbonate. Benzyl alcohol exhibits the following additional characterizing data: molecular weight 108,14, D. 1,043-1,049, nD 1,538-1,541. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 238; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 35).

4) Triethyl citrate

It is obtained esterifying citric acid and ethanol. Triethyl citrate is commercially-available, e.g., under the trade names Citroflex® 2, or in a pharmaceutical grade under the name TEC-PG/N from, e.g., Morflex Inc. Particularly suitable is triethyl citrate which has molecular weight of 276,3, a specific gravity of 1,135-1,139, a refractive index of 1,439-1,441, a viscosity (25°) of 35,2 mPa s, assay (anhydrous basis) 99,0-100,5%, water max. 0,25% (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 371; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 540).

Other suitable hydrophilic compounds include transcitol ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$); glycofurool (also known as tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether); 1,2-propylene glycol; dimethylisosorbide, e.g., Arlasolve from Uniqema; polyethylene glycol, such as 200, 300, 400, 600, etc.; triethylenglycol; ethylacetate; and ethyllactate.

C. Self Micro-emulsifying Vehicles

By using the self-micro-emulsifying media as a milling vehicle instead of a simple oil allows to combine the advantage of a self dispersing system with the benefit of microparticles. "Microemulsion preconcentrate", as used herein, means a composition which spontaneously forms a microemulsion in an aqueous medium, e.g., in water, e.g., on dilution of 1:1 to 1:300, preferably 1:1 to 1:70, but especially 1:1 to 1:10 or in the gastric juices after oral application.

In some embodiments of the compositions of the invention the self micro-emulsifying vehicle comprises one or more of the following lipophilic component and one or more of the following surfactant described below. In other embodiments the self micro-emulsifying vehicle comprises one or more of the following lipophilic component, one or more of the

following one or more of the following hydrophilic component and one or more of the following surfactant described below.

(I) Surfactants

Surfactants may be complex mixtures containing side products or unreacted starting products involved in the preparation thereof, e.g., surfactants made by polyoxyethylation may contain another side product, e.g., polyethylene glycol. Each surfactant preferably has a hydrophilic-lipophilic balance (HLB) value of 8-17, especially 10-17. The HLB value is preferably the mean HLB value.

Suitable surfactants include:

1) Reaction products of a natural or hydrogenated castor oil and ethylene oxide

The natural or hydrogenated castor oil may be reacted with ethylene oxide in a molar ratio of from about 1:35 to about 1:60, with optional removal of the polyethylene-glycol component from the products. Various such surfactants are commercially-available. Particularly suitable surfactants include polyethyleneglycol-hydrogenated castor oils available under the trade name Cremophor[®]; Cremophor[®] RH 40, which has a saponification value of about 50-60, an acid value less than about 1, a water content (Fischer) less than about 2%, an n_D^{60} of about 1.453-1.457 and an HLB of about 14-16; and Cremophor[®] RH 60, which has a saponification value of about 40-50, an acid value less than about 1, an iodine value of less than about 1, a water content (Fischer) of about 4.5-5.5%, an n_D^{60} of about 1.453-1.457 and an HLB of about 15-17.

An especially preferred product of this class is Cremophor[®] RH40. Other useful products of this class are available under the trade names Nikkol[®] (e.g., Nikkol[®] HCO-40 and HCO-60), Mapeg[®] (e.g., Mapeg[®] CO-40h), Incrocas[®] (e.g., Incrocas[®] 40), Tagat[®] (e.g., polyoxyethylene-glycerol-fatty acid esters, e.g., Tagat[®] RH 40) and Simulsol OL-50 (PEG-40 castor oil, which has a saponification value of about 55-65, an acid value of max. 2, an iodine value of 25-35, a water content of max. 8%, and an HLB of about 13, available from Seppic). These surfactants are further described in H. Fiedler, *loc. cit.*

Other suitable surfactants of this class include polyethyleneglycol castor oils, such as that available under the trade name Cremophor[®] EL, which has a molecular weight

(by steam osmometry) of about 1630, a saponification value of about 65-70, an acid value of about 2, an iodine value of about 28-32 and an n_D^{25} of about 1.471.

2) Polyoxyethylene-sorbitan-fatty acid esters

These include mono- and triauryl, palmityl, stearyl and oleyl esters of the type known and commercially-available under the trade name Tween® (H. Fiedler, *loc. cit.*, p. 1615 ff) from Uniqema including the products:

- Tween® 20 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonolaurate],
- Tween® 21 [polyoxyethylene(4)sorbitanmonolaurate],
- Tween® 40 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonopalmitate],
- Tween® 60 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonostearate],
- Tween® 65 [polyoxyethylene(20)sorbitantristearate],
- Tween® 80 [polyoxyethylene(20)sorbitanmonooleate],
- Tween® 81 [polyoxyethylene(5)sorbitanmonooleate], and
- Tween® 85 [polyoxyethylene(20)sorbitantrioleate].

Especially preferred products of this class are Tween® 20 and Tween® 80.

3) Polyoxyethylene fatty acid esters

These include polyoxyethylene stearic acid esters of the type known and commercially-available under the trade name Myrj® from Uniqema (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1042). An especially preferred product of this class is Myrj® 52 having a D25 of about 1.1., a m.p. of about 40-44°C, an HLB value of about 16.9, an acid value of about 0-1 and a saponification value of about 25-35.

4) Polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers and block co-polymers or poloxamers

These include the type known and commercially-available under the trade names Pluronic® and Emkalyx® (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1203). An especially preferred product of this class is Pluronic® F68 (poloxamer 188) from BASF, having a m.p. of about 52°C and a molecular weight of about 6,800-8,975. A further preferred product of this class is Synperonic® PE L44 (poloxamer 124) from Uniqema.

5) Polyoxyethylene mono esters of a saturated C₁₀-C₂₂

These include C₁₈-substituted, e.g., hydroxy fatty acid, e.g., 12 hydroxy stearic acid PEG ester, e.g., of PEG about, e.g., 600-900, e.g., 660 Daltons MW, e.g., Solutol[®] HS 15 from BASF, Ludwigshafen, Germany. According to the BASF technical leaflet MEF 151E (1986) comprises about 70% polyethoxylated 12-hydroxystearate by weight and about 30% by weight unesterified polyethylene glycol component. Solutol HS 15 has a hydrogenation value of 90-110, a saponification value of 53-63, an acid number of max. 1, and a max. water content of 0.5% by weight.

6) Polyoxyethylene alkyl ethers

These include polyoxyethylene glycol ethers of C₁₂-C₁₈-alcohols, e.g. Polyoxyl 2-, 10- or 20-cetyl ether or Polyoxyl 23-lauryl ether, or polyoxyl 20-oleyl ether, or Polyoxyl 2-, 10-, 20- or 100-stearyl ether, as known and commercially-available, e.g., under the trade mark Brij[®] from Uniqema. An especially preferred product of this class is, e.g., Brij[®] 35 (Polyoxyl 23 lauryl ether) or Brij[®] 98 (Polyoxyl 20 oleyl ether) (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 367). Similarly suitable products include polyoxyethylene-polyoxypropylene-alkyl ethers, e.g., polyoxyethylene-polyoxypropylene-ethers of C₁₂-C₁₈-alcohols, e.g., polyoxyethylene-20-polyoxypropylene-4-cetylether which is known and commercially-available under the trade mark Nikkol PBC[®] 34 from, e.g., Nikko Chemicals Co., Ltd. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1239). Polyoxypropylene fatty acid ethers, e.g., Acconon[®] E are also suitable.

7) Sodium alkyl sulfates and sulfonates, and sodium alkyl aryl sulfonates

These include sodium lauryl sulfate, which is also known as sodium dodecyl sulfate and commercially-available, e.g., under the trade name Texapon K12[®] from Henkel KGaA.

8) Water soluble tocopheryl polyethylene glycol succinic acid esters (TPGS)

These include those with a polymerisation number ca. 1,000 or 400, e.g., available from Eastman Fine Chemicals Kingsport, TX, USA.

9) Polyglycerol fatty acid esters

These include those with, e.g., from 10-20, e.g., 10 glycerol units. The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain

length of from, e.g., C₈-C₁₈. Particularly suitable is, e.g., decaglycerylmonolaurat or decaglycerylmonomyristat, as known and commercially-available under the trade mark Decaglyn® 1-L or Decaglyn® 1-M or Decaglyn 1-O, respectively, from, e.g., Nikko Chemicals Co., Ltd (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1228).

10) Alkylene polyol ethers or esters

These include C₃-C₅-alkylene triols, in particular, glycerol, ethers or esters. Suitable C₃-C₅-alkylene triol ethers or esters include mixed ethers or esters, i.e., components including other ether or ester ingredients, e.g., transesterification products of C₃-C₅-alkylene triol esters with other mono-, di- or poly-ols. Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters are mixed C₃-C₅-alkylene triol/poly-(C₂-C₄-alkylene) glycol fatty acid esters, especially mixed glycerol/polyethylene- or polypropylene-glycol fatty acid esters.

Especially suitable alkylene polyol ethers or esters include products obtainable by transesterification of glycerides, e.g., triglycerides, with poly-(C₂-C₄-alkylene) glycols, e.g., poly-ethylene glycols and, optionally, glycerol.

Such transesterification products are generally obtained by alcoholysis of glycerides, e.g., triglycerides, in the presence of a poly-(C₂-C₄-alkylene) glycol, e.g., polyethylene glycol and, optionally, glycerol (i.e., to effect transesterification from the glyceride to the poly-alkylene glycol/glycerol component, i.e., via poly-alkylene glycolysis/glycerolysis). In general such reaction is effected by reacting the indicated components (glyceride, polyalkylene glycol and, optionally, glycerol) at elevated temperature under an inert atmosphere with continuous agitation.

Preferred glycerides are fatty acid triglycerides, e.g., C₁₀-C₂₂-fatty acid triglycerides, including natural and hydrogenated oils, in particular, vegetable oils. Suitable vegetable oils include, e.g., olive, almond, peanut, coconut, palm, soybean and wheat germ oils and, in particular, natural or hydrogenated oils rich in C₁₂-C₁₈-fatty acid ester residues.

Preferred polyalkylene glycol materials are polyethylene glycols, in particular, polyethylene glycols having a molecular weight of from ca. 500-4,000, e.g., from ca. 1,000-2,000.

Suitable alkylene polyol ethers or esters include mixtures of C₃-C₅-alkylene triol esters, e.g., mono-, di- and tri-esters in variable relative amount, and poly-(C₂-C₄-alkylene) glycol mono- and di-esters, together with minor amounts of free C₃-C₅-alkylene triol and free poly-(C₂-C₅-alkylene) glycol. As hereinabove set forth, the preferred alkylene triol moiety is glyceryl; preferred polyalkylene glycol moieties include polyethylene glycol, in particular, having a molecular weight of from ca. 500-4,000; and preferred fatty acid moieties will be C₁₀-C₂₂-fatty acid ester residues, in particular, saturated C₁₀-C₂₂-fatty acid ester residues.

Particularly suitable alkylene polyol ethers or esters include transesterification products of a natural or hydrogenated vegetable oil and a polyethylene glycol and, optionally, glycerol; or compositions comprising or consisting of glyceryl mono-, di- and tri-C₁₀-C₂₂-fatty acid esters and polyethylene glycol mono- and di-C₁₀-C₂₂-fatty esters (optionally together with, e.g., minor amounts of free glycerol and free polyethylene glycol).

Preferred vegetable oils, polyethylene glycols or polyethylene glycol moieties and fatty acid moieties in relation to the above definitions are as hereinbefore set forth.

11) Polyethylene glycol glyceryl fatty acid esters

The fatty acid ester may include mono- and/or di- and/or tri-fatty acid ester. The fatty acid constituent may include both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₁₂-C₁₈. The polyethylene glycols may have, e.g., from 10-40 [CH₂-CH₂-O] units, e.g., 15 or 30 units. Particularly suitable is polyethylene glycol (15) glyceryl monostearat which is commercially-available, e.g., under the trade name TGMS®-15, e.g., from Nikko Chemicals Co., Ltd. Other suitable glyceryl fatty acid esters include polyethylene glycol (30) glyceryl monooleate which is commercially-available, e.g., under the trade name Tagat® O, e.g., from Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, pp. 1502-1503), and Tagat O2 (polyethylene glycol (20) glycerol monooleate, as well as Tagat L (polyethylene glycol (30) glycerol monolaurate) and Tagat L2 (polyethylene glycol (20) glycerol monolaurate), all, e.g., from Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, pp. 1502-1503). A further suitable polyethylene glycol glyceryl fatty acid ester is Tagat TO.

12) Sterols and derivatives thereof

These include cholesterol and derivatives thereof, in particular, phytosterols, e.g., products comprising sitosterol, campesterol or stigmasterol, and ethylene oxide adducts thereof, e.g., soya sterols and derivatives thereof, e.g., polyethylene glycol sterols, e.g., polyethylene glycol phytosterols or polyethylene glycol soya sterols. The polyethylene glycols may have, e.g., from 10-40 $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$ units, e.g., 25 or 30 units. Particularly suitable is polyethylene glycol (30) phytosterol which is commercially-available, e.g., under the trade name Nikkol BPS[®]-30, e.g., from Nikko Chemicals Co., Ltd. Further suitable is polyethylene glycol (25) soya sterol which is commercially-available, e.g., under the trade name Generol[®] 122 E 25, e.g., from Henkel (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 680).

13) Transesterified, polyoxyethylated caprylic-capric acid glycerides

These include those that are commercially available under the trade name Labrasol[®] from, e.g., Gattefossé. Labrasol[®] has an acid value of max. 1, a saponification value of 90-110, and an iodine value of max. 1 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 880).

14) Sugar fatty acid esters

These include those of $\text{C}_{12}\text{-C}_{18}$ -fatty acids, e.g., sucrose monolaurate, e.g., Ryoto L-1695[®], which is commercially-available from, e.g., Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokyo, Japan.

15) PEG sterol ethers

These include those having, e.g., from 5-35 $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$ units, e.g., 20-30 units., e.g., Solulan[®] C24, which is commercially-available from, e.g., Amerchol.

16) Dioctylsodiumsulfosuccinate

This is commercially-available under the trade mark Aerosol OT[®] from, e.g., American Cyanamid Co. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 118), or di-[2-ethylhexyl]-succinate (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 487).

17) Phospholipids

These include in particular lecithins (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 910, 1184). Suitable lecithins include, in particular, soya bean lecithins.

18) Salts of fatty acids, fatty acid sulfates and sulfonates

These include those of, e.g., C₆-C₁₈-fatty acids, -fatty acid sulfates and sulfonates, as known and commercially-available from, e.g., Fluka.

19) Salts of acylated amino acids

These include those of C₆-C₁₈-acylated amino acids, e.g., sodium lauroyl sarcosinate, which is commercially-available from, e.g., Fluka.

20) Medium or long-chain alkyl, e.g., C₆-C₁₈-ammonium salts

These include C₆-C₁₈-acylated amino acids, e.g., cetyl trimethyl ammonium bromide, which is commercially-available from, e.g., E. Merck AG.

(II) Lipophilic components are described above

(III) Hydrophilic components

Examples of hydrophilic components of the present invention include, but are not limited to:

1) Polyethylene glycol glyceryl C₆-C₁₀ fatty acid esters

The fatty acid ester may include mono- and/or di- and/or tri-fatty acid esters. It optionally includes both saturated and unsaturated fatty acids having a chain length of from, e.g., C₆-C₁₀. The polyethylene glycols may have, e.g., from 5-10 [CH₂-CH₂-O] units, e.g., 7 units. A particularly suitable fatty acid ester is polyethylene glycol (7) glyceryl monococoate, which is commercially-available, e.g., under the trade name Cetiol® HE, e.g., from Henkel KGaA. Cetiol® HE has a D. (20°) of 1,05, an acid value of less than 5, a saponification value of about 95, a hydroxyl value of about 180 and an iodine value of less than 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 337) or Lipestrol E-810.

2) N-Alkylpyrrolidone

Particularly suitable is, e.g., N-methyl-2-pyrrolidone, e.g., as commercially-available under the trade name Pharmasolve™ from, e.g., International Specialty Products (ISP). N-Methylpyrrolidone exhibits the following additional characterizing data:

molecular weight 99,1, D.25 1,027-1,028, purity (as area % by GC) (including methyl isomers) 99.85% min. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 2, p. 1004, manufacturer information).

3) Benzyl alcohol

This is commercially-available from, e.g., Merck or may be obtained by distillation of benzyl chloride with potassium or sodium carbonate. Benzyl alcohol exhibits the following additional characterizing data: molecular weight 108,14, D. 1,043-1,049, nD 1,538-1,541 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 238; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 35).

4) Triethyl citrate

It is obtained esterifying citric acid and ethanol. Triethyl citrate is commercially-available, e.g., under the trade names Citroflex® 2, or in a pharmaceutical grade under the name TEC-PG/N from, e.g., Morflex Inc. Particularly suitable is triethyl citrate which has molecular weight of 276,3, a specific gravity of 1,135-1,139, a refractive index of 1,439-1,441, a viscosity (25°) of 35,2 mPa s, assay (anhydrous basis) 99,0-100,5%, water max. 0,25% (H. Fiedler, *loc. cit.*, Vol. 1, p. 371; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, p. 540).

Other suitable hydrophilic compounds include transcitol ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$); glycofural (also known as tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether); 1,2-propylene glycol, dimethylisosorbide, e.g., Arlasolve from Uniqema; polyethylene glycol, such as 200, 300, 400, 600, etc.; triethylenglycol; ethylacetate; and ethyllactate.

An example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, corn oil, mono-, di-, triglycerides, propyleneglycol 1,2 and ethanol.

An example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, corn oil, mono-, di-, triglycerides and propyleneglycol 1,2.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, corn oil, mono-, di and triglycerides, polyethylene glycol 400 and ethanol.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, corn oil, mono-, di and triglycerides and polyethylene glycol 400.

50

Another example of the self-micro-emulsifying media includes vitamin E TPGS, dimethyl isosorbide, triethylcitrate and ethanol.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes vitamin E TPGS, dimethyl isosorbide and triethylcitrate.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, C₈/C₁₀-mono-/diglycerides, triethylcitrate and ethanol.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, C₈/C₁₀-mono-/diglycerides and triethylcitrate.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, lineoyl macrogol-6 glycerides, propyleneglycol and ethanol.

Another example of the self-micro-emulsifying media includes hydrogenated polyoxyl castor oil, lineoyl macrogol-6 glycerides and propyleneglycol.

IV. Sedimentation Inhibitor

The microparticle compositions of the present invention may further comprise a sedimentation inhibitor which significantly enhances the viscosity. Examples of the sedimentation inhibitor are oleogel formers which include, but are not limited to, precipitated or colloidal silica (e.g., Aerosil 200® or 300®), Bentonit, zinc/aluminium stearate and certain copolymers, such as ethylene/propylene/styrene copolymer, butylene/ethylene/styrene copolymer (e.g., Versagel® MP), hydrogenated styrene/isoprene copolymer and hydrogenated styrene/butadiene copolymer).

Another example of the sedimentation inhibitors are waxes and solid excipients, e.g., surfactants, lipophilic or hydrophilic excipients, e.g., polyethylene glycol of higher molecular weight (2,000, 4,000, ...) or alkylene polyol ethers or esters, e.g., Gelucire 44/14.

The sedimentation inhibitor can be either added during milling or after the milling procedure.

V. Pharmaceutical Compositions and Methods of Treatment

The pharmaceutical compositions of the present invention comprising the microparticle compositions of the present invention can be administered as oral suspensions

in multidose or single dose containers or filled in hard or soft gelatin capsules. The microparticles of the present invention may also be absorbed on a carrier and compressed into hard tablets. Examples of suitable carriers are precipitated and colloidal silicas (e.g., Zeopharm 80[®], 600[®] or 5170[®] from Huber Corp., Aerosil 200[®] or 300[®], Aeroperl 300[®] from Degussa), as well as sugar spheres or cellulose derivative spheres (e.g., Celphere[®] from Asahi-Kasei or Cellets[®] from Syntapharm).

