



No. 09-000700- -00006-0000

Fecha: 2010-07-16 17:06:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 24

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICION

①

OPOSICIÓN A:

- ☒ Patente de Invención.
☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Diseño Industrial.
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.
☐ Marcas de Productos o Servicios.

- ☐ Marca Colectiva.
☐ Marca de Certificación.
☐ Lema Comercial.

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 09 - 000700
Solicitante: MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY INC

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

Título de la nueva creación o denominación del signo: COMPOSICIONES DE FENOFIBRATO QUE CONTIENEN NANOPARTICULAS DE FENOFIBRATO Y METODOS PARA HACERLA
Gaceta: 615

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A.</u> Dirección: <u>CALLE 80 No. 78b-201</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u> Teléfono: <u>371 99 00</u> Fax: <u>373 08 18</u> E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ</u> Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u> Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA:



C.C. 51.940.252

TP. 82701

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 000.700
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICIONES DE FENOFIBRATO QUE
CONTIENEN NANOPARTÍCULAS DE FENOFIBRATO Y
MÉTODOS PARA HACERLA"
Solicitante : MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 615 del 20 de abril de 2010

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "COMPOSICIONES DE FENOFIBRATO QUE CONTIENEN NANOPARTÍCULAS DE FENOFIBRATO Y MÉTODOS PARA HACERLA", cuyo titular es **MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC**, y

pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular fenofibrato. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1.La solicitud objeto de la presente fue presentada el 6 de enero de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20060805823P del 2006-06-26; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 615 del 20 de abril de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008002568 del 2008-01-03.

2.2.La solicitud colombiana 09 000.700 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición de agente activo que comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y un

secuestrante particulado, en donde la composición no comprende surfactantes o fosfolípidos, y en donde el agente activo tiene una solubilidad en agua de menos de 1 mg/ml; en donde la composición se encuentra en la forma de una suspensión; y, en donde el tamaño de partícula promedio efectivo de las nanopartículas en la suspensión cambia por no más de 35% dentro de 2 semanas de una primera medición de tamaño de partícula.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US2004072784 publicada el 15 de abril de 2004.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela una composición farmacéutica de un agente biológicamente activo y un copolímero bloqueador compuesto por un óxido de polietileno formando un segmento hidrofílico y un poli (butil (alquilo) acrilato-co-(alquilo) ácido acrílico) que es capaz de una formación de ensamble supramolecular en condiciones favorables. Los ensambles supramoleculares se forman a partir de polímeros asociados o disociados reversiblemente cuando se produzcan cambios en el pH del medio ambiente. Según este documento D1, las composiciones comprenden fármacos hidrofóbicos, cationes o compuestos policatiónicos que pueden ser entregados al organismo por vía oral o por otras vías de administración. Particularmente, este documento D1 se refiere a ensamblajes supramoleculares de fenofibrato que comprende una

bisecuencia de un copolímero de óxido de polietileno y poli (butil (alquilo) acrilato-co - (alquilo) ácido acrílico). Como se revela en D1, ni un fosfolípido ni un tensioactivo se incluyen en la formulación y el tamaño de los conjuntos está en el rango de 100-300 nm tal y como se define en la página 2, párrafos 17, 18 y 20; y, página 4 a página 5, particularmente en el ejemplo 2. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 000.700 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 26 de junio de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, una composición de agente activo que comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm y un secuestrante particulado, en donde la composición no comprende surfactantes o fosfolípidos, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“COMPOSICIONES DE FENOFIBRATO QUE CONTIENEN NANOPARTÍCULAS DE FENOFIBRATO Y MÉTODOS PARA HACERLA”**, cuyo titular es **MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 615 del 20 de abril de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US2004072784 publicada el 15 de abril de 2004.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

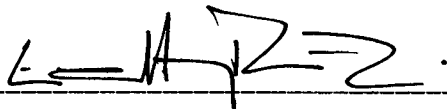
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: US2004072784 publicada el 15 de abril de 2004.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



261

PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 09 000.700, titulada "**COMPOSICIONES DE FENOFIBRATO QUE CONTIENEN NANOPARTÍCULAS DE FENOFIBRATO Y MÉTODOS PARA HACERLA**", cuyo titular es **MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.**, publicada en la gaceta No. 615 del 20 de abril de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 2 días del mes de Julio de 2010.