Certain embodiments of the pharmaceutical compositions of the present invention include additives, e.g., antioxidants, antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers, preservatives, flavors, sweeteners and other components, such as those described in H. Fiedler, *loc. cit.*

Preferred antioxidants include ascorbyl palmitate, butyl hydroxy anisole (BHA), butyl hydroxy toluene (BHT), alpha-tocopherol.

Preferred stabilizers include an organic acid, e.g., citric acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, ascorbic acid and phosphoric acid.

The dose of the active agent in the compositions of the invention is of the same order as, or up to half, that used in known compositions containing the active agent. The compositions of the invention show activity at concentrations from about 0.1 mg to about 40 mg/day of active agent, preferably from about 0.1 mg to about 20 mg/day, e.g., most preferably from about 0.1 to about 5 mg/day of active agent.

A typical dose for the active agent is from 0.1-5 mg/day for treating proliferative diseases or diseases that are associated with or triggered by persistent angiogenesis.

A proliferative disease is mainly driven by tumor(s) disease (or cancer) (and/or any metastases). The inventive compositions are particularly useful for treating a tumor which is a breast cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, including esophageal, gastric, small bowel, large bowel and colorectal cancer, glioma, sarcoma, such as those involving bone, cartilage, soft tissue, muscle, blood and lymph vessels, ovarian cancer, myeloma, female cervical cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, mesothelioma, renal cancer, ureter, bladder and urethral cancers, prostate cancer, skin cancers and melanoma. In particular, the inventive compositions are particularly useful for treating:

- (i) a breast tumor; a lung tumor, e.g., non-small cell and small cell lung cancer; a gastrointestinal tumor, e.g., a colorectal tumor; or a genitourinary tumor, e.g., a prostate tumor;
- (ii) a proliferative disease that is refractory to the treatment with other chemotherapeutics; or
- (iii) a tumor that is refractory to treatment with other chemotherapeutics due to multidrug resistance. In a broader sense of the invention, a proliferative disease may furthermore be a hyperproliferative condition, such as a leukemia, lymphoma and multiple myeloma.

These additives or ingredients may comprise about 0.05-5% by weight of the total weight of the composition. Antioxidants, antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers or preservatives typically provide up to about 0.05-2% by weight based on the total weight of the composition. Sweetening or flavouring agents typically provide up to about 0.5% or 1% by weight based on the total weight of the composition.

The microparticle compositions of the present invention can be prepared by milling techniques including, but not limited to, wet-milling including wet ball milling, high pressure homogenization, microfluidization or precipitation techniques.

Below are examples of specific embodiments for carrying out the present invention. The examples are offered for illustrative purposes only, and are not intended to limit the scope of the present invention in any way.

Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers used (e.g., amounts, temperatures, etc.), but some experimental error and deviation should, of course, be allowed for.

Example 1 Microparticle Compositions

The wet co-milling was performed in a ball mill using glass beads (3 mm in Ø). Seven (7) hours milling time at 3,200 rpm were employed. Alternatively, the microsuspensions can be prepared using other mills and/or milling conditions (rotation speed, concentration of ingredients, time, beads – material and size).

Table 1: Illustration of Microparticle Compositions of the Present Invention

Trial	Drug load	Vehicle, %	Surface Stabilizer, %
1	2%	Corn oil, 98%	
2	2%	Corn oil, 92%	HPMC 3 cps, 6%
3	2%	Corn oil, 96%	Colloidal silica, 2%
4	2%	Corn oil, 90%	HPMC 3 cps, 6% Pluronic F68®, 2%
5	2%	Corn oil, 94%	Colloidal silica, 2% Pluronic F68®, 2%
6	2%	Corn oil, 92%	Povidone K30, 6%
7	2%	Corn oil, 90%	Povidone K30, 6% SDS, 2%
8	2%	Self-micro-emulsifying system 1*, 98%	
9	2%	Self-micro-emulsifying system 1*, 92%	HPMC 3 cps, 6%
10	2%	Corn oil, 87% + 3% Aerosil 200 (thickener)	HPMC 3 cps, 6% Pluronic F68®, 2%
11	4%	Self-micro-emulsifying system 1*, 93% + 3% Aerosil 200 (thickener)	
12	4%	Corn oil, 88%	HPMC 3 cps, 6% Pluronic F68®, 2%
13	4%	Self-micro-emulsifying system 2*, 96%	
14	4%	Self-micro-emulsifying system 1*, 96%	

* Composition (w/w, %):

Self-micro-emulsifying system 1: 36% corn oil mono-, di- and triglycerides, 45% polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), 9% propylene glycol, 10% ethanol abs.

Self-micro-emulsifying system 2: 40% corn oil mono-, di- and triglycerides, 49% polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), 10% propylene glycol.

The particle size distribution of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin after milling was measured using either laser light scattering or light microscope. The results are given in Table 2.

Table 2: Particle Size Distribution after Milling

Trial	x 10 (μm)	x 50 (μm)	x 90 (μm)
1	0.5	1.2	3.0
2	0.5	1.3	3.2
3	0.4	1.1	2.9
4	2.4	12.2	51.5
5	0.4	1.3	4.4
6	4.1	13.8	25.8
7	3.7	13.5	26.6
8*		Very fine particles, <1 – approx. 3 μm	
9*		Very fine particles, <1 – approx. 3 μm , few irregular shaped particles, $\varnothing$ up to 120 μm **	
10	4.9	14.3	68.2
11	0.6	1.5	4.4
12	1.8	11.9	85.3
13	0.6	1.4	3.2
14	0.8	2.4	5.0

* Particle size distribution determined by light microscopy.

** The larger irregular shaped particles could be identified as excipient particles, while the small particles are drug substance particles.

Example 2 Dissolution Rate/Bioavailability

The results from the technical trials and from the *in vivo* dog study clearly demonstrated:

- 1) Increased bioavailability as compared to powder mixtures of crystalline 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin.
- 2) Smaller doses of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin required to obtain the same bioavailability as compared to conventional forms of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin.
- 3) Good redispersibility of the microparticles of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin present in the compositions following oral administration.
- 4) increased rate of dissolution as compared to conventional crystalline forms of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin.

5) Improved performance characteristics for oral administration, such as higher dose loading and thus lower formulation volumes, i.e., smaller capsules.

Figure 1 of the present invention describes the *in vitro* dissolution rate profiles (USP2, 1,000 mL, 0.3% SDS, 50 rpm, 37°C). It can be seen that all microparticle formulations show improved dissolution and resuspendability behavior compared to the crystalline drug substance. Especially significant increase in dissolution rate was observed for Trials 4 and 5 containing corn oil and Pluronic F68® as surface stabilizer and Trials 8, 9, 11 and 13 using self-microemulsifying vehicles as milling media.

The bioavailability of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin is compared as it is determinable after administration of unmilled drug substance in a dry powder formulation (hard capsule) and of a composition according to the present invention.

Administered form: 0.5 mg 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin per capsule and dog.

The composition according to the present invention corresponds to Trials 4 and 8 in Example 1.

Six (6) dogs completed the study. Each of the dogs received all three formulations. Blood samples for the determination of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin in plasma were taken before dosing, and then 10 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1 hour, 1.5 hours, 2 hours, 2.5 hours, 3 hours, 4 hours, 6 hours, 10 hours and 24 hours after drug intake. The individual concentrations of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin in heparinized plasma were determined for each sample by a liquid chromatography/tandem mass spectroscopy in positive electrospray ionization mode (positive ESI-LC/MS-MS). Heparinized plasma samples were prepared for analysis by liquid-liquid extraction and evaporation of the supernatant to dryness before reconstitution in the injection medium. The limit of quantification was 0.1 ng/mL.

Figures 2 and 3 of the present invention describes the *in vivo* dog bioavailability (0.5 mg 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin/dog, beagle dogs, 6 dogs). A significant increase in bioavailability was observed for the two microparticle formulations (Figure 2) compared to the one observed for a dry mixture containing crystalline compound A (Figure 3). The microparticle suspension compositions tested correspond to Trials 4 and 8 in Table 1.

Example 3 Scale-Up

To demonstrate the scale-up ability of the wet co-milling process, a 2 L batch was processed in a ball mill using glass beads (1 mm in Ø). In continuous mode, processing time was 72 hours/batch while the suspension remained 7 hours in the milling chamber at 3,200 rpm. Alternatively, the microparticle formulation can be prepared using other mills and/or milling conditions (rotation speed, concentration of ingredients, time, beads – material and size).

Table 3: Illustration of Microparticle Compositions During Scale-Up

Trial	Drug load	Vehicle, %	Corresponding Small Scale Trial
15	4%	Self-micro-emulsifying system 1*, 96%	14
16	2%	Self-micro-emulsifying system 1*, 98%	8
17	2%	Self-micro-emulsifying system 2*, 98%	13 (with 4% drug load)

* Composition (w/w, %):

Self-micro-emulsifying system 1: 36% corn oil mono-, di- and triglycerides, 45% polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), 9% propylene glycol, 10% ethanol abs.

Self-micro-emulsifying system 2: 40% corn oil mono-, di- and triglycerides, 49% polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), 10% propylene glycol.

The particle size distribution of the compound after milling was measured using either laser light scattering. The results are given in Table 4. Particle size of small scale and 2l scale batches were in the same range.

Table 4: Particle Size Distribution after Milling

Trial	x 10 (µm)	x 50 (µm)	x 90 (µm)
15	0.8	1.9	4.3
16	0.7	1.9	4.6
17	0.6	2.3	3.5

Figure 4 of the present invention describes the *in vitro* dissolution rate profiles (USP2, 1,000 mL, 0.3% SDS, 50rpm, 37°C) of the scale-up trial batches 15 compared to the small scale batch 14. Dissolution rate profiles were comparable.

Example 4 Final Dosage Form

Microparticle formulation 16 and 17 were diluted with the self-micro emulsifying system used also to prepare the milled product. In some cases Aerosil 200 was added. The resulting diluted microparticle formulation were either filled in soft gelatin capsules (18, 19) or in hard gelatin capsules (20, 21). The composition of these dosage forms is summarized in Table 5.

Table 5: Composition of Exemplary Final Dosage Forms

Example	18	19	20	21
Microsuspension	1% of example 16	1% of example 16	1% of example 17	1% of example 17
Self-micro-emulsifying system 1*	9%			
Self-micro-emulsifying system 1* with 3% Aerosil 200		9%		
Self-micro-emulsifying system 2*			9%	
Self-micro-emulsifying system 2* with 3% Aerosil 200				9%
Total fill suspension	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Hard gelatin capsule (size 1)			250 mg of diluted microparticle formulation/hard gelatin capsule	
Soft gelatin capsules	250 mg of diluted microparticle formulation/soft gelatin capsule			

* Composition (w/w, %):

Self-micro-emulsifying system 1: 36% corn oil mono-, di- and triglycerides, 45% polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), 9% propylene glycol, 10% ethanol abs.

Self-micro-emulsifying system 2: 40% corn oil mono-, di- and triglycerides, 49% polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), 10% propylene glycol.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin in a vehicle and optionally at least one surface stabilizer.
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the vehicle is selected from an oily vehicle, a hydrophilic non-aqueous vehicle or a self micro-emulsifying vehicle.
- ✓ 3. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the microparticles are up to about 15 microns.
- ✓ 4. The pharmaceutical composition according to Claim 3, wherein the microparticles are about 1 micron to about 5 microns.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the at least one surface stabilizer is selected from hydroxymethyl propyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, Pluronic F68®, sodium dodecyl sulphate or colloidal silica.
6. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the oily vehicle is selected from one or more corn oil, sesame oil, olive oil, paraffin oil, soy bean oil, cottonseed oil, long chain, medium and short chain mono-, di-, triglycerides and other suitable lipophilic components.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the hydrophilic non-aqueous vehicle comprises of one or more of the following excipients polyethylene glycol glyceryl C₆-C₁₀-fatty acid esters, *N*-alkylpyrrolidone, benzyl alcohol or triethyl citrate.
8. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises of one or more lipophilic component, one or more surfactants, and optionally one or more hydrophilic components.
9. The pharmaceutical composition according to Claim 8, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises corn oil mono-, di- and triglycerides, polyethylene glycol Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol and optionally ethanol.

10. The pharmaceutical composition according to Claim 1, further comprising a sedimentation inhibitor.
11. The pharmaceutical composition according to Claim 9, wherein the sedimentation inhibitor is colloidal silica.
12. A microparticle of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin.
- ✓ 13. The microparticle according to Claim 12, which is up to about 15 microns in diameter.
- ✓ 14. The microparticle according to Claim 13 which is about 1 micron to about 5 microns.
15. The microparticle according to Claim 12, produced by milling, high pressure homogenization or precipitation techniques.
16. A method of treating a proliferative disease in a patient in need of such treatment comprising administering the pharmaceutical composition according to Claim 1.
17. The method according to Claim 16, wherein the proliferative disease is breast cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, large bowel and colorectal cancer, glioma, sarcoma, ovarian cancer, myeloma, cervical cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, mesothelioma, renal cancer, prostate cancer, cancer of the uterus, bladder and urethral, skin cancer and melanoma.

60

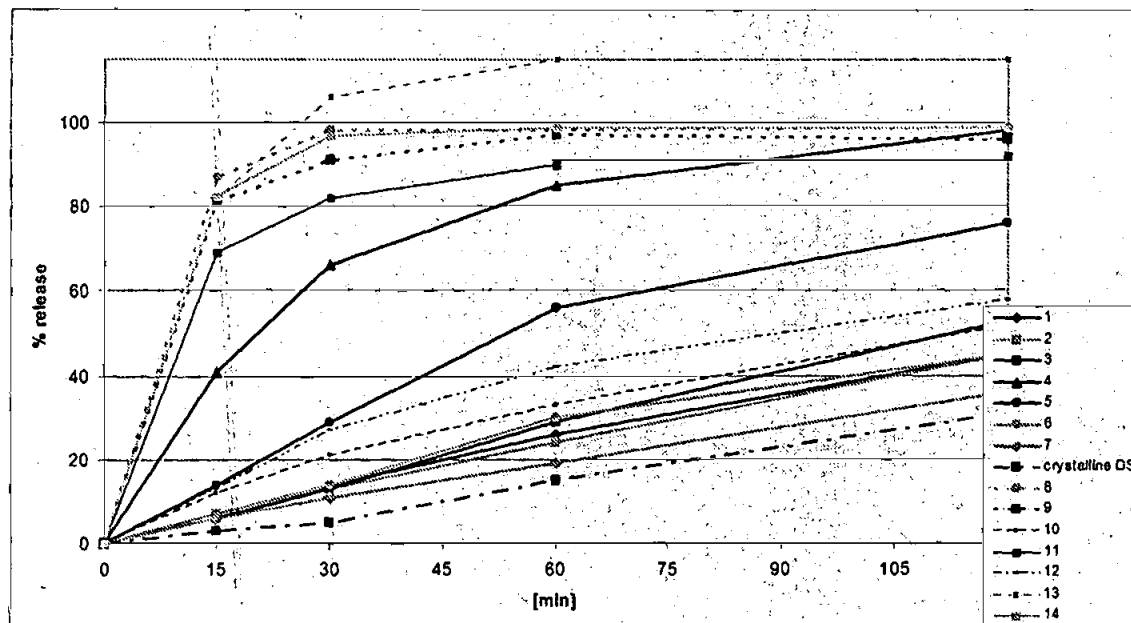
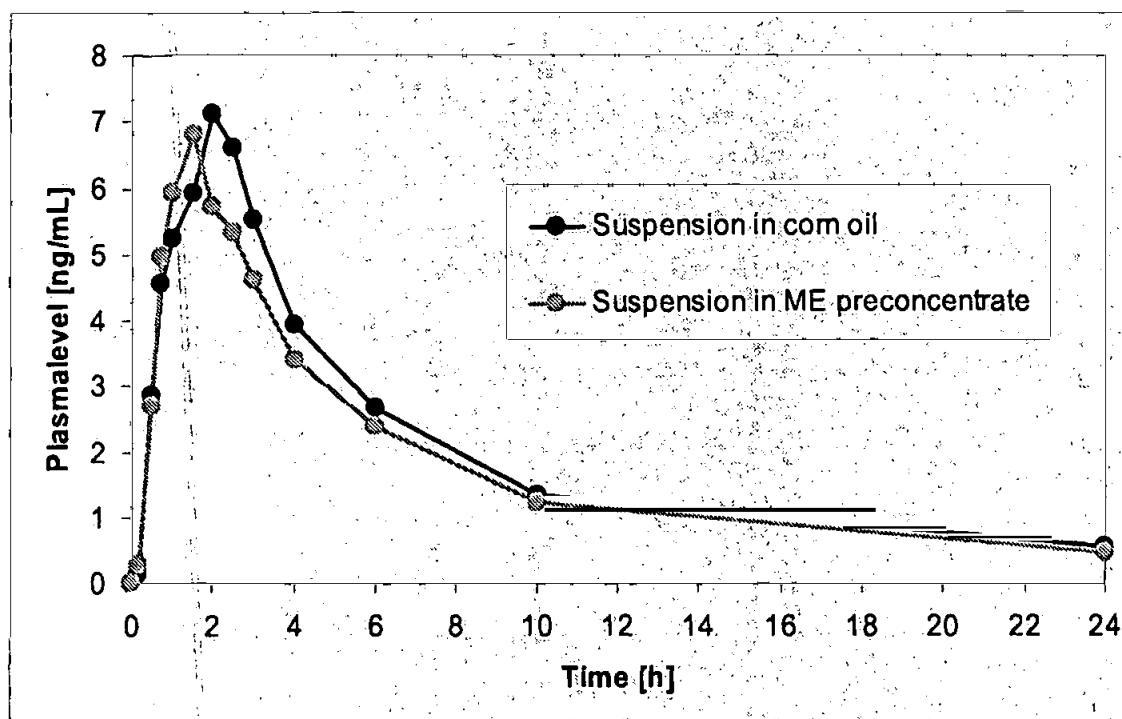
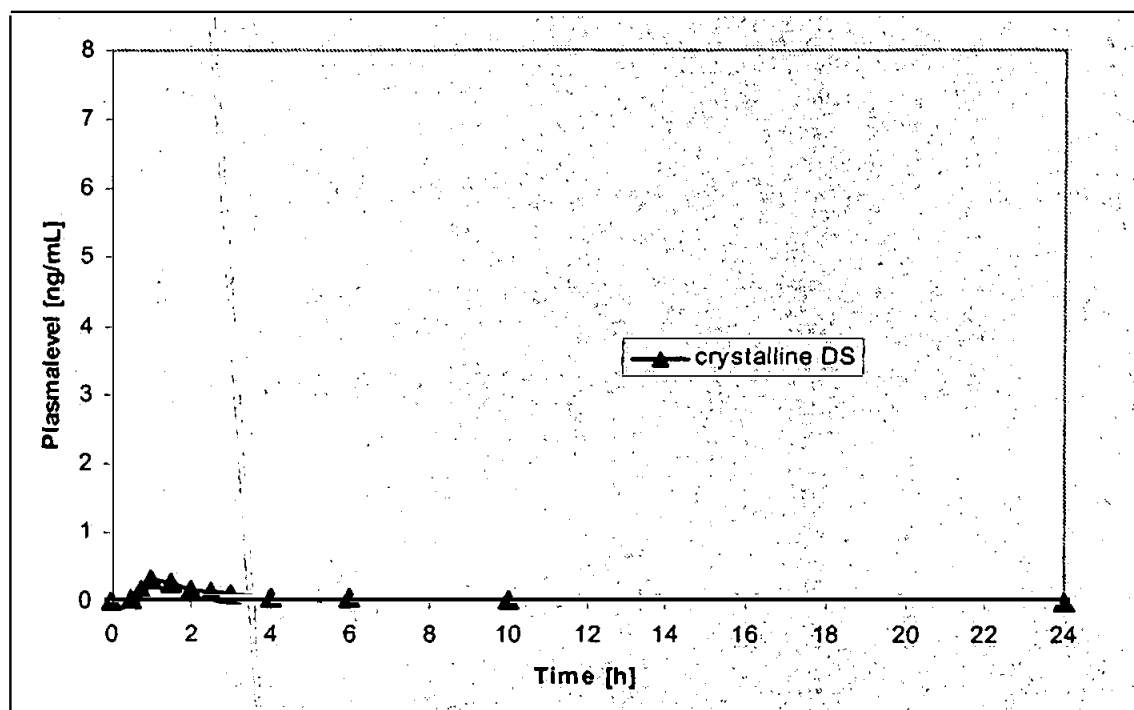
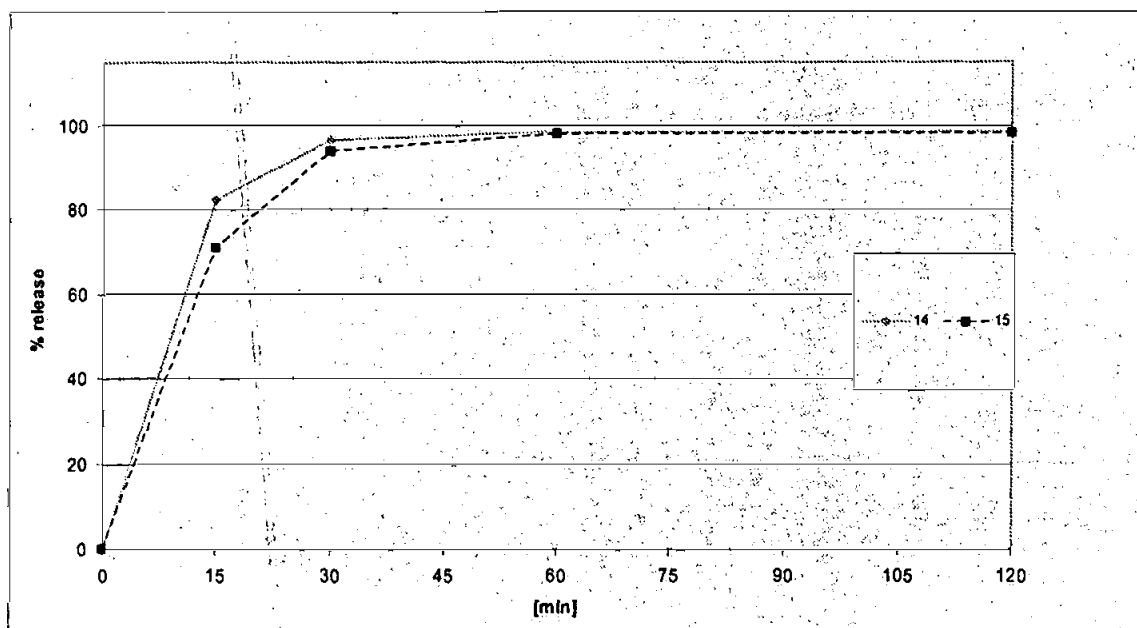


Figure 1

**Figure 2**

**Figure 3**

**Figure 4**

TCP**OMPI****ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL****Oficina Internacional****SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO
DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
(TCP)**

(43) Fecha de Publicación Internacional:
15 de febrero de 2007 (15.02.2007)

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2007/017514 A1

(51) Clasificación de Patentes Internacional⁷:
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2006/065160

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de agosto de 2006 (08.08.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
607/07,139 10 de agosto de 2005 (10.08.2005) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados, excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): OTTINGER, Isabel [DE/DE]; Maria-föhrenbach-str. 7, D-79111 Freiburg (DE). KALB, Oskar [DE/DE]; Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach (DE). STEBLER, Walter [CH/CH]; Benzburweg 2, CH-4410 Liestal (CH). TAILLARDAT, Agnes [CH/CH]; Allmendstrasse 14b, CH-4206 Seewen So (CH). WIRTH, Wolfgang [DE/CH]; Blauenrainstrasse 3b, CH-4422 Arisdorf (CH).

(74) Agente: GRAFF, Alan; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): 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, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(82) Estados designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (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).

Declaración bajo la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y ser otorgado una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

Con reporte de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras u otras abreviaturas, favor de consultar "Las Observaciones de Guías de Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES EN MICROPARTICULAS DEL INHIBIDOR DE TOPOISOMERASA I 7-TER-BUTOXIIMINOMETILCAMPTOTECINA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en micropartículas, en donde el agente activo es un inhibidor de topoisomerasa I, en particular 7-t-butoxiiminometilcamptotecina, que es útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

**COMPOSICIONES EN MICROPARTICULAS DEL INHIBIDOR DE
TOPOISOMERASA I 7-TER-BUTOXIIMINOMETILCAMPTOTECINA**

La presente invención se refiere a composiciones en micropartículas, en donde el ingrediente activo es un inhibidor de topoisomerasa I, y a composiciones farmacéuticas que comprenden las composiciones en micropartículas que son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los derivados de camptotecina son una clase de compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,242,457. Los derivados de camptotecina, tales como los que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,242,457, presentan dificultades altamente específicas en relación con su administración en general, y con las composiciones galénicas en particular, incluyendo en particular los problemas de biodisponibilidad del fármaco, debido a que estos derivados tienen una solubilidad muy pobre.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De conformidad con la presente invención, ahora se ha encontrado de una manera sorprendente, que las composiciones farmacéuticas en micropartículas estables con 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes. Se ha encontrado que estas composiciones novedosas resuelven o reducen

sustancialmente las dificultades encontradas anteriormente, es decir, la pobre biodisponibilidad observada para las formulaciones secas de las camptotecinas cristalinas, y la carga de fármaco limitada observada con las formulaciones de pre-concentrados en microemulsión. Por consiguiente, la invención puede lograr una terapia efectiva con niveles de dosificación tolerables de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, y puede permitir tener una estandarización y optimización más estrecha de los requerimientos de dosificación diarios para cada individuo. En consecuencia, se disminuye la ocurrencia de efectos secundarios indeseables potenciales, y se puede reducir el costo global de la terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra los perfiles del índice de disolución *in vitro*.

La Figura 2 ilustra la biodisponibilidad en perros *in vivo*.

La Figura 3 ilustra la biodisponibilidad en perros *in vivo*.

La Figura 4 ilustra los perfiles del índice de disolución *in vitro*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones en micropartículas, las cuales comprenden un inhibidor de topoisomerasa I, en particular 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, como el agente activo en un vehículo. La presente invención también se refiere a composiciones en micropartículas, las cuales comprenden un inhibidor de topoisomerasa I, en particular 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, como el agente activo, y opcionalmente cuando menos un estabilizante superficial en un vehículo. El vehículo se

selecciona a partir de un vehículo oleoso, un vehículo no acuoso hidrofílico, o un vehículo auto-micro-emulsionante. En una modalidad, el vehículo auto-micro-emulsionante comprende además excipientes. Las composiciones en micropartículas pueden comprender adicionalmente un inhibidor de sedimentación, y también comprenden además excipientes.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden a las composiciones en micropartículas de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como cualesquiera excipientes deseados.

Las formas de dosis unitaria de la presente invención son, por ejemplo, cápsulas, tabletas recubiertas y no recubiertas, ampollitas, frascos, o botellas. Los ejemplos son cápsulas que contienen de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 5 miligramos de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina.

La presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que sufra de un trastorno que pueda ser tratado con 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

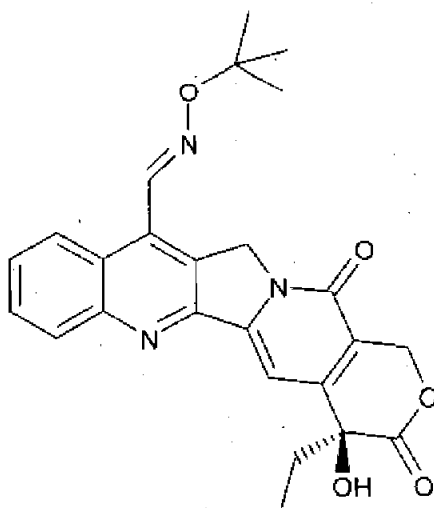
Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" de una formulación en micropartículas, como se proporcionan en la presente, se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de la formulación en micropartículas para proporcionar la respuesta deseada y el efecto terapéutico correspondiente, en una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento del sujeto, como se define más adelante. Como se

señalará más adelante, la cantidad exacta requerida puede variar de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, de la edad, y de la condición general del sujeto, de la severidad de la condición que se esté tratando, y del modo de administración. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto ordinario en la materia, empleando experimentación de rutina.

La frase "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" significa un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con la formulación en micropartículas sin provocar ningún efecto biológico indeseable o sin interaccionar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en donde esté contenido.

I. Agente Activo.

"Agente activo", como se utiliza en la presente, significa la 7-terbutoxiiminómetilcamptotecina, que tiene la siguiente estructura, conocida como el Compuesto A:



Compuesto A

El agente activo preferido puede estar en una forma libre o en una

forma de sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de sus posibles enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas relacionadas, polimorfos, amorfos, formas parcialmente amorfas, solvatos, sus metabolitos activos, y pro-fármacos.

5 De acuerdo con la presente invención, el agente activo puede estar presente en una cantidad en peso de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento en peso de la composición de la invención. El agente activo de preferencia está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 10 por ciento, más preferiblemente en una
10 cantidad de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

El término "micropartícula", como se utiliza en la presente, se refiere a una partícula del ingrediente activo que es de hasta aproximadamente 15 micras de diámetro, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 micras a
15 aproximadamente 5 micras de diámetro, y de una manera muy preferible de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 3 micras de diámetro. El tamaño de la micropartícula se determina fácilmente mediante técnicas bien conocidas en la materia, por difracción de láser, y/o microscopía de electrones de exploración.

20 El término "micro-suspensión", como se utiliza en la presente, se refiere a las composiciones en micropartículas que comprenden un inhibidor de topoisomerasa I, en particular 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, como el agente activo, y opcionalmente cuando menos un estabilizante superficial en un vehículo. Las
25 composiciones en micropartículas pueden comprender además un inhibidor

70

de sedimentación, y también comprenden adicionalmente excipientes.

II. Estabilizante Superficial.

El estabilizante superficial mejora la estabilidad física de la suspensión, y mejora la dispersabilidad de las suspensiones en contacto con fluidos acuosos, por ejemplo gastrointestinales. El estabilizante superficial también ayuda a inhibir el crecimiento del cristal del agente activo en la micro-suspensión.

Los estabilizantes superficiales preferidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, polivinil-pirrolidona, copolímeros aleatorios de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo, lauril-sulfato de sodio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, sílices coloidales o precipitadas (por ejemplo, Aerosil® de Degussa, o Zeopharm® de Huber), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); o una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los derivados de celulosa incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Otros estabilizantes superficiales que se pueden emplear en la invención incluyen, pero no se limitan a, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Estos excipientes incluyen diferentes polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales, y surfactantes. Los estabilizantes superficiales también incluyen surfactantes no iónicos, catiónicos, iónicos, y zwitteriónicos.

Los ejemplos adicionales de los estabilizantes superficiales incluyen gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, goma de acacia,

colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetoestearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, alquil-éteres de polioxietileno (por ejemplo, ésteres de macrogol, tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, los Tweens® comercialmente disponibles, tales como, por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxs 3550® y 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, fosfatos, carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, poli-alcohol vinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superione, y triton), poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocida como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado a partir de la adición en secuencia de óxido de propileno y óxido de etileno a la etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N. J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200®, que es un sulfonato de poliéter de alquil-arilo (Rohm and Haas); Crodestas F-100®, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda, Inc.); p-isononil-fenoxi-poli-(glicidol), también conocido como Olin-10G® ó Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); y SA9OHCO, que es $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman

Kodak Co.); decanoil-N-metil-glucamida; n-decil &bgr; -D-glucopiranosido; n-decil &bgr; -D-maltopiranosido; n-dodecil &bgr; -D-glucopiranosido; n-dodecil &bgr; -D-maltosido; heptanoil-N-metil-glucamida; n-heptil-&bgr; -D-glucopiranosido; n-heptil &bgr; -D-tiogluconido; n-hexil &bgr; -D-glucopiranosido; nonanoil-N-metil-glucamida; n-nonil &bgr; -D-glucopiranosido; octanoil-N-metil-glucamida; n-octil- β -D-glucopiranosido; octil- β -D-tiogluconido; PEG-fosfolipido, PEG-colesterol, PEG-derivado de colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolimeros aleatorios de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo, y similares.

Los estabilizantes superficiales catiónicos de ejemplo se describen en Cross y Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation*, Marcel Dekker (1994); Rubingh, Editor, *Cationic Surfactants: Physical Chemistry*, Marcel Dekker (1991); y Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, Marcel Dekker (1990).

La mayoría de estos estabilizantes superficiales son excipientes farmacéuticos conocidos, y se describen con detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain [The Pharmaceutical Press (2000)], específicamente incorporado como referencia. Los estabilizantes superficiales están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en este campo.

De conformidad con la presente invención, el estabilizante superficial está presente en una cantidad en peso de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento en peso de la

composición de la invención. El estabilizante superficial de preferencia está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición.

5 III. Vehículo.

Los vehículos de la presente invención pueden ser un vehículo oleoso; un vehículo no acuoso hidrofílico; o un vehículo auto-micro-emulsionante.

De conformidad con la presente invención, el vehículo está presente
10 en una cantidad en peso de aproximadamente el 70 por ciento a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición de la invención. El vehículo está de preferencia presente en una cantidad de aproximadamente el 80 por ciento a aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición, más preferiblemente en una cantidad de
15 aproximadamente el 90 al 98 por ciento.

A. Vehículos Oleosos

Los vehículos oleosos de la presente invención incluyen, solos o en combinación, aceite de maíz, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de
20 parafina, aceite de semilla de soya, aceite de semilla de algodón, mono-, di-, tri-glicéridos de cadena larga, de cadena mediana, y de cadena corta, y otros componentes lipofílicos adecuados. Los componentes lipofílicos adecuados incluyen:

- 1) **Mono-ésteres de ácidos grasos de 6 a 14 átomos de carbono de glicerilo.**
- 25

Éstos se obtienen mediante la esterificación de glicerol con aceite vegetal, seguida por destilación molecular. Los mono-glicéridos adecuados para utilizarse en las composiciones de la invención incluyen los mono-glicéridos tanto simétricos (es decir, β -mono-glicéridos), como asimétricos (α -mono-glicéridos). También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso está compuesto primordialmente de un solo ácido graso), como glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso está compuesto de diferentes ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 14 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los mono-glicéridos del ácido caprílico o láurico que están comercialmente disponibles, por ejemplo bajo los nombres comerciales Imwitor® 308 ó Imwitor® 312, respectivamente, de, por ejemplo, Sasol. Por ejemplo, Imwitor® 308 comprende cuando menos el 80 por ciento de mono-glicéridos, y exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: glicerol libre máximo del 6 por ciento, valor de ácido máximo de 3, valor de saponificación de 245 a 265, valor de yodo máximo de 1, contenido de agua máximo del 1 por ciento. Típicamente, comprende el 1 por ciento de glicerol libre, el 90 por ciento de mono-glicéridos, el 7 por ciento de di-glicéridos, el 1 por ciento de tri-glicéridos (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 798). Un ejemplo adicional es Capmul MCM C8 de Abitec Corporation.

2) Mezclas de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono.

Éstas incluyen tanto los mono- y di-glicéridos simétricos (es decir, β -mono-glicéridos y α, α' -di-glicéridos), como asimétricos (es decir, α -mono-glicéridos y α, β -di-glicéridos), y los derivados acetilados de los mismos. También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso está compuesto primordialmente de un solo ácido graso), como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso está compuesto de diferentes ácidos grasos), y cualesquiera derivados de los mismos con ácido láctico o cítrico. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono. Son particularmente adecuados los mono- y di-glicéridos de ácido caprílico y cáprico mixtos, como están comercialmente disponibles, por ejemplo bajo el nombre comercial Imwitor® 742 ó Imwitor 928 de, por ejemplo, Sasol. Por ejemplo, Imwitor® 742 comprende cuando menos el 45 por ciento de mono-glicéridos, y exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: glicerol libre máximo del 2 por ciento, valor de ácido máximo de 2, valor de saponificación de 250 a 280, valor de yodo máximo de 1, agua máximo el 2 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, volumen 1, página 798). Otras mezclas adecuadas comprenden mono-/di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico en glicerol, como se conocen y están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo el nombre comercial Capmul® MCM de, por ejemplo, Abitec Corporation. Capmul® MCM exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 2.5, α -mono (como el oleato) mínimo del 80 por ciento, glicerol libre máximo del 2.5 por ciento, valor de yodo máximo de 1, distribución de

longitud de cadena: ácido caproico (C6) máximo 3 por ciento, ácido caprílico (C8) mínimo 75 por ciento, ácido cáprico (C10) mínimo 10 por ciento, ácido láurico (C12) máximo 1.5 por ciento, humedad (mediante Karl Fisher) máximo del 0.5 por ciento (información del fabricante). Los
5 ejemplos adecuados de los mono-/di-glicéridos con derivación adicional con ácido láctico o cítrico, son aquéllos comercializados bajo los nombres de marca Imwitor 375, 377, ó 380 por Sasol. Adicionalmente, el constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 16 a 18
10 átomos de carbono. Un ejemplo adecuado es Tegin® O (oleato de glicerilo), que exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: contenido de mono-glicérido del 55 al 65 por ciento, valor de peróxido máximo de 10, contenido de agua máximo del 1 por ciento, valor de ácido máximo de 2, valor de yodo de 70-76, valor de saponificación de 158-175,
15 glicerol libre máximo del 2 por ciento (información del fabricante).

3) Di-ésteres de ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono de glicerilo.

Estos incluyen los di-glicéridos simétricos (es decir, α,α^1 -di-glicéridos) y asimétricos (es decir, α,β -di-glicéridos), y derivados acetilados de los mismos. También incluyen tanto los glicéridos uniformes
20 (en donde el constituyente de ácido graso se compone primordialmente de un solo ácido graso), como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el constituyente de ácido graso se compone de diferentes ácidos grasos), y cualesquiera derivados acetilados de los mismos. El constituyente de ácido
25 graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que

tengan una longitud de cadena de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo de 6 a 16 átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 8 átomos de carbono. Es particularmente adecuado el diglicérido caprílico, que está comercialmente disponible, por ejemplo bajo el nombre comercial Sunfat® GDC-S, por ejemplo de Taiyo Kagaku Co., Ltd. El Sunfat® GDC-S tiene un valor de ácido de aproximadamente 0.3, un contenido de di-glicérido de aproximadamente el 78.8 por ciento, y un contenido de mono-éster de aproximadamente 8.9.

4) Tri-glicérido de ácido graso de cadena mediana.

Estos incluyen los tri-glicéridos de ácidos graso saturados que tienen de 6 a 12, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono. Los tri-glicéridos de ácidos grasos de cadena mediana adecuados son aquéllos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee® M 5 F, Miglyol® 810, Miglyol® 812, Miglyol® 818, Mazol®, Sefsol® 860, Sefsol® 870; siendo el más preferido el Miglyol® 812. El Miglyol® 812 es un aceite de coco fraccionado que comprende tri-glicéridos de ácido caprílico-cáprico, y que tiene un peso molecular de aproximadamente 520 Daltones. Composición de ácido graso = C₈ máximo aproximadamente el 3 por ciento, C₉ de aproximadamente el 50 al 65 por ciento, C₁₀ de aproximadamente el 30 al 45 por ciento, C₁₂ máximo del 5 por ciento; valor de ácido de aproximadamente 0.1; valor de saponificación de aproximadamente 330-345; valor de yodo máximo de 1. El Miglyol® 812 está disponible en Condea. El Neobee® M 5 F es un tri-glicérido de ácido caprílico-cáprico fraccionado disponible a partir del aceite de coco; valor de ácido máximo de 0.2; valor de saponificación de

aproximadamente 335-360; valor de yodo máximo de 0.5, contenido de agua máximo del 0.15 por ciento, D.20 de 0.930-0.960, n_D^{20} de 1,448-1,451 (información del fabricante). El Neobee® M 5 F está disponible en Stepan Europe. Un ejemplo adicional es el Miglyol 829 que contiene
5 adicionalmente ésteres con ácido succínico.

5) Mono-ésteres de ácidos grasos de 16 a 18 átomos de carbono de glicerilo.

Estos se obtienen mediante la esterificación de glicerol con aceite vegetal, seguida por destilación molecular. Los mono-glicéridos adecuados
10 para utilizarse en las composiciones de la invención incluyen los mono-glicéridos tanto simétricos (es decir, β -mono-glicéridos), como asimétricos (α -mono-glicéridos). También incluyen tanto los glicéridos uniformes (en donde el constituyente de ácido graso se compone primordialmente de un solo ácido graso), como los glicéridos mixtos (es decir, en donde el
15 constituyente de ácido graso se compone de diferentes ácidos grasos). El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 16 a 18 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen GMOrphyc por Eastman, el mono-glicérido destilado Rylo MG20 por Danisco Ingredientes,
20 o Monomuls 90-O18 por Henkel. Por ejemplo, el GMOrphic®-80 (mono-oleato de glicerilo) exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: contenido de mono-glicérido mínimo del 94 por ciento, contenido de $C_{18:1}$ mínimo del 75 por ciento, valor de peróxido máximo de 2.5, $C_{18:2} + C_{18:3}$ máximo del 15 por ciento, $C_{16:0} + C_{18:0} + C_{20:0}$ máximo del 10 por ciento, contenido de agua máximo del 2 por ciento, valor de
25

ácido máximo de 3, valor de yodo de 65-75, valor de saponificación de 155-165°C, glicerina libre máximo del 1 por ciento, número de hidroxilo de 300-330 (información del fabricante).

6) Mono-, di-, tri-glicéridos mixtos.

5 Estos incluyen los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos que están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Maisine® de Gattefossé. Estos son los productos de la transesterificación del aceite de maíz y el glicerol. Estos productos están comprendidos predominantemente de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácido linoleico y oleico, junto con
10 cantidades menores de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácido palmítico y esteárico (el aceite de maíz está por sí mismo comprendido de aproximadamente el 56 por ciento en peso de ácido linoleico, el 30 por ciento de ácido oleico, de aproximadamente el 10 por ciento de ácido palmítico, y de aproximadamente el 3 por ciento de ácido esteárico en sus
15 constituyentes). Las características físicas son: glicerol libre máximo del 20 por ciento, mono-glicéridos aproximadamente el 40 por ciento, di-glicéridos aproximadamente el 40 por ciento, tri-glicéridos aproximadamente el 10 por ciento, y contenido de ácido oleico libre de aproximadamente el 1 por ciento. Las características físicas adicionales
20 son: valor de ácido máximo de 2, valor de yodo de 85-105, valor de saponificación de 150-175, contenido de ácido mineral = 0. El contenido de ácido graso para el Maisine® es típicamente: ácido palmítico aproximadamente el 11 por ciento, ácido esteárico aproximadamente el 2.5 por ciento, ácido oleico aproximadamente el 29 por ciento, ácido linoleico
25 aproximadamente el 56 por ciento, y otros aproximadamente el 1.5 por

ciento (H. Fiedler, *loc. cit.* Volumen 2, páginas 958; información del fabricante).

Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de preferencia comprenden mezclas de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono ó de 12 a 20 átomos de carbono, en especial los mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos de 16 a 18 átomos de carbono mixtos. El componente de ácido graso de los mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos puede comprender residuos de ácidos grasos tanto saturados como insaturados. Sin embargo, de preferencia están predominantemente comprendidos de residuos de ácidos grasos insaturados, en particular de residuos de ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono. De una manera adecuada, los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden cuando menos el 60 por ciento, de preferencia cuando menos el 75 por ciento, más preferiblemente cuando menos el 85 por ciento en peso de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos insaturados de 18 átomos de carbono (por ejemplo, ácido linolénico, linoleico, y oleico). De una manera adecuada, los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos comprenden menos del 20 por ciento, por ejemplo aproximadamente el 15 por ciento ó el 10 por ciento en peso o menos, de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados (por ejemplo, ácido palmítico y esteárico). Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos de preferencia están predominantemente comprendidos de mono- y di-glicéridos; por ejemplo, los mono- y di-glicéridos comprenden cuando menos el 50 por ciento, más preferiblemente cuando menos el 70 por ciento, basándose en el peso total de la fase o del componente lipofílico. De una manera más preferible, los mono- y di-glicéridos comprenden cuando menos el 75 por

ciento (por ejemplo, aproximadamente el 80 por ciento ó el 85 por ciento en peso) del componente lipofílico. De preferencia, los mono-glicéridos comprenden de aproximadamente el 25 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera muy preferible, está presente de aproximadamente el 30 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento (por ejemplo, del 35 al 40 por ciento) de mono-glicéridos. De una forma preferible, los di-glicéridos comprenden de aproximadamente el 30 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, está presente de aproximadamente el 40 por ciento a aproximadamente el 55 por ciento (por ejemplo, del 48 al 50 por ciento) de di-glicéridos. Los tri-glicéridos comprenden adecuadamente cuando menos el 5 por ciento, pero menos de aproximadamente el 25 por ciento, basándose en el peso total del componente lipofílico, de los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos. De una manera más preferible, está presente de aproximadamente el 7.5 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente el 9 al 12 por ciento) de tri-glicéridos. Los mono-, di-, tri-glicéridos mixtos se pueden preparar mediante la mezcla de los mono-, di-, ó tri-glicéridos individuales en una proporción relativa apropiada. Sin embargo, de una manera conveniente, comprenden a los productos de transesterificación de los aceites vegetales, por ejemplo aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de durazno, aceite de palmera; o de preferencia aceite de maíz, aceite de girasol, o aceite de azafrán; y de una manera muy preferible aceite de

maíz, con glicerol. Estos productos de transesterificación se obtienen en general como se describe en la Patente Británica Número GB 2,257,359, ó en la Publicación Internacional Número WO 94/09211. De preferencia, primero se remueve algo del glicerol para dar un "lote sustancialmente libre de glicerol" cuando se vayan a hacer cápsulas de gelatina blanda. Los productos de transesterificación purificados del aceite de maíz y glicerol, proporcionan mono-, di-, y tri-glicéridos mixtos particularmente adecuados, referidos posteriormente en la presente como "aceite refinado", y producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la memoria descriptiva de patente del Reino Unido Número GB 2,257,359, o en la Publicación de Patente Internacional Número WO 94/09211.

7) Mono-glicéridos acetilados (C18).

Éstos incluyen el Myvacet 9-45.

8) Mono-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol.

El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 12 átomos de carbono. Es particularmente adecuado el mono-éster de propilenglicol del ácido caprílico y láurico, como está comercialmente disponible, por ejemplo bajo los nombres comerciales Sefsol® 218, Capryol® 90, ó Lauroglycol® 90, en, por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd. ó en Gattefossé o el Capmul PG-8 de Abitec Corporation. Por ejemplo, el Lauroglycol® 90 exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 8, valor de saponificación de 200-220, valor de yodo máximo de 5, contenido de propilenglicol libre máximo del 5 por ciento, contenido de mono-éster

mínimo del 90 por ciento; el Sefsol® 218 exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 5, valor de hidroxilo de 220-280 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 906, información del fabricante).

5 **9) Mono- y di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol.**

Éstos incluyen Lauroglycol FCC y Capryol PGMC.

10) Di-ésteres de propilenglicol.

Los di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, tales como el di-caprilato de propilenglicol (que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Miglyol® 840 de, por ejemplo, Sasol; H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1008), o el Captex 200 de Abitec Corporation.

11) Mono-acetato de propilenglicol y di-acetato de propilenglicol.

12) Aceites vegetales etoxilados transesterificados.

15 Éstos incluyen los aceites vegetales etoxilados transesterificados, tales como aquéllos obtenidos mediante la reacción de diferentes aceites vegetales naturales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semilla de palmera, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de semilla de soya, aceite de girasol, aceite de azafrán, y
20 aceite de palmera, o mezclas de los mismos) con polietilenglicoles que tengan un peso molecular promedio de 200 a 800, en la presencia de un catalizador apropiado. Estos procedimientos se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,288,824. Se prefiere en particular el aceite de maíz etoxilado transesterificado.

25 Los aceites vegetales etoxilados transesterificados son conocidos y

están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrafil® (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 880). Los ejemplos son Labrafil® M 2125 CS (obtenido a partir del aceite de maíz, y que tiene un valor de ácido menor a aproximadamente 2, un valor de saponificación de 155-175, un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de 3-4, y un valor de yodo de 90-110), y Labrafil® M1944 CS (obtenido a partir del aceite de semilla de palmera, y que tiene un valor de ácido de aproximadamente 2, un valor de saponificación de 145-175, y un valor de yodo de 60-90). También se puede utilizar el Labrafil® M2130 CS (que es un producto de la transesterificación de un glicérido de 12 a 18 átomos de carbono y polietilenglicol, y que tiene un punto de fusión (p. f.) de aproximadamente 35°C a 40°C, un valor de ácido menor a aproximadamente 2, un valor de saponificación de 185-200, y un valor de yodo menor a aproximadamente 3). El aceite vegetal etoxilado transesterificado preferido es Labrafil® M 2125 CS, el cual se puede obtener, por ejemplo, en Gattefossé, Saint-Priest Cedex, Francia.

13) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán.

Éstos ésteres incluyen, por ejemplo, los mono-ésteres de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono de sorbitán, o los tri-ésteres de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono de sorbitán, que están comercialmente disponibles bajo la marca comercial Span® de, por ejemplo, Uniqema. Un producto especialmente preferido de esta clase es, por ejemplo, Span® 20 (monolaurato de sorbitán), o Span® 80 (mono-oleato de sorbitán) (Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1430; Handbook of

Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 473).

14) Compuestos esterificados de ácidos grasos y alcoholes primarios.

Éstos incluyen los compuestos esterificados de ácido graso que tiene de 8 a 20 átomos de carbono, y alcohol primario que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, por ejemplo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo, oleato de etilo, miristato de etilo, etc., siendo particularmente preferible un compuesto esterificado de ácido linoleico y etanol, y también miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

15) Tri-acetato de glicerol o (1,2,3)-triacetina.

Este se obtiene mediante la esterificación de glicerina con anhídrido acético. El tri-acetato de glicerol está comercialmente disponible, por ejemplo, como Priacetin® 1580 de Uniqema International, o como Eastman^{MR} Triacetin de Eastman, o de Courtaulds Chemicals Ltd. El tri-acetato de glicerol exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 218.03, $D_{20}^{20,3}$ de 1, 159-1, 163, n_D^{20} de 1, 430-1, 434, contenido de agua máximo del 0.2 por ciento, viscosidad (a 25°C) de 17.4 mPa s, valor de ácido máximo de 0.1, valor de saponificación de aproximadamente 766-774, contenido de triacetina mínimo del 97 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1580; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 534, información del fabricante).

16) Trietil-citrato de acetilo.

Este se obtiene mediante la esterificación de ácido cítrico y etanol, seguida por acetilación con anhídrido acético, respectivamente. El trietil-

citrato de acetilo está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Citroflex® A-2 de, por ejemplo, Morflex Inc.

17) Tributil-citrato o tributil-citrato de acetilo.

18) Poli-ésteres de ácidos grasos de glicerol.

5 Éstos tienen, por ejemplo, de 2 a 10, por ejemplo 6 unidades de glicerol. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 18 átomos de carbono. Es particularmente adecuado, por ejemplo, el Plurol Oleique CC497 de Gattefossé, que tiene un valor de saponificación de 133-155, y un valor de saponificación de 196-244. Otros
10 poli-ésteres de ácidos grasos de glicerol incluyen el mono-oleato de diglicerilo (DGMO), y Hexaglyn-5-O, como se conoce y está comercialmente disponible, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co. Ltd.

19) PEG-éter de alcohol graso.

15 Esto incluye lauril-éter de polioxietileno(4) Brij 30^{MR}.

20) Alcoholes grasos y ácidos grasos.

Los ácidos grasos se pueden obtener mediante la hidrolización de diferentes grasas o aceites animales y vegetales, tales como aceite de olivo, seguida por separación de los ácidos líquidos. El constituyente de
20 ácido/alcohol graso puede incluir ácidos/alcoholes grasos tanto saturados como mono- ó di-insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono. Son particularmente adecuados, por ejemplo, ácido oleico, alcohol oleílico, ácido linoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caproico, tetradecanol, dodecanol, o decanol. El
25 alcohol oleílico está comercialmente disponible bajo la marca comercial

HD-Eutanol® V en, por ejemplo, Henkel KGaA. El alcohol oleílico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: valor de ácido máximo de 0.1, valor de hidroxilo de aproximadamente 210, valor de yodo de aproximadamente 95, valor de saponificación máximo de 1, D_{20}^{20} de aproximadamente 0.849, n_D^{20} de 1.462, peso molecular de 268, viscosidad (a 20°C) de aproximadamente 35 mPa s (información del fabricante). El ácido oleico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 282.47, D_{20}^{20} de 0.895, n_D^{20} de 1.45823, valor de ácido de 195-202, valor de yodo de 85-95, viscosidad (a 25°C) de 26 mPa s [H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1112; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición, Wade and Weller, Editores (1994), publicación conjunta de la American Pharmaceuticals Assoc. Washington, EUA y The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra, página 325].

21) Tocoferol y sus derivados, por ejemplo acetato.

Estos incluyen Coviox T-70, Copherol 1250, Copherol F-1300, Covitol 1360 y Covitol 1100.

22) Aceites farmacéuticamente aceptables.

De una manera alternativa, el componente lipofílico comprende, por ejemplo, un aceite farmacéuticamente aceptable, de preferencia con un componente insaturado, tal como un aceite vegetal.

23) Poliál-éteres o -ésteres de alquileo.

Estos incluyen los trioles de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono, en particular glicerol, éteres, o ésteres. Los triál-éteres o -ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono incluyen los éteres o ésteres mixtos, es decir, los componentes que incluyan otros ingredientes de éter o éster,

ad

por ejemplo los productos de la transesterificación de los triol-ésteres de alquileno de 3 a 5 átomos de carbono con otros mono-, di-, ó poli-oles. Los poliol-éteres o -ésteres de alquileno particularmente adecuados son los ésteres de ácidos grasos de alquileno de 3 a 5 átomos de carbono-
5 triol/poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol mixtos, en especial los ésteres de ácidos grasos de glicerol/polietilen- ó polipropilen-glicol mixtos.

Los poliol-éteres o ésteres de alquileno especialmente adecuados incluyen los productos que se pueden obtener mediante la
10 transesterificación de glicéridos, por ejemplo triglicéridos, con poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicoles, por ejemplo polietilenglicoles, y opcionalmente glicerol. Estos productos de transesterificación se obtienen en general mediante la alcoholisis de glicéridos, por ejemplo tri-glicéridos, en la presencia de un poli-(alquileno
15 de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, por ejemplo polietilenglicol, y opcionalmente glicerol (es decir, para efectuar la transesterificación a partir del glicérido hasta el componente de poli-alquilenglicol/glicerol, es decir, por medio de poli-alquilen-glicólisis/glicerólisis).

En general, esta reacción se efectúa mediante la reacción de los
20 componentes indicados (glicérido, poli-alquilenglicol, y opcionalmente glicerol) a temperatura elevada, bajo una atmósfera inerte, con agitación continua.

Los glicéridos preferidos son los tri-glicéridos de ácidos grasos, por ejemplo los tri-glicéridos de (ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono),
25 incluyendo los aceites naturales e hidrogenados, en particular los aceites

vegetales. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceites de olivo, de almendra, de cacahuete, de coco, de palmera, de semilla de soya, y de germen de trigo, y en particular, los aceites naturales o hidrogenados ricos en residuos de éster de (ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono). Los materiales de poli-alquilenglicol preferidos son los poli-etilenglicoles, en particular los poli-etilenglicoles que tienen un peso molecular de aproximadamente 500 a 4,000, por ejemplo de aproximadamente 1,000 a 2,000.

Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo adecuados incluyen las mezclas de triol-ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo mono-, di-, y tri-ésteres en una cantidad relativa variable, y mono- y di-ésteres de poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, junto con cantidades menores de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol libre y poli-(alquileo de 2 a 5 átomos de carbono)-glicol libre. Como se estipula anteriormente en la presente, la fracción de alquileo-triol preferida es glicerilo; las fracciones de poli-alquilenglicol preferidas incluyen poli-etilenglicol, en particular el que tiene un peso molecular de aproximadamente 500 a 4,000; y de preferencia las fracciones de ácidos grasos serán los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono, en particular los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono saturados.

Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados incluyen los productos de la transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado, y un poli-etilenglicol, y opcionalmente glicerol; o las composiciones que comprendan o que consistan en mono-, di-, y tri-

ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de glicerilo y mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de poli-etilenglicol (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades menores de glicerol libre y poli-etilenglicol libre).

5 Los aceites vegetales, poli-etilenglicoles, o fracciones de poli-etilenglicol, y fracciones de ácidos grasos preferidas en relación con las definiciones anteriores, son como se estipulan anteriormente en la presente.

10 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados, como se describen anteriormente para utilizarse en la presente invención, incluyen los que están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Gelucire® de, por ejemplo, Gattefossé, en particular los productos: a) Gelucire® 33/01, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 33°C a 37°C, y un valor de saponificación de
15 aproximadamente 230 a 255; b) Gelucire® 39/01, con un punto de fusión de aproximadamente 37.5°C a 41.5°C, y un valor de saponificación de aproximadamente 225 a 245; y c) Gelucire® 43/01, con un punto de fusión de aproximadamente 42°C a 46°C, un valor de saponificación de aproximadamente 220 a 240. Los productos a) a c) anteriores, tienen todos
20 un valor de ácido máximo de 3. Las composiciones de la invención pueden incluir mezclar de estos éteres o ésteres.

24) Hidrocarburos.

Estos incluyen, por ejemplo, escualeno, disponible, por ejemplo, en Nikko Chemicals Co., Ltd.

25) Ésteres de etilenglicol.

25

Estos incluyen Monthyle® (monoestearato de etilenglicol) disponible, por ejemplo, en Gattefossé.

26) Ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol y éteres de poli-alquilenglicol.

5 Estos incluyen, por ejemplo, dioleato, diestearato, monolaurato, poliglicol-éter, y monoestearato de pentaeritritilo, así como los ésteres de ácidos grasos de pentaeritritilo (Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, páginas 1158-1160, incorporado a la presente como referencia).

10 Algunos de éstos, por ejemplo (1-3, 5-6, 8-9, 12-13, 19), exhiben un comportamiento de tipo surfactante, y también se pueden denominar como co-surfactantes.

B. Vehículo No Acuoso Hidrofílico

15 Los vehículos no acuosos hidrofílicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes excipientes, solos o en combinación:

1) Gliceril-ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol.

20 El éster de ácido graso puede incluir los mono- y/o di- y/o tri-ésteres de ácidos grasos. Opcionalmente incluye ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono. Los poli-etilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 5 a 10 unidades $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo 7 unidades. Un éster de ácido graso particularmente adecuado es el gliceril-monococoato de poli-etilenglicol (7), que está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Cetiol® HE, por ejemplo en Henkel KGaA. El Cetiol® HE

25

tiene una D. (20°) de 1.05, un valor de ácido menor a 5, un valor de saponificación de aproximadamente 95, un valor de hidroxilo de aproximadamente 180, y un valor de yodo menor de 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 337), ó Lipestrol E-810.

5 **2) N-alquil-pirrolidona.**

Es particularmente adecuada, por ejemplo, la N-metil-2-pirrolidona, por ejemplo como está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Pharnasolve^{MR}, en, por ejemplo, International Specialty Products (ISP). La N-metil-pirrolidona exhibe los siguientes datos de caracterización
10 adicionales: peso molecular de 99.1, D.25 1.027-1.028, pureza (como porcentaje de área mediante GC) (incluyendo los isómeros de metilo) mínimo del 99.85 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1004, información del fabricante).

3) Alcohol bencílico.

15 Éste está comercialmente disponible, por ejemplo, en Merck, o se puede obtener mediante la destilación de cloruro de bencilo con carbonato de potasio o de sodio. El alcohol bencílico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 108.14, D. de 1.043-1.049, n_D de 1.538-1.541. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 238; Handbook
20 of Pharmaceutical Excipientes, *loc. cit.*, página 35).

4) Trietil-citrato.

Éste se obtiene mediante la esterificación de ácido cítrico y etanol. El trietil-citrato está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Citroflex® 2, o en un grado farmacéutico bajo el
25 nombre TEC-PG/N, por ejemplo, en Morflex Inc. Es particularmente

adecuado el trietil-citrato que tiene un peso molecular de 276.3, una gravedad específica de 1.135-1.139, un índice de refracción de 1.439-1.441, una viscosidad (a 25°C) de 35.2 mPa s, ensayo (base anhidra) del 99.0 al 100.5 por ciento, un contenido de agua máximo del 0.25 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 371; Handbook of Pharmaceutical Excipientes, *loc. cit.*, página 540).

Otros compuestos hidrofílicos adecuados incluyen transcitol ($C_2H_5-[O-(CH_2)_2]_2-OH$); glicofurol (también conocido como poli-etilenglicol-éter de alcohol tetrahidrofurfurílico); 1,2-propilenglicol; dimetil-isosorburo, por ejemplo Arjasolve de Uniqema; poli-etilenglicol, tal como 200, 300, 400, 600, etc.; trietilenglicol; acetato de etilo; y lactato de etilo.

C. Vehículos Auto-micro-emulsionantes

Mediante la utilización de un medio auto-micro-emulsionante como un vehículo de molienda, en lugar de un simple aceite, se permite combinar la ventaja de un sistema auto-dispersante con el beneficio de las micropartículas. Un "pre-concentrado en microemulsión", como se utiliza en la presente, significa una composición que forma de una manera espontánea una microemulsión en un medio acuoso, por ejemplo en agua, por ejemplo al diluirse de 1:1 a 1:300, de preferencia de 1:1 a 1:70, pero en especial de 1:1 a 1:10, o en los jugos gástricos después de su aplicación oral.

En algunas modalidades de las composiciones de la invención, el vehículo auto-micro-emulsionante comprende uno o más de los siguientes componentes lipofílicos, y uno o más de los siguientes surfactantes

descritos más adelante. En otras modalidades, el vehículo auto-micro-emulsionante comprende uno o más de los siguientes componentes lipofílicos, uno o más de los siguientes componentes hidrofílicos, y uno o más de los siguientes surfactantes, descritos más adelante.

5

(I) Surfactantes.

Los surfactantes pueden ser mezclas complejas que contengan productos secundarios o productos de partida sin reaccionar involucrados en su preparación, por ejemplo los surfactantes hechos mediante la polioxietilación pueden contener otro producto secundario, por ejemplo poli-etilenglicol. Cada surfactante tiene de preferencia un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de 8 a 17, en especial de 10 a 17. El valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de preferencia es el valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico promedio.

15

Los surfactantes adecuados incluyen:

1) Los productos de reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado y óxido de etileno.

20

El aceite de ricino natural o hidrogenado se puede hacer reaccionar con óxido de etileno en una proporción molar de aproximadamente 1:35 a aproximadamente 1:60, con la remoción opcional del componente de poli-etilenglicol de los productos. Varios de estos surfactantes están comercialmente disponibles. Los surfactantes particularmente adecuados incluyen los aceites de ricino hidrogenados con poli-etilenglicol, disponibles bajo el nombre comercial Cremophor®, el Cremophor® RH-40, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 50 a 60, un valor

25

de ácido menor a aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) menor a aproximadamente el 2 por ciento, una n_D^{60} de aproximadamente 1.453-1.457, y un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 14 a 16; y el Cremophor® RH-60, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 40 a 50, un valor de ácido menor a aproximadamente 1, un valor de yodo menor a aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) de aproximadamente el 4.5 al 5.5 por ciento, una n_D^{60} de aproximadamente 1.453-1.457, y un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 15 a 17.

Un producto especialmente preferido de esta clase es el Cremophor® RH-40. Otros productos útiles de esta clase están disponibles bajo los nombres comerciales Nikkol® (por ejemplo, Nikkol® HCO-40 y HCO-60), Mapeg® (por ejemplo, Mapeg® CO-40h), Incrocas® (por ejemplo, Incrocas® 40), Tagat® (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de glicerol de polioxietileno, por ejemplo Tagat® RH-40), y Simulsol OL-50 (aceite de ricino con PEG-40, que tiene un valor de saponificación de aproximadamente 55 a 65, un valor de ácido máximo de 2, un valor de yodo de 25 a 35, un contenido de agua máximo del 8 por ciento, y un equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 13, disponible en Seppic). Estos surfactantes se describen adicionalmente en H. Fiedler, *loc. cit.*

Otros surfactantes adecuados de esta clase incluyen los aceites de ricino con poli-etilenglicol, tales como el disponible bajo el nombre comercial Cremophor® EL, que tiene un peso molecular (mediante osmometría de vapor) de aproximadamente 1,630, un valor de

saponificación de aproximadamente 65 a 70, un valor de ácido de aproximadamente 2, un valor de yodo de aproximadamente 28 a 32, y una n_D^{25} de aproximadamente 1.471.

2) Ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno.

5 Estos incluyen los mono- y tri-lauril-, palmitil-, estearil-, y oleil-ésteres del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Tween® (H. Fiedler, *loc. cit.*, páginas 1615 y siguientes) de Uniqema, incluyendo los productos.

- Tween® 20 [monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)],
- 10 • Tween® 21 [monolaurato de sorbitán de polioxietileno (4)],
- Tween® 40 [monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)],
- Tween® 60 [monoestearato de sorbitán de polioxietileno (20)],
- Tween® 65 [triestearato de sorbitán de polioxietileno (20)],
- Tween® 80 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (20)],
- 15 • Tween® 81 [mono-oleato de sorbitán de polioxietileno (5)], y
- Tween® 85 [tri-oleato de sorbitán de polioxietileno (20)].

Los productos especialmente preferidos de esta clase son Tween® 20 y Tween® 80.

3) Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

20 Estos incluyen los ésteres de ácido esteárico de polioxietileno del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Myrj® de Uniqema (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1042). Un producto especialmente preferido de esta clase es Myrj® 52, que tiene una D25 de aproximadamente 1.1, un punto de fusión de aproximadamente 40°C a
25 44°C, un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico de aproximadamente 16.9,

un valor de ácido de aproximadamente 0 a 1, y un valor de saponificación de aproximadamente 25 a 35.

4) Co-polímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y co-polímeros de bloques o poloxámeros.

5 Éstos incluyen el tipo conocido y comercialmente disponible bajo los nombres comerciales Pluronic® y Emkalyx® (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1203). Un producto especialmente preferido de esta clase es Pluronic® F68 (poloxámero 188) de BASF, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 52°C, y un peso molecular de aproximadamente 6,800 a 10 8,975. Un producto preferido adicional de esta clase es Synperonic® PE L44 (poloxámero 124) de Uniqema.

5) Mono-ésteres de polioxietileno de un ácido graso saturado de 10 a 22 átomos de carbono.

15 Éstos incluyen el PEG-éster sustituido por 18 átomos de carbono, por ejemplo de hidroxí-ácido graso, por ejemplo de 12-hidroxí-ácido esteárico, por ejemplo un PEG de un peso molecular de aproximadamente, por ejemplo, 600 a 900, por ejemplo 660 Daltones, por ejemplo Solutol® HS 15 de BASF, Ludwigshafen, Alemania. De acuerdo con el folleto técnico de BASF MEF 151E (1986), comprende aproximadamente el 70 por ciento de 12-hidroxí-estearato polietoxilado en peso, y aproximadamente el 30 20 por ciento en peso del componente de polietilenglicol no esterificado. Solutol HS 15 tiene un valor de hidrogenación de 90 a 110, un valor de saponificación de 53 a 63, un número de ácido máximo de 1, y un contenido de agua máximo del 0.5 por ciento en peso.

25 **6) Alquil-éteres de polioxietileno.**



Éstos incluyen los glicol-éteres de polioxietileno de los alcoholes de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo 2-, 10-, ó 20-cetil-éter de polioxilo, ó 23-lauril-éter de polioxilo, ó 2-oleil-éter de polioxilo, ó 10-, 20-, ó 100-estearil-éter de polioxilo, como se conocen y están comercialmente disponibles; por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Brij® de Uniqema. Un producto especialmente preferido de esta clase es, por ejemplo, Brij® 35 (23-lauril-éter de polioxilo), ó Brij® 98 (20-oleil-éter de polioxilo) (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 367). De una manera similar, los productos adecuados incluyen los alquil-éteres de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo los éteres de polioxietileno-polioxipropileno de los alcoholes de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo 4-cetil-éter de polioxietileno-20-polioxipropileno, que se conoce y está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Nikkol PBC® 34 de, por ejemplo, Nikko Chemicals Co. Ltd. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1239). También son adecuados los éteres de ácidos grasos de polioxipropileno, por ejemplo Acconon® E.

7) Alquil-sulfatos y -sulfonatos de sodio, y alquil-aril-sulfonatos de sodio.

Éstos incluyen al lauril-sulfato de sodio, que también se conoce como dodecil-sulfato de sodio, y está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Texapon K12® de Henkel KGaA.

8) Ésteres de ácido succínico de tocoferilo-polietilenglicol solubles en agua (TPGS).

Éstos incluyen aquéllos con un número de polimerización de

aproximadamente 1,000 ó 400, por ejemplo disponibles en Eastman Fine Chemical Kingsport, TX, EUA.

9) Ésteres de ácidos grasos de poliglicerol.

Estos incluyen aquéllos con, por ejemplo, de 10 a 20, por ejemplo 10 unidades de glicerol. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 18 átomos de carbono. Es particularmente adecuado, por ejemplo, el monolaurato de decaglicerilo o el monomiristato de decaglicerilo, como se conocen y están comercialmente disponibles bajo la marca comercial registrada Decaglyn® 1-L ó Decaglyn® 1-M ó Decaglyn 1-O, respectivamente, en, por ejemplo, Nikko Chemicals Co., Ltd. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1228).

10) Poliol-éteres o -ésteres de alquileo.

Estos incluyen los trioles de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono, en particular glicerol, éteres o ésteres. Los triol-éteres o -ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono adecuados incluyen los éteres o ésteres mixtos, es decir, los componentes que incluyen otros ingredientes de éter o éster, por ejemplo los productos de la transesterificación de los triol-ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono con otros mono-, di-, ó poli-oles. Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados son los ésteres de ácidos grasos de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol/poli-alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, en especial los ésteres de ácidos grasos mixtos de glicerol/polietilen- ó polipropilen-glicol.

Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo especialmente adecuados

incluyen los productos que se pueden obtener mediante la transesterificación de glicéridos, por ejemplo tri-glicéridos, con poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicoles, por ejemplo poli-etilenglicoles, y opcionalmente glicerol.

5 Estos productos de transesterificación se obtienen en general mediante la alcoholisis de los glicéridos, por ejemplo tri-glicéridos, en la presencia de un poli-(alquileno de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, por ejemplo poli-etilenglicol, y opcionalmente, glicerol (es decir, para efectuar la transesterificación a partir del glicérido hasta el componente de poli-
10 alquilenglicol/glicerol, es decir, por medio de poli-alquilenglicólisis/-glicerólisis). En general, esta reacción se efectúa, mediante la reacción de los componentes indicados (glicérido, poli-alquilenglicol, y opcionalmente glicerol) a temperatura elevada, bajo una atmósfera inerte, con agitación continua.

15 Los glicéridos preferidos son los tri-glicéridos de ácidos grasos, por ejemplo los tri-glicéridos de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono, incluyendo los aceites naturales e hidrogenados, en particular los aceites vegetales. Los aceites vegetales adecuados incluyen, por ejemplo, aceites de olivo, de almendra, de cacahuete, de coco, de palmera, de semilla de
20 soya, y de germen de trigo, y en particular los aceites naturales o hidrogenados ricos en residuos de éster de ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono.

 Los materiales de poli-alquilenglicol preferidos son los poli-etilenglicoles, en particular los poli-etilenglicoles que tienen un peso
25 molecular de aproximadamente 500 a 4,000, por ejemplo de

aproximadamente 1,000 a 2,000.

Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo adecuados incluyen las mezclas de triol-ésteres de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo mono-, di-, y tri-ésteres en una cantidad relativa variable, y los
5 mono- y di-ésteres de poli-(alquileo de 2 a 4 átomos de carbono)-glicol, junto con cantidades menores de alquileo de 3 a 5 átomos de carbono-triol libre y poli-(alquileo de 2 a 5 átomos de carbono)-glicol libre. Como se estipula anteriormente en la presente, la fracción de alquileo-triol preferida es glicerilo; las fracciones de poli-alquilenglicol preferidas
10 incluyen poli-etilenglicol, en particular el que tiene un peso molecular de aproximadamente 500 a 4,000; y las fracciones de ácidos grasos preferidas serán los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono, en particular los residuos de éster de ácido graso de 10 a 22 átomos de carbono saturados.

15 Los poliol-éteres o -ésteres de alquileo particularmente adecuados incluyen los productos de la transesterificación de un aceite vegetal natural o hidrogenado y un poli-etilenglicol, y opcionalmente glicerol; o las composiciones que comprendan o consistan en mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de glicerilo, y mono- y di-
20 ésteres de ácidos grasos de 10 a 22 átomos de carbono de poli-etilenglicol (opcionalmente junto con, por ejemplo, cantidades menores de glicerol libre y poli-etilenglicol libre).

Los aceites vegetales, los poli-etilenglicoles, o las fracciones de poli-etilenglicol, y las fracciones de ácidos grasos preferidas en relación
25 con las definiciones anteriores, son como se estipulan anteriormente en la

presente.

11) Ésteres de ácidos grasos de poli-etilenglicol-glicerilo.

El éster de ácido graso puede incluir mono- y/o di- y/o tri-éster de ácido graso. El constituyente de ácido graso puede incluir ácidos grasos tanto saturados como insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 12 a 18 átomos de carbono. Los poli-etilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 10 a 40 unidades de $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo 15 ó 30 unidades. Es particularmente adecuado el monoestearato de poli-etilenglicol-(15)-glicerilo, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial TGMS®-15, por ejemplo de Nikko Chemicals Co., Ltd. Otros ésteres de ácidos grasos de glicerilo adecuados incluyen el mono-oleato de poli-etilenglicol-(30)-glicerilo, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Tagat® O, por ejemplo de Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, páginas 1502-1503), y Tagat O2 (mono-oleato de poli-etilenglicol-(20)-glicerol), así como Tagat L (monolaurato de poli-etilenglicol-(30)-glicerol), y Tagat L2 (monolaurato de poli-etilenglicol-(20)-glicerol), todos, por ejemplo, de Goldschmidt (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, páginas 1502-1503). Un éster de ácido graso de poli-etilenglicol-glicerilo adecuado adicional es Tagat TO.

12) Esteroles y sus derivados.

Éstos incluyen los colesteroles y sus derivados, en particular fitoesteroles, por ejemplo los productos que comprenden citoesterol, campesterol, o estigmasterol, y sus aductos de óxido de etileno, por ejemplo esterole de soya y sus derivados, por ejemplo esterole de poli-

etilenglicol, por ejemplo los fitoesteros de poli-etilenglicol o los esteroides de soya de poli-etilenglicol. Los poli-etilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 10 a 40 unidades de $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo 25 ó 30 unidades. Es particularmente adecuado el fitosterol de poli-etilenglicol (30), el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Nikkol BPS®-30, por ejemplo en Nikko Chemicals Co., Ltd. Además es adecuado el esteroide de soya de poli-etilenglicol (25), el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Generol® 122 E 25, por ejemplo en Henkel (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 680).

13) Glicéridos de ácido caprílico-cáprico polietoxilados, transesterificados.

Éstos incluyen aquéllos que están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrasol® en, por ejemplo, Gattefossé. Labrasol® tiene un valor de ácido máximo de 1, un valor de saponificación de 90 a 110, y un valor de yodo máximo de 1 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 880).

14) Ésteres de ácidos grasos de azúcar.

Éstos incluyen aquéllos de los ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo monolaurato de sacarosa, por ejemplo Ryoto L-1695®, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, en Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokio, Japón.

15) Esteroide-éteres de PEG.

Éstos incluyen aquéllos que tienen, por ejemplo, de 5 a 35 unidades de $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo de 20 a 30 unidades, por ejemplo Solulan®

C24, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, en Amerchol.

16) Sulfosuccinato de dioctil-sodio.

Este está comercialmente disponible bajo la marca comercial registrada Aerosol OT® en, por ejemplo, American Cyanamid Co. (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 118), o el di-[2-etil-hexil]-succinato (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 487).

17) Fosfolípidos.

Éstos incluyen en particular las lecitinas (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, páginas 910, 1184). Las lecitinas adecuadas incluyen, en particular, las lecitinas de semilla de soya.

18) Sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos.

Éstos incluyen aquéllos, por ejemplo, de los ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos, como se conocen y están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Fluka.

19) Sales de aminoácidos acilados.

Éstas incluyen aquéllas de los aminoácidos acilados de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo lauroil-sarcosinato de sodio, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, en Fluka.

20) Alquilo de cadena mediana o larga, por ejemplo sales de amonio de 6 a 18 átomos de carbono.

Éstas incluyen los aminoácidos acilados de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo el bromuro de cetil-trimetil-amonio, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, en E. Merck AG.

(II) Los componentes lipofílicos se describen anteriormente.

(III) Componentes hidrofílicos.

Los ejemplos de los componentes hidrofílicos de la presente
5 invención incluyen, pero no se limitan a:

1) Ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de
poli-etilenglicol-glicerilo.

El éster de ácido graso puede incluir mono- y/o di- y/o tri-ésteres de
ácidos grasos. Opcionalmente incluye ácidos grasos tanto saturados como
10 insaturados que tengan una longitud de cadena, por ejemplo, de 8 a 10
átomos de carbono. Los poli-etilenglicoles pueden tener, por ejemplo, de 5
a 10 unidades de $[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}]$, por ejemplo 7 unidades. Un éster de ácido
graso particularmente adecuado es el mono-cocoato de poli-etilenglicol-
(7)-glicerilo, el cual está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el
15 nombre comercial Cetiol® HE, por ejemplo de Henkel KGaA. Cetiol® HE
tiene una D. (20°) de 1.05, un valor de ácido menor a 5, un valor de
saponificación de aproximadamente 95, un valor de hidroxilo de
aproximadamente 180, y un valor de yodo menor a 5 (H. Fiedler, *loc. cit.*,
Volumen 1, página 337), o Lipestrol E-810.

20 2) N-alquil-pirrolidona.

Es particularmente adecuada, por ejemplo, la N-metil-2-pirrolidona,
por ejemplo como está comercialmente disponible bajo el nombre
comercial Pharmasolve^{MR}, de, por ejemplo, International Specialty Products
(ISP). La N-metil-pirrolidona exhibe los siguientes datos de caracterización
25 adicionales: peso molecular de 99.1, D.25 1.027-1.028, pureza (como

porcentaje de área mediante GC) (incluyendo los isómeros de metilo) mínima del 99.85 por ciento (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 2, página 1004, información del fabricante).

3) Alcohol bencílico.

5 Éste está comercialmente disponible, por ejemplo, en Merck, o se puede obtener mediante la destilación de cloruro de bencilo con carbonato de potasio o de sodio. El alcohol bencílico exhibe los siguientes datos de caracterización adicionales: peso molecular de 108.14, D. de 1.043-1.049, n_D de 1.538-1.541 (H. Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 238; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 35).

4) Trietil-citrato.

 Éste se obtiene mediante la esterificación de ácido cítrico y etanol: El trietil-citrato está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Citroflex® 2, o en un grado farmacéutico bajo el nombre
15 TEC-PG/N en, por ejemplo, Morflex Inc. Es particularmente adecuado el trietil-citrato que tiene un peso molecular de 276.3, una gravedad específica de 1.135-1.139, un índice de refracción de 1.439-1.441, una viscosidad (a 25°C) de 35.2 mPa s, ensayo (base anhidra) del 99, del 0-100 ó del 5 por ciento, contenido de agua máximo del 0.25 por ciento (H.
20 Fiedler, *loc. cit.*, Volumen 1, página 371; Handbook of Pharmaceutical Excipients, *loc. cit.*, página 540).

 Otros compuestos hidrofílicos adecuados incluyen transcitol (C_2H_5 -[O-(CH₂)₂]₂-OH); glicofurol (también conocido como glicol-éter de poli-etileno de alcohol tetrahidrofurfurílico); 1,2-propilenglicol, dimetil-
25 isosorburo, por ejemplo Arlasolve de Uniqema; poli-etilenglicol, tal como

200, 300, 400, 600, etc.; trietilenglicol; acetato de etilo; y lactato de etilo.

Un ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye el aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, el aceite de maíz, mono-, di-, tri-glicéridos, propilenglicol 1,2-, y etanol.

5 Un ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, aceite de maíz, mono-, di-, tri-glicéridos, y propilenglicol 1,2.

10 Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, aceite de maíz, mono-, di-, y tri-glicéridos, poli-etilenglicol 400, y etanol.

Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, aceite de maíz, mono-, di-, y tri-glicéridos, y poli-etilenglicol 400.

15 Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye vitamina E TPGS, dimetil-isosorburo, trietil-citrato, y etanol.

Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye vitamina E TPGS, dimetil-isosorburo, y trietil-citrato.

20 Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, mono-/di-glicéridos de 8 a 10 átomos de carbono, trietil-citrato, y etanol.

Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, mono-/di-glicéridos de 8 a 10 átomos de carbono, y trietil-citrato.

25 Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, glicéridos de lineoil-macrogol-6,

propilenglicol, y etanol.

Otro ejemplo del medio auto-micro-emulsionante incluye aceite de ricino de polioxilo hidrogenado, glicéridos de lineoil-macrogol-6, y propilenglicol.

5

IV. Inhibidor de Sedimentación.

Las composiciones en micropartículas de la presente invención pueden comprender además un inhibidor de sedimentación, el cual mejora de una manera significativa la viscosidad. Los ejemplos del inhibidor de sedimentación son los formadores de oleogel, los cuales incluyen, pero no se limitan a, sílice precipitada o coloidal (por ejemplo, Aerosil 200® ó 300®), bentonita, estearato de zinc/aluminio, y ciertos copolímeros, tales como copolímero de etileno/propileno/estireno, copolímero de butileno/etileno/estireno (por ejemplo, Versagel® MP), copolímero de estireno/isopreno hidrogenado, y copolímero de estireno/butadieno hidrogenado.

10

15

20

Otro ejemplo de los inhibidores de sedimentación son las ceras y los excipientes sólidos, por ejemplo surfactantes, excipientes lipofílicos o hidrofílicos, por ejemplo poli-etilenglicol de peso molecular superior (2,000, 4,000, ...), o poliol-éteres o -ésteres de alquileo, por ejemplo Gelucire 44/14.

El inhibidor de sedimentación se puede agregar durante la molienda, o bien después del procedimiento de molienda.

25

V. Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden a las composiciones en micropartículas de la presente invención, se pueden administrar como suspensiones orales en recipientes de múltiples dosis o de una sola dosis, o se pueden rellenar en cápsulas de gelatina dura o blanda. Las micropartículas de la presente invención también se pueden absorber sobre un vehículo, y se pueden comprimir en tabletas duras. Los ejemplos de los vehículos adecuados son sílices precipitadas y coloidales (por ejemplo, Zeopharm 80®, 600®, ó 5170® de Huber Corp., Aerosil 200® ó 300®, Aeropert 300® de Degussa), así como esferas de azúcar o esferas de derivados de celulosa (por ejemplo, Celphere® de Asahi-Kasei, o Cellets® de Syntapharm).

Ciertas modalidades de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aditivos, por ejemplo antioxidantes, agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, conservadores, saborizantes, edulcorantes, y otros componentes, tales como aquéllos descritos en H. Fiedler, *loc. cit.*

Los antioxidantes preferidos incluyen palmitato de ascorbilo, butil-hidroxi-anisol (BHA), butil-hidroxi-tolueno (BHT), alfa-tocoferol.

Los estabilizantes preferidos incluyen un ácido orgánico, por ejemplo ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido fosfórico.

La dosis del agente activo en las composiciones de la invención es del mismo orden que, o hasta la mitad de, la utilizada en las composiciones conocidas que contengan al agente activo. Las composiciones de la invención muestran actividad en concentraciones de

aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 40 miligramos/día del agente activo, de preferencia de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 20 miligramos/día, por ejemplo, y muy preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 miligramos/día del agente activo.

Una dosis típica para el agente activo es de 0.1 a 5 miligramos/día para el tratamiento de enfermedades proliferativas, o de enfermedades que estén asociadas con, o que sean desencadenadas por, una angiogénesis persistente.

Una enfermedad proliferativa es principalmente impulsada por una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualesquiera metástasis). Las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de un tumor, el cual es un cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, incluyendo cáncer esofágico, gástrico, del intestino delgado, del intestino grueso, y colo-rectal, glioma, sarcoma, tal como aquéllos que involucran hueso, cartílago, tejido blando, músculo, sangre y vasos linfáticos, cáncer de ovario, mieloma, cáncer cervical femenino, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, cánceres de uréter, vejiga, y uretral, cáncer de próstata, cánceres de piel, y melanoma. En particular, las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de:

(i) un tumor de mama; un tumor de pulmón, por ejemplo un cáncer pulmonar de células pequeñas y que no sea de células pequeñas; un tumor gastrointestinal, por ejemplo un tumor colo-rectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo un tumor de próstata;

(ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o

(iii) un tumor que sea refractario al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos, debido a resistencia a múltiples fármacos. En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser adicionalmente una condición hiper-proliferativa, tal como una leucemia, linfoma, y mieloma múltiple.

Estos aditivos o ingredientes pueden comprender de aproximadamente el 0.05 al 5 por ciento en peso del peso total de la composición. Los antioxidantes, agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, o conservadores, normalmente proporcionan hasta de aproximadamente el 0.05 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. Los agentes edulcorantes o saborizantes típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 0.5 por ciento o el 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Las composiciones en micropartículas de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas de molienda, incluyendo, pero no limitándose a, molienda húmeda, incluyendo molienda húmeda en molino de bolas, homogeneización a alta presión, o técnicas de microfluidización o precipitación.

Más adelante están los ejemplos de las modalidades específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen solamente para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

Se han hecho esfuerzos por asegurar la precisión con respecto a los

números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero por supuesto, se permitirá algún error experimental y desviación.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1 Composiciones en Micropartículas.

Se llevó a cabo la co-molienda en húmedo en un molino de bolas utilizando perlas de vidrio (de 3 milímetros de diámetro). Se empleó un tiempo de siete (7) horas de molienda a 3,200 revoluciones por minuto. De una manera alternativa, las micro-suspensiones se pueden preparar
10 utilizando otros molinos y/u otras condiciones de molienda (velocidad de rotación, concentración de ingredientes, tiempo, material y tamaño de las perlas).

15 **Tabla 1: Ilustración de Composiciones en Micropartículas de la Presente Invención.**

Ensayo	Carga de fármaco	Vehículo, %	Estabilizante Superficial, %
1	2%	Aceite de maíz, 98%	
2	2%	Aceite de maíz, 92%	HPMC 3 cps, 6%
3	2%	Aceite de maíz, 96%	Sílice coloidal, 2%
4	2%	Aceite de maíz, 90%	HPMC 3 cps, 6% Pluronic F68®, 2%
5	2%	Aceite de maíz, 94%	Sílice coloidal, 2% Pluronic F68®, 2%
6	2%	Aceite de maíz, 92%	Povidone K30, 6%

7	2%	Aceite de maíz, 90%	Povidone K30, 6% SDS, 2%
8	2%	Sistema auto-micro-emulsionante 1*, 98%	
9	2%	Sistema auto-micro-emulsionante 1*, 92%	HPMC 3 cps, 6%
10	2%	Aceite de maíz, 87% + 3% Aerosil 200 (espesante)	HPMC 3 cps, 6% Pluronic G68®, 2%
11	4%	Sistema auto-micro-emulsionante 1*, 93% + 3% Aerosil 200 (espesante)	
12	4%	Aceite de maíz, 88%	HPMC 3 cps, 6% Pluronic F68®, 2%
13	4%	Sistema auto-micro-emulsionante 2*, 96%	
14	4%	Sistema auto-micro-emulsionante 1*, 96%	

*Composición (peso/peso, %):

Sistema auto-micro-emulsionante 1: 36 por ciento de mono-, di-, y triglicéridos de aceite de maíz, 45 por ciento de aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol 40 (Cremophor RH40), 9 por ciento de propilenglicol, 10 por ciento de etanol absoluto.

Sistema auto-micro-emulsionante 2: 40 por ciento de mono-, di-, y tri-

glicéridos de aceite de maíz, 49 por ciento de aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol 40 (Cremophor RH40), 10 por ciento de propilenglicol.

La distribución de tamaños de partículas de la 7-terbutoxiiminometilcamptotecina después de la molienda, se midió utilizando ya sea dispersión de luz de láser, o bien microscopio de luz. Los resultados se dan en la Tabla 2.

Tabla 2: Distribución de Tamaños de Partículas Después de la Molienda.

Ensayo	x 10 (μm)	x 50 (μm)	x 90 (μm)
1	0.5	1.2	3.0
2	0.5	1.3	3.2
3	0.4	1.1	2.9
4	2.4	12.2	51.5
5	0.4	1.3	4.4
6	4.1	13.8	25.8
7	3.7	13.5	26.6
8*		partículas muy finas, <1 - aproximadamente 3 micras	
9*		partículas muy finas, <1 - aproximadamente 3 micras, pocas partículas de forma irregular, diámetro hasta de 120 micras**	
10	4.9	14.3	68.2
11	0.6	1.5	4.4

12	1.8	11.9	85.3
13	0.6	1.4	3.2
14	0.8	2.4	5.0

*Distribución de tamaños de partículas determinada mediante el microscopio de luz.

**Las partículas de forma irregular más grandes se pudieron identificar como partículas de excipiente, mientras que las partículas pequeñas son partículas de sustancia de fármaco.

10 **Ejemplo 2 Velocidad de Disolución/Biodisponibilidad.**

Los resultados de los ensayos técnicos y del estudio en perro *in vivo*, demostraron claramente:

1) una mayor biodisponibilidad, comparándose con las mezclas en polvo de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina cristalina.

15 2) Dosis más pequeñas de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina requeridas para obtener la misma biodisponibilidad, comparándose con las formas convencionales de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina.

20 3) Una buena re-dispersabilidad de las micropartículas de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina presentes en las composiciones en seguida de la administración oral.

4) Una mayor velocidad de disolución, comparándose con las formas cristales convencionales de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina.

25 5) Mejores características de desempeño para administración oral, tales como una carga más alta de dosis, y por lo tanto, volúmenes de formulación más bajos, es decir, cápsulas más pequeñas.

La Figura 1 de la presente invención describe los perfiles de velocidad de disolución *in vitro* (USP2, 1,000 mililitros, SDS al 0.3 por ciento, 50 revoluciones por minuto, 37°C). Se puede ver que todas las formulaciones en micropartículas muestran un mejor comportamiento de disolución y re-suspendibilidad, comparándose con la sustancia de fármaco cristalina. Se observó un aumento especialmente significativo en la velocidad de disolución para los Ensayos 4 y 5 que contenían aceite de maíz y Pluronic F68® como estabilizante superficial, y para los Ensayos 8, 9, 11, y 13, que utilizaron vehículos auto-micro-emulsionantes como el medio de molienda.

Se compara la biodisponibilidad de la 7-terbutoxiiminometilcamptotecina como se puede determinar después de la administración de la sustancia de fármaco no molida en una formulación en polvo seco (cápsula dura), y de una composición de conformidad con la presente invención.

Forma administrada: 0.5 miligramos de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina por cápsula y perro.

La composición de acuerdo con la presente invención corresponde a los Estudios 4 y 8 en el Ejemplo 1.

Seis (6) perros completaron el estudio. Cada uno de los perros recibió las tres formulaciones. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la 7-terbutoxiiminometilcamptotecina en plasma antes de la dosificación, y luego 10 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 2.5 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 10 horas, y 24 horas después de tomar el fármaco. Se determinaron las concentraciones

individuales de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina en plasma heparinizado para cada muestra mediante cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas en fila en el modo de ionización por electropulverización positiva (ESI-LC/MS-MS positiva). Se prepararon muestras de plasma heparinizado para el análisis mediante extracción de líquido-líquido y evaporación del sobrenadante a sequedad, antes de la reconstitución en el medio de inyección. El límite de cuantificación fue de 0.1 nanogramos/mililitro.

Las Figuras 2 y 3 de la presente invención describen la biodisponibilidad en el perro *in vivo* (0.5 miligramos de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina/perro, perros Beagle, 6 perros). Se observó un aumento significativo en la biodisponibilidad para las dos formulaciones en micropartículas (Figura 2), comparándose con aquella observada para una mezcla seca que contenía el Compuesto A cristalino (Figura 3). Las composiciones en suspensión de micropartículas probadas corresponden a los Ensayos 4 y 8 de la Tabla 1.

Ejemplo 3 Escala.

Con el fin de demostrar la capacidad para escalar el proceso de comolienda en húmedo, se procesó un lote de 2 litros en un molino de bolas utilizando perlas de vidrio (de 1 milímetro de diámetro). En el modo continuo, el tiempo de procesamiento fue de 72 horas/lote, mientras que la suspensión permaneció 7 horas en la cámara de molienda a 3,200 revoluciones por minuto. De una manera alternativa, la formulación en micropartículas se puede preparar utilizando otros molinos y/u otras condiciones de molienda (velocidad de rotación, concentración de

ingredientes, tiempo, material y tamaño de las perlas).

Tabla 3: Ilustración de Composiciones en Micropartículas Durante la Escala.

Ensayo	Carga de fármaco	Vehículo, %	Ensayo a Escala Pequeña Correspondiente
15	4%	Sistema auto-micro-emulsionante 1*, 96%	14
16	2%	Sistema auto-micro-emulsionante 1*, 98%	8
17	2%	Sistema auto-micro-emulsionante 2*, 98%	13 (con carga del fármaco del 4%)

*Composición (peso/peso, %):

Sistema auto-micro-emulsionante 1: 36 por ciento de mono-, di-, y triglicéridos de aceite de maíz, 45 por ciento de aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol 40 (Cremophor RH40), 9 por ciento de propilenglicol, 10 por ciento de etanol absoluto.

Sistema auto-micro-emulsionante 2: 40 por ciento de mono-, di-, y triglicéridos de aceite de maíz, 49 por ciento de aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol 40 (Cremophor RH40), 10 por ciento de propilenglicol.

Se midió la distribución de tamaños de partículas del compuesto después de la molienda utilizando dispersión de luz de láser. Los resultados se dan en la Tabla 4. El tamaño de partículas de los lotes a

escala pequeña y a escala de 2 litros, estuvo en el mismo intervalo.

Tabla 4: Distribución de Tamaños de Partículas Después de la Molienda.

Ensayo	x 10 (µm)	x 50 (µm)	x 90 (µm)
15	0.8	1.9	4.3
16	0.7	1.9	4.6
17	0.6	2.3	3.5

La Figura 4 de la presente invención describe los perfiles de la velocidad de disolución *in vitro* (USP2, 1,000 mililitros, SDS al 0.3 por ciento, 50 revoluciones por minuto, 37°C) de los lotes de ensayo escalados hacia arriba 15, comparándose con el lote a escala pequeña 14. Los perfiles de la velocidad de disolución fueron comparables.

Ejemplo 4 Forma de Dosificación Final.

Se diluyeron las formulaciones en micropartículas 16 y 17 con el sistema auto-micro-emulsionante utilizado también para preparar el producto molido. En algunos casos, se agregó Aerosil 200. La formulación en micropartículas diluida resultante se relleno en cápsulas de gelatina blanda (18, 19), o bien en cápsulas de gelatina dura (20, 21). La composición de estas formas de dosificación se resume en la Tabla 5.

120

Tabla 5: Composición de las Formas de Dosificación Final de Ejemplo.

Ejemplo	18	19	20	21
Micro-suspensión	1% del Ejemplo 16	1% del Ejemplo 16	1% del Ejemplo 17	1% del Ejemplo 17
Sistema auto-micro-emulsionante 1*	9%			
Sistema auto-micro-emulsionante 1* con 3% Aerosil 200		9%		
Sistema auto-micro-emulsionante 2*			9%	
Sistema auto-micro-emulsionante 2* con 3% Aerosil 200				9%
Suspensión de relleno total	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Cápsula de gelatina dura			250 mg de formulación en micropartículas	

(tamaño 1)			diluida/cápsula de gelatina dura
Cápsulas de gelatina blanda	250 mg de formulación en micropartículas diluida/cápsula de gelatina blanda		

*Composición (peso/peso, %):

Sistema auto-micro-emulsionante 1: 36 por ciento de mono-, di-, y tri-glicéridos de aceite de maíz, 45 por ciento de aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol 40 (Cremophor RH40), 9 por ciento de propilenglicol, 10 por ciento de etanol absoluto.

Sistema auto-micro-emulsionante 2: 40 por ciento de mono-, di-, y tri-glicéridos de aceite de maíz, 49 por ciento de aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol 40 (Cremophor RH40), 10 por ciento de propilenglicol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende micropartículas de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina en un vehículo, y opcionalmente cuando menos un estabilizante superficial.

5 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo se selecciona a partir de un vehículo oleoso, un vehículo no acuoso hidrofílico, o un vehículo auto-micro-emulsionante.

10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las micropartículas son de hasta aproximadamente 15 micras.

 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde las micropartículas son de hasta aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras.

15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cuando menos un estabilizante superficial se selecciona a partir de hidroximetil-propil-celulosa, polivinil-pirrolidona, Pluronic F68®, dodecil-sulfato de sodio, o sílice coloidal.

20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo oleoso se selecciona a partir de uno o más de aceite de maíz, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de parafina, aceite de semilla de soya, aceite de semilla de algodón, mono-, di-, tri-glicéridos de cadena larga, de cadena mediana, y de cadena corta, y otros componentes lipofílicos adecuados.

25 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 2, en donde el vehículo no acuoso hidrofílico comprende uno o más de los siguientes excipientes: ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo, N-alquil-pirrolidona, alcohol bencílico, o trietil-citrato.

5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo auto-micro-emulsionante comprende uno o más componentes lipofílicos, uno o más tensoactivos, y opcionalmente uno o más componentes hidrofílicos.

10 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el vehículo auto-micro-emulsionante comprende mono-, di-, y tri-glicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol-polioxilo 40, propilenglicol, y opcionalmente etanol.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende además un inhibidor de sedimentación.

15 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el inhibidor de sedimentación es sílice coloidal.

12. Una micropartícula de 7-terbutoxi-imino-metil-camptotecina.

20 13. La micropartícula de acuerdo con la reivindicación 12, la cual es de hasta aproximadamente 15 micras de diámetro.

14. La micropartícula de acuerdo con la reivindicación 13, la cual es de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras.

25 15. La micropartícula de acuerdo con la reivindicación 12, producida mediante molienda, homogeneización a alta presión, o técnicas de precipitación.

16. Un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un paciente que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

5 17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso y colo-rectal, glioma, sarcoma, cáncer de ovario, mieloma, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer del
10 útero, cáncer de vejiga y uretral, cáncer de piel, y melanoma.

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en micropartículas, en donde el agente activo es un inhibidor de topoisomerasa I, en particular 7-t-butoxiiminometilcamptotecina, que es útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

10

15

20

25

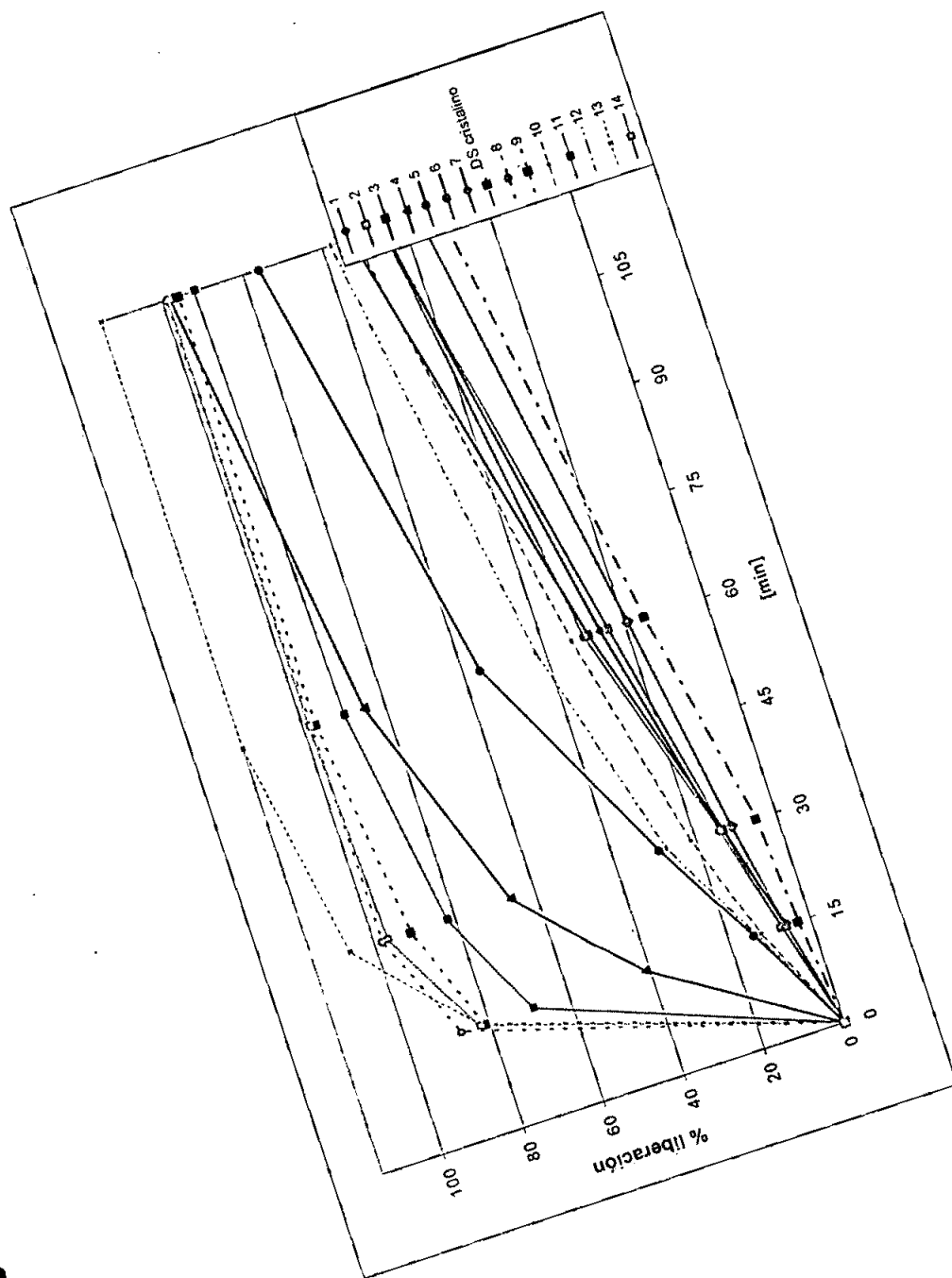


FIG. 1

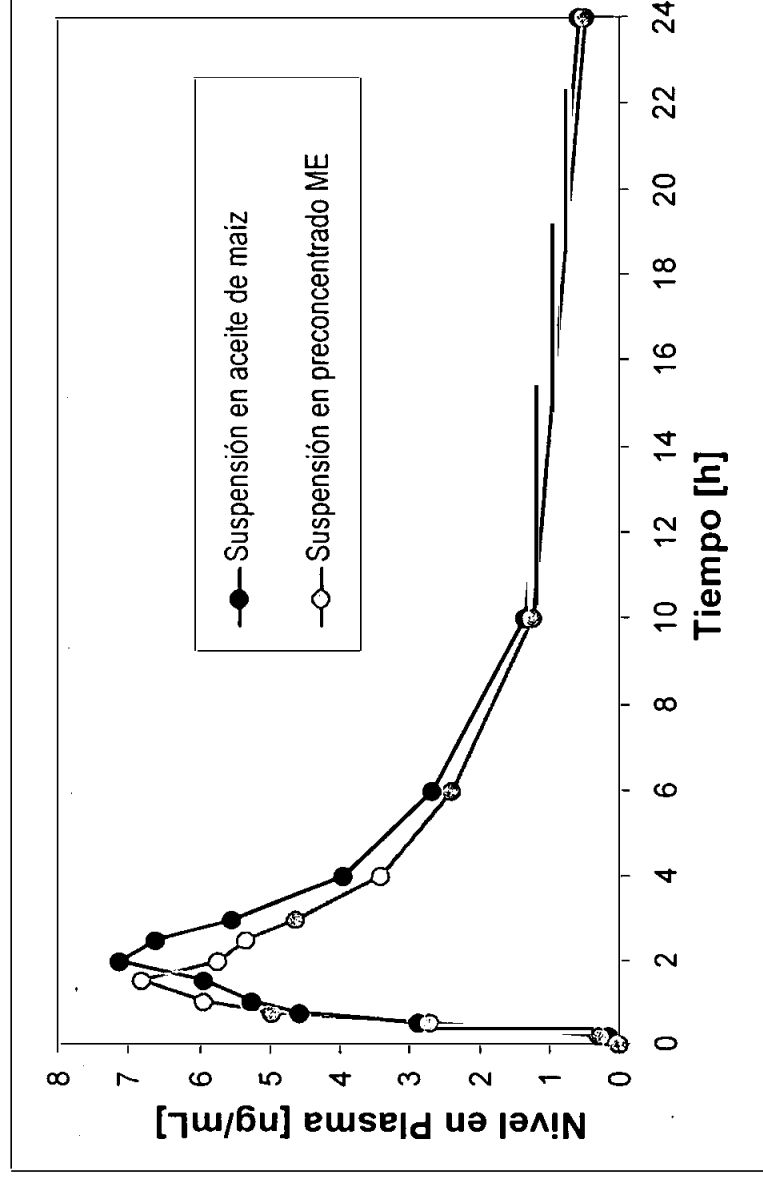


FIG. 2

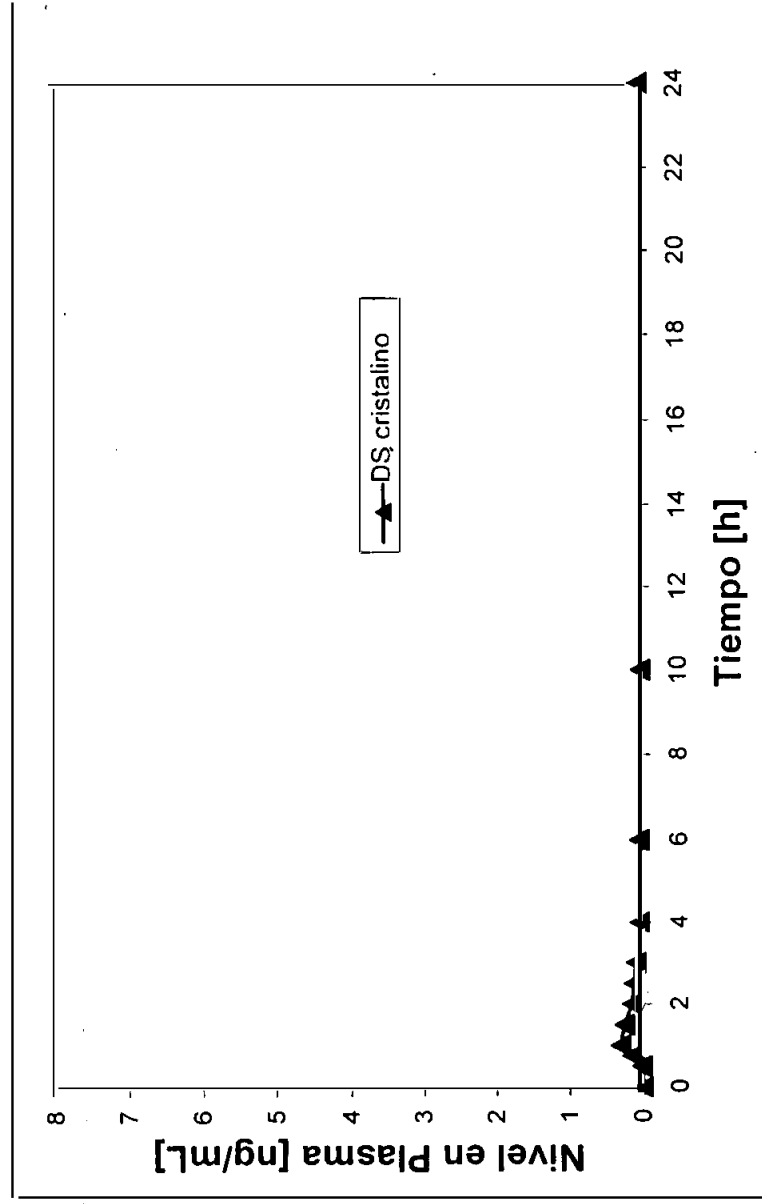


FIG 3

A / A

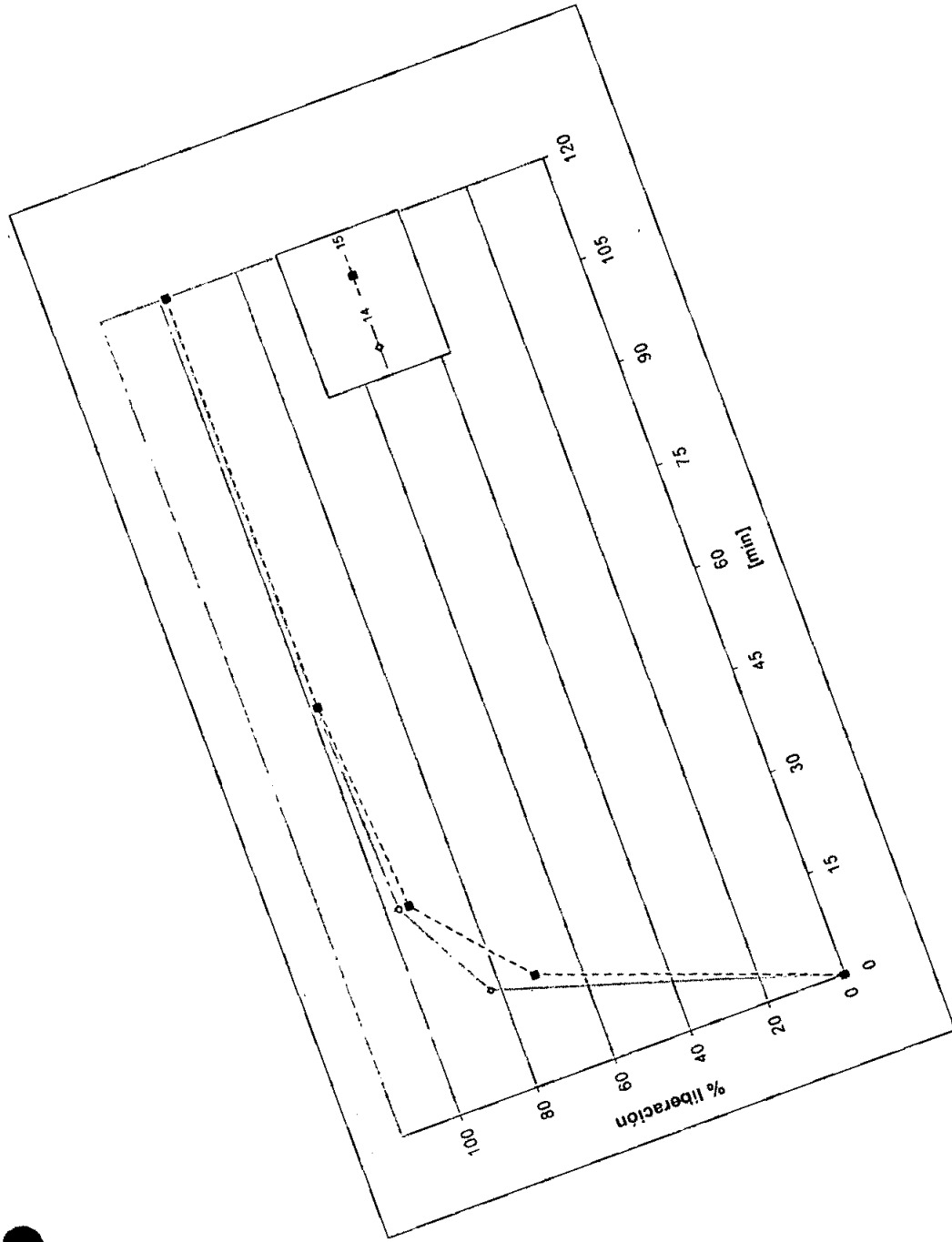
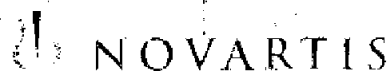


FIG. A



130

Europäisches Patentamt
D-80298 München

April 18, 2007

Our Ref:
ON/4 -34434A/USN WO-PCT

Re: International Patent Application No.: PCT/EP22006/065160

Dear Sir or Madam

Thank you for the Written Opinion of the ISA under Rule 43bis.1 PCT dated October 31 2006.
Attached are my informal comments.

Enclosed please find an amended set of claims 1 to 13 which should replace the currently pending set of claims 1 to 17.

Original claims 3, 4, 13 and 14 have been deleted from the present set of claims.

However, the subject matter of claims 4 and 14 have been incorporated into independent claims 1 and 10, respectively.

The remaining claims and their dependencies have been renumbered where appropriate.

Comments

The present invention according to the amended set of claims is novel over the cited prior art references recognized by the Examiner because none of the prior art references disclose pharmaceutical compositions comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin in a vehicle and optionally at least one surface stabilizer wherein the microparticles are about 1 micron to about 5 micron.

In addition, the present invention according to the amended set of claims is novel over the cited prior art references recognized by the Examiner because none of the prior art references disclose a

microparticle of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin wherein the microparticle is about 1 micron to about 5 microns.

In the name of Novartis AG



Dr. Alan Graff
European Patent Attorney,
GA No. 36671

Enclosures:

Amended set of claims 1 to 13 (clean and marked up version)

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin in a vehicle and optionally at least one surface stabilizer wherein the microparticles are about 1 micron to about 5 microns.
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the vehicle is selected from an oily vehicle, a hydrophilic non-aqueous vehicle or a self micro-emulsifying vehicle.
3. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the at least one surface stabilizer is selected from hydroxymethyl propyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, Pluronic F68®, sodium dodecyl sulphate or colloidal silica.
4. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the oily vehicle is selected from one or more corn oil, sesame oil, olive oil, paraffin oil, soy bean oil, cottonseed oil, long chain, medium and short chain mono-, di-, triglycerides and other suitable lipophilic components.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the hydrophilic non-aqueous vehicle comprises of one or more of the following excipients polyethylene glycol glyceryl C₆-C₁₀-fatty acid esters, *N*-alkylpyrrolidone, benzyl alcohol or triethyl citrate.
6. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises of one or more lipophilic component, one or more surfactants, and optionally one or more hydrophilic components.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 6, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises corn oil mono-, di- and triglycerides, polyethylene glycol Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol and optionally ethanol.
8. The pharmaceutical composition according to Claim 1, further comprising a sedimentation inhibitor.
9. The pharmaceutical composition according to Claim 7, wherein the sedimentation inhibitor is colloidal silica.
10. A microparticle of 7-*t*-butoxyiminomethylcamptothecin, wherein the microparticle is about 1 micron to about 5 microns.

11. The microparticle according to Claim 10, produced by milling, high pressure homogenization or precipitation techniques.

12. A method of treating a proliferative disease in a patient in need of such treatment comprising administering the pharmaceutical composition according to Claim 1.

13. The method according to Claim 12, wherein the proliferative disease is breast cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, large bowel and colorectal cancer, glioma, sarcoma, ovarian cancer, myeloma, cervical cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, mesothelioma, renal cancer, prostate cancer, cancer of the uterus, bladder and urethral, skin cancer and melanoma.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin in a vehicle and optionally at least one surface stabilizer.
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the vehicle is selected from an oily vehicle, a hydrophilic non-aqueous vehicle or a self micro-emulsifying vehicle.
- ~~3. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the microparticles are up to about 15 microns.~~
- ~~4. The pharmaceutical composition according to Claim 3, wherein the microparticles are about 1 micron to about 5 microns.~~
3. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the at least one surface stabilizer is selected from hydroxymethyl propyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, Pluronic F68®, sodium dodecyl sulphate or colloidal silica.
4. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the oily vehicle is selected from one or more corn oil, sesame oil, olive oil, paraffin oil, soy bean oil, cottonseed oil, long chain, medium and short chain mono-, di-, triglycerides and other suitable lipophilic components.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the hydrophilic non-aqueous vehicle comprises of one or more of the following excipients polyethylene glycol glyceryl C₆-C₁₀-fatty acid esters, N-alkylpyrrolidone, benzyl alcohol or triethyl citrate.
6. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises of one or more lipophilic component, one or more surfactants, and optionally one or more hydrophilic components.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 6, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises corn oil mono-, di- and triglycerides, polyethylene glycol Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol and optionally ethanol.

⁸
~~10~~ The pharmaceutical composition according to Claim 1, further comprising a sedimentation inhibitor.

⁹
~~11~~ The pharmaceutical composition according to Claim ⁷~~8~~, wherein the sedimentation inhibitor is colloidal silica.

¹⁰
~~12~~ A microparticle of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin, *wherein the microparticle*

~~13. The microparticle according to Claim 12, which is up to about 15 microns in diameter.~~

~~14. The microparticle according to Claim 13 which is about 1 micron to about 5 microns.~~

¹⁰
~~11~~ ¹⁸ The microparticle according to Claim ~~12~~, produced by milling, high pressure homogenization or precipitation techniques.

~~12~~ ¹⁶ A method of treating a proliferative disease in a patient in need of such treatment comprising administering the pharmaceutical composition according to Claim 1.

¹²
~~13~~ ¹¹ The method according to Claim ~~10~~, wherein the proliferative disease is breast cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, large bowel and colorectal cancer, glioma, sarcoma, ovarian cancer, myeloma, cervical cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, mesothelioma, renal cancer, prostate cancer, cancer of the uterus, bladder and urethral, skin cancer and melanoma.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende micropartículas de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina en un vehículo, y
5 opcionalmente cuando menos un estabilizante superficial, en donde las micropartículas son de aproximadamente 1 micra hasta aproximadamente 5 micras.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo se selecciona a partir de un vehículo oleoso, un
10 vehículo no acuoso hidrofílico, o un vehículo auto-micro-emulsionante.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cuando menos un estabilizante superficial se selecciona a partir de hidroximetil-propil-celulosa, polivinil-pirrolidona, Pluronic F68®, dodecil-sulfato de sodio, o sílice coloidal.

15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo oleoso se selecciona a partir de uno o más de aceite de maíz, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de parafina, aceite de semilla de soya, aceite de semilla de algodón, mono-, di-, tri-glicéridos de cadena larga, de cadena mediana, y de cadena corta, y otros
20 componentes lipofílicos adecuados.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo no acuoso hidrofílico comprende uno o más de los siguientes excipientes: ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo, N-alquil-pirrolidona, alcohol bencílico, o trietil-citrato.
25

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo auto-micro-emulsionante comprende uno o más componentes lipofílicos, uno o más surfactantes, y opcionalmente uno o más componentes hidrofílicos.

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el vehículo auto-micro-emulsionante comprende mono-, di-, y tri-glicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol-polioxilo, propilenglicol, y opcionalmente etanol.

10 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende además un inhibidor de sedimentación.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de sedimentación es sílice coloidal.

15 10. Una micropartícula de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, en donde la micropartícula es de aproximadamente 1 micra hasta aproximadamente 5 micras.

11. La micropartícula de acuerdo con la reivindicación 10, producida mediante molienda, homogeneización a alta presión, o técnicas de precipitación.

20 12. Un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un paciente que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

25 13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso y colo-rectal, glioma, sarcoma,

cáncer de ovario, mieloma, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de útero, vejiga y uretral, cáncer de piel, y melanoma.

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende micropartículas de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina en un vehículo, y
5 opcionalmente cuando menos un estabilizante superficial, en donde las micropartículas son de aproximadamente 1 micra hasta aproximadamente 5 micras.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el vehículo se selecciona a partir de un vehículo oleoso, un
10 vehículo no acuoso hidrofílico, o un vehículo auto-micro-emulsionante.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cuando menos un estabilizante superficial se selecciona a partir de hidroximetil-propil-celulosa, polivinil-pirrolidona, Pluronic F68®, dodecil-sulfato de sodio, o sílice coloidal.

15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo oleoso se selecciona a partir de uno o más de aceite de maíz, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de parafina, aceite de semilla de soya, aceite de semilla de algodón, mono-, di-, tri-glicéridos de cadena larga, de cadena mediana, y de cadena corta, y otros
20 componentes lipofílicos adecuados.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo no acuoso hidrofílico comprende uno o más de los siguientes excipientes: ésteres de ácidos grasos de 6 a 10 átomos de carbono de poli-etilenglicol-glicerilo, N-alquil-pirrolidona, alcohol bencílico, o trietil-citrato.
25

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el vehículo auto-micro-emulsionante comprende uno o más componentes lipofílicos, uno o más surfactantes, y opcionalmente uno o más componentes hidrofílicos.

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el vehículo auto-micro-emulsionante comprende mono-, di-, y tri-glicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado de poli-etilenglicol-polioxilo, propilenglicol, y opcionalmente etanol.

10 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende además un inhibidor de sedimentación.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de sedimentación es sílice coloidal.

15 10. Una micropartícula de 7-terbutoxiiminometilcamptotecina, en donde la micropartícula es de aproximadamente 1 micra hasta aproximadamente 5 micras.

11. La micropartícula de acuerdo con la reivindicación 10, producida mediante molienda, homogeneización a alta presión, o técnicas de precipitación.

20 12. Un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un paciente que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

25 13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino grueso y colo-rectal, glioma, sarcoma,

120

cáncer de ovario, mieloma, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de útero, vejiga y uretral, cáncer de piel, y melanoma.

5

10

15

20

25

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Processed by M/D

- 3. Dec. 2007

PCT

To:

Graff, Alan
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04.12.2007

Applicant's or agent's file reference
34434-WO-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/065160

International filing date (day/month/year)
08.08.2006

Priority date (day/month/year)
10.08.2005

Applicant
NOVARTIS AG et al

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

LAFITTE-DE JONG, S

Tel. +31 70 340-4827



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 34434-WO-PCT		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/EP2006/065160		International filing date (day/month/year) 08.08.2006	Priority date (day/month/year) 10.08.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/107				
Applicant NOVARTIS AG et al				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>2</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ 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 Article 35(2) 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				
Date of submission of the demand 2007-05-02		Date of completion of this report 04.12.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer VAN DE WETERING, P Telephone No. +31 70 340-9497 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/065160

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-33 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 received on 18.04.2007 with letter of 18.04.2007

Drawings, Figures

1-4 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 14-17
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/065160

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
 - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/065160

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 12 and 13 with respect to industrial applicability.

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 12 and 13 with respect to industrial applicability.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/065160

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item II.

The document WO 2006/053755 indicated in the search report as a P-document is not to be regarded as state of the art according to Rule 64.1 PCT, as the date of priority claimed can be allowed for the relevant parts of the present application.

Re Item III.

Claims 12 and 13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1. Prior Art

Reference is made to the following documents:

D1 : EP 1 426 044 (Sigma-Tau Industrie) 9 June 2004,

D2 : Journal of Liposome Research, vol. 14, no. 1-2, 2004, pages 87-109,
XP008059476; ISSN: 2898-2104.

2. Clarity (Article 6 PCT)

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1, 4 and 10 are not clear.

- 2.1 Although claims 1 and 10 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter, namely a pharmaceutical composition comprising microparticles of 1-5 μm , and differ only from each other in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.
- 2.2 The relative term "about" used in claims 1 and 10 has no well-recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear,

Article 6 PCT.

Moreover, the embodiments of the invention described on page 30 in example 1, table 2 and on page 32 in example 3, table 4, do not fall within the scope of the new claims 1 and 10, i.e. "microparticle is about 1 μm to about 5 μm ". This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

- 2.3 The relative terms "long chain, medium and short chain" used in claim 4 have no well-recognised meaning and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which they refer, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.

3. Novelty (Article 33(2) PCT) and Inventive Step (Article 33(3) PCT)

3.1 INDEPENDENT CLAIMS 1 AND 10

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin ("CPT 184") and palmitoyl L-carnitine chloride undecyl ester ("ST 983") in the form of liposomes or a solid (after freeze drying of liposomes). The mean value of the particles is 100 nm (page 5, paragraphs 0045-0056; pages 10-12, examples 8-12).

From this, the subject-matter of new independent claim 1 differs in that the microparticles are 1 to 5 μm .

The subject-matter of claim 1 is therefore novel (Article 33(2) PCT).

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claim 10 which therefore also is considered new.

Consequently, claims 1-13 are novel over document D1.

- 3.2 The alleged problem to be solved by the present invention may be regarded as the

provision of microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin in the range 1 to 5 μm .

However, the embodiments of the invention described on page 30 in example 1, table 2 and on page 32 in example 3, table 4, are not disclosing the solution to this problem, since the particle size distributions stated in the examples are beyond 1 to 5 μm .

Therefore it is not clear what technical features are necessary to achieve the foreseen invention. Furthermore, it is not clear from the present application which technical advantage is achieved and what the technical effect is brought by the difference over the prior art.

Consequently, the objective problem to be solved can be regarded as providing an alternative particulate composition of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin.

Document D1 discloses a pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin ("CPT 184") and palmitoyl L-carnitine chloride undecyl ester ("ST 983") in the form of a solid or liposomes. The mean value of the particles is 100 nm (page 5, paragraphs 0045-0056; pages 10-12, examples 8-12).

Document D2 discloses a pharmaceutical composition comprising nanoparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin ("Gimatecan") and palmitoyl-(R)-carnitine undecyl ester chloride in the form of liposomes (page 89, line 1 - page 90, line 3; page 93, line 28 - page 94, line 11; page 95, figure 3; page 96, figure 5; page 99, table 2; page 106, lines 31-44). The size distribution of the liposomes is 10 nm - 0.5 μm (see e.g. figure 5D).

Since alternative particulate compositions of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin are known in the prior art and since there is no unexpected technical effect the subject-matter of claim 1 does therefore not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

3.3 INDEPENDENT CLAIMS 10 AND 12

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the corresponding independent claims 10 and 12, which therefore are also considered

not inventive.

130

3.4 DEPENDENT CLAIMS 2-9, 11 AND 13

Dependent claims 2-9, 11 and 13 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. The additional features are a combination of features obvious to the skilled person, or they concern minor modifications and routine experimentation which lie in the normal practice of the skilled person.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

4.1 The subject-matter of claims 1-11 is industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

4.2 For the assessment of the present claims 12 and 13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin in a vehicle and optionally at least one surface stabilizer wherein the microparticles are about 1 micron to about 5 microns.
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the vehicle is selected from an oily vehicle, a hydrophilic non-aqueous vehicle or a self micro-emulsifying vehicle.
3. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein the at least one surface stabilizer is selected from hydroxymethyl propyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, Pluronic F68®, sodium dodecyl sulphate or colloidal silica.
4. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the oily vehicle is selected from one or more corn oil, sesame oil, olive oil, paraffin oil, soy bean oil, cottonseed oil, long chain, medium and short chain mono-, di-, triglycerides and other suitable lipophilic components.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the hydrophilic non-aqueous vehicle comprises of one or more of the following excipients polyethylene glycol glyceryl C₆-C₁₀-fatty acid esters, N-alkylpyrrolidone, benzyl alcohol or triethyl citrate.
6. The pharmaceutical composition according to Claim 2, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises of one or more lipophilic component, one or more surfactants, and optionally one or more hydrophilic components.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 6, wherein the self micro-emulsifying vehicle comprises corn oil mono-, di- and triglycerides, polyethylene glycol Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol and optionally ethanol.
8. The pharmaceutical composition according to Claim 1, further comprising a sedimentation inhibitor.
9. The pharmaceutical composition according to Claim 7, wherein the sedimentation inhibitor is colloidal silica.
10. A microparticle of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin, wherein the microparticle is about 1 micron to about 5 microns.

11. The microparticle according to Claim 10, produced by milling, high pressure homogenization or precipitation techniques.

12. A method of treating a proliferative disease in a patient in need of such treatment comprising administering the pharmaceutical composition according to Claim 1.

13. The method according to Claim 12, wherein the proliferative disease is breast cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, large bowel and colorectal cancer, glioma, sarcoma, ovarian cancer, myeloma, cervical cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, mesothelioma, renal cancer, prostate cancer, cancer of the uterus, bladder and urethral, skin cancer and melanoma.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:	
NOVARTIS AG	
Attn. Graff, Alan	
Corporate Intellectual Property	
4002 Basel	
SUISSE	
Corporate Intellectual Property 30. Okt. 2006	
F/F	Inv. RF LE PA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 34434-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP2006/065160	International filing date (day/month/year) 08/08/2006
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

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

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Marthe Oldendorf

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

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

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

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

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

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

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

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

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

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 34434-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/065160	International filing date (day/month/year) 08/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/08/2005
Applicant NOVARTIS AG		

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

This international search report consists of a total of 5 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 12.3(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:

MICROPARTICLE COMPOSITIONS OF THE TOPOISOMERASE I INHIBITOR
 7-TERT-BUTOXYIMINOMETHYLCAMPTOTHECIN

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. 1-4
☒ 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

154

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 16 and 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/107 A61K31/4745

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 426 044 A1 (SIGMA TAU INDUSTRIEFARMACEUTIC [IT] SIGMA TAU IND FARMACEUTI [IT]) 9 June 2004 (2004-06-09) page 5, paragraph 45-56 pages 10-12; examples 8-12 page 14, paragraph 162-164 claims 1,6-14 ----- -/--	1-3,6,8, 12,13, 15-17

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2006

Date of mailing of the international search report

31/10/2006

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) 340-3016

Authorized officer

VAN DE WETERING, P

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STANO P ET AL: "NOVEL CAMPTOTHECIN ANALOGUE (GIMATECAN)-CONTAINING LIPOSOMES PREPARED BY THE ETHANOL INJECTION METHOD" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, TAYLOR & FRANCIS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 14, no. 1-2, 2004, pages 87-109, XP008059476 ISSN: 0898-2104 page 89, line 1 - page 90, line 3 page 93, line 28 - page 94, line 11 page 95; figure 3 page 99; table 2 page 106, lines 31-44 -----	1-3,6,8, 12,13, 16,17
Y	US 2003/077297 A1 (CHEN FENG-JING [US] ET AL) 24 April 2003 (2003-04-24) page 2, paragraphs 11,12 page 9, paragraph 93 pages 36-38; examples 1-11,14-26 -----	4,5,7, 9-11,14
Y	EP 1 269 994 A2 (PFIZER PROD INC [US]) 2 January 2003 (2003-01-02) page 80, paragraph 175-178 pages 86-87, paragraph 219-221 -----	4,5,7, 9-11,14
Y	US 5 859 023 A (HAUSHEER FREDERICK H [US] ET AL) 12 January 1999 (1999-01-12) column 9, lines 50-52 column 12, lines 50-57 page 13, lines 16-23,61-67 columns 17,18; tables 7,8 -----	4,5,7, 9-11,14
P,X	WO 2006/053755 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; OTTINGER ISABEL [DE]) 26 May 2006 (2006-05-26) the whole document -----	1-17

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1426044	A1	09-06-2004	DK 1426044 T3 EP 1435232 A1 SI 1183228 T1	12-06-2006 07-07-2004 30-04-2005
US 2003077297	A1	24-04-2003	NONE	
EP 1269994	A2	02-01-2003	BR 0202375 A CA 2391078 A1 JP 2003026607 A MX PA02006316 A	01-04-2003 22-12-2002 29-01-2003 23-01-2003
US 5859023	A	12-01-1999	AT 238053 T AU 694677 B2 AU 6222396 A CA 2223259 A1 CN 1187126 A DE 69627651 D1 DE 69627651 T2 DK 831825 T3 WO 9639143 A1 EP 0831825 A1 ES 2191760 T3 JP 11506463 T PT 831825 T US 5726181 A US 5880133 A US 5958937 A US 5900419 A US 5955467 A US 5859022 A	15-05-2003 23-07-1998 24-12-1996 12-12-1996 08-07-1998 28-05-2003 16-10-2003 04-08-2003 12-12-1996 01-04-1998 16-09-2003 08-06-1999 30-09-2003 10-03-1998 09-03-1999 28-09-1999 04-05-1999 21-09-1999 12-01-1999
WO 2006053755	A	26-05-2006	NONE	

To:

PCT

160

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/EP2006/065160

International filing date (day/month/year)
08.08.2006

Priority date (day/month/year)
10.08.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/107 A61K31/4745

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") except that 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 3 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 - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

VAN DE WETERING, P

Telephone No. +31 70 340-9497



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/065160

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- c. time of filing/furnishing:
- ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic 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:

Box-No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 16 and 17 with respect to industrial applicability.

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 16 and 17 with respect to industrial applicability.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4,5,7,9-11,14
	No: Claims	1-3,6,8,12,13,15-17
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-17
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

103

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III.

Claims 16 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1. Reference is made to the following documents:

D1: EP 1 426 044 (Sigma-Tau Industrie) 9 June 2004

D2: Journal of Liposome Research, vol. 14, no. 1-2, 2004, pages 87-109,
XP008059476; ISSN: 2898-2104;

D3: US 2003/0077297 (Chen et al.) 24 April 2003

D4: EP 1 269 994 (Pfizer Products Inc.) 2 January 2003

D5: US 5,859,023 (Hausheer et al.) 12 January 1999

2. Clarity (Article 6 PCT)

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 2-4, 6, 8, 9, 13 and 14 are not clear.

- 2.1 The term "self-emulsifying vehicle" used in claims 2, 8 and 9 is vague and unclear and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.
- 2.2 The relative terms "long chain, medium and short chain" used in claim 6 have no well-recognised meaning and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which they refer, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.
- 2.3 The term "microparticle" used in claim 12 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear, Article 6 PCT.
- 2.4 The unit of measure, micron, employed in claims 3, 4, 13, 14, on page 3 and the unit "cps" employed for the viscosity on page 29 are not additionally expressed in terms of

the units stipulated by Rule 10.1(a) PCT (1 micron = 1 micrometer; 1 cps=1mPa·s).

165

3. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 6, 8, 12, 13 and 15-17 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

3.1 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document):

A pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin (CPT 184) and palmitoyl L-carnitine chloride undecyl ester (ST 983) in the form of a solid or liposomes (page 5, paragraphs 0045-0056; pages 10-12, examples 8-12).

The subject-matter of claim 1 is therefore not new.

The additional features of dependent claims 2, 3, 6, 8 are also disclosed by document D1 (page 5, paragraphs 0045-0056; pages 10-12, examples 8-12; claims 1, 6-14).

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the corresponding independent claim 12 and its dependent claims 13 and 15, which therefore are also considered not new.

The subject-matter of claims 16 and 17 is also disclosed by document D1 (page 14, paragraphs 0162-0164; claims 1, 6-14).

Consequently, claims 1-3, 6, 8, 12, 13 and 15-17 are not new over Document D1.

3.2 The document D2 discloses (the references in parentheses applying to this document):

A pharmaceutical composition comprising microparticles of 7-t-butoxyiminomethylcamptothecin (gimatecan) and palmitoyl-(*R*)-carnitine undecyl ester chloride in the form of liposomes (page 89, line 1 - page 90, line 3; page 93, line 28 - page 94, line 11; page 95, figure 3; page 99, table 2; page 106, lines 31-44).

The subject-matter of claims 1-3, 6, 8, 12, 13, 16 and 17 is therefore not new over Document D2.

166

4. Inventive step (Article 33(3) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-17 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

- 4.1 The subject-matter of claims 1-3, 6, 8, 12, 13 and 15-17 is not new and therefore cannot involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 4.2 Dependent claims 4, 5, 7, 9-11 and 14 do not contain any features with, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, because they concern routine experimentation.
Should the applicant restore novelty of claim 1 the documents D3-D5 should be taken into consideration as they also appear to be of particular relevance as far as inventive step is concerned (Articles 33(3) PCT).
- 4.3 Document D3 discloses pharmaceutical suspension formulations showing increased bioavailability of the drug and comprising a drug suspension (e.g. camptothecin, page 9, paragraph 93) in a vehicle. Examples of the drug isotretinoin in formulations containing soybean oil, pluronic, Cremophor, polyvinylpyrrolidone are given (page 2, paragraphs 11, 12; pages 36-38, examples 1-4, 5-11, 14-26).
- 4.4 Document D4 discloses microparticulate formulations of drugs, e.g. camptothecin in self-emulsifying form (page 80, paragraphs 0175-0178; page 86-87, paragraph 0219-0221).
- 4.5 Document D5 discloses pharmaceutical formulations of lipophilic camptothecin derivatives to treat cancer in humans, comprising benzyl alcohol, Cremophore and NMP (column 9, lines 50-52; column 12, lines 50-57; column 13, lines 16-23, 61-67; columns 17, 18, Table 7 and 8).

5. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

- 5.1 For the assessment of the present claims 16 and 17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
- 5.2 The subject-matter of claims 1-15 is industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2006/053755	26/05/2006	17/11/2005	19/11/2004

When entering the regional phase, WO 2006/053755 might become relevant for claims 1-17 with regard to novelty because it discloses the same active agent and excipients as described in the current application (cf. examples; claims 12-14, 21, 22).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-012826-00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:37:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167



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 ☐

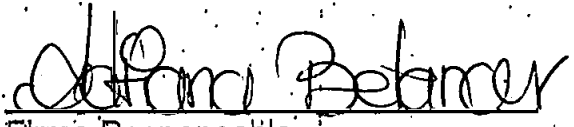
INCOMPLETA ☐

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 ☐


Firma Responsable

Fecha Febrero 8-2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

169

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 169

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 12826
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/065160
	Fecha inicio fase nacional	10/03/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	5595
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

07 MAR. 2008

ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

\$
S↑„SS♥S(↓↑\$,)S„ii↔
↓(S↔
▽ #b)↑ /↑↑↑↑↓S