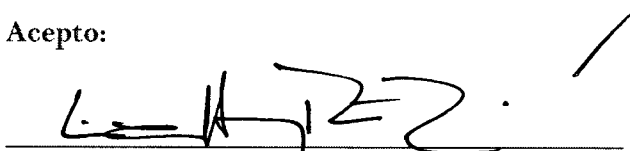

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

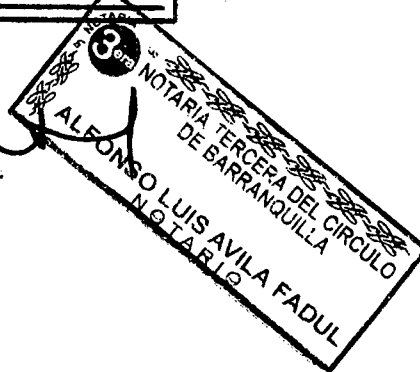
Acepto:


CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

NOTARIA 3^{era} NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante el Notario Tercero de Barranquilla se presento:
WALTER TANAKA TATEKAWA
identificado con: C.C. 16.251.923 PALMIRA
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y soy la firma que lo refrenda
06 JUL. 2010
Barranquilla





***** Pag. 1

C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A

08*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.



***** Pag. 2
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
08*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,234,071,000	*****1,234,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

08*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la socieda todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junra Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben
2. Minski Gontovnik Meyer
3. Minski Gontovnik Jose

CC.*****7,463,982

CC.*****7,461,324

CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot
2. Minski Deitel Daniel
3. Minski Sharon

CC.*****72,219,541

PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

08*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

Revisor Fiscal Ppal.

Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 151 del 31 de Marzo de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 30 de Julio de 2009 bajo el No. 151,129 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Suplente del Revisor Fiscal.

Identificación

Duarte Diaz David

CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que -----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y -----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que -----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, -----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5

C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A

08*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), ----- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO ----- CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN ----- VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA ----- DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO ----- CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----- amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA ----- CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS ---- S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como también los demás documentos relacionados con ellas, ----- notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----- TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de ----- PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los trámites o registros de Comercio ----- Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----- ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y ----- representación de PROCAPS S.A.; endosen los títulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la ----- sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General ----- Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----- publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 09 de Abril de 2010, otorgado en
Barranquilla inscrito en esta Cámara de Comercio, el 20 de Abril de
2010 bajo el Nro 4,201 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ----
quien obra en el caracter de Presidente y/o Representante legal de
la sociedad PROCAPS S.A., que por medio de este instrumento -----
publico, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a la Doctora ----
MONICA DE HART DE OCHOA, identificada con C.C. No. 32.676.025, para
que en nombre y representacion de la sociedad, Endose las Facturas
Nacionales e Internacionales hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE
PESOS (\$1.000.000.000.00)M.L. La doctora Monica de Hart de Ochoa,
queda facultada para realizar todo acto o tramite necesario para el
cabal cumplimiento del presente mandato.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores
de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o
nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 30 de Marzo de 2010.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en
Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en
Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco
días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre
que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de
reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la
Superintendencia de Industria y Comercio.

m. R. J. J.

267

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000700- -00006-0000

Fecha: 2010-07-16 17:06:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 58,540
FECHA : JULIO 16 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132583942	09/07/2010	2,065,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	381044985	14/07/2010	2,065,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2685



US 20040072784A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
Sant et al.

(10) **Pub. No.: US 2004/0072784 A1**

(43) **Pub. Date: Apr. 15, 2004**

(54) **PH-SENSITIVE BLOCK COPOLYMERS FOR
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

Publication Classification

(76) **Inventors: Vinayak Sant, Montreal (CA);
Jean-Christophe Leroux, Montreal
(CA)**

(51) **Int. Cl.⁷ A61K 9/14**
(52) **U.S. Cl. 514/44; 424/487**

Correspondence Address:
Michael A. Slavin, Esq.
McHale & Slavin, P.A.
2855 PGA Boulevard
Palm Beach Gardens, FL 33410 (US)

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a pharmaceutical composition of a biologically active agent and a block copolymer composed of a poly(ethylene oxide) forming hydrophilic segment and a poly(butyl (alkyl)acrylate-co-(alkyl)acrylic acid) that is capable of forming supramolecular assemblies or micelles under favourable conditions. The supramolecular assemblies or micelles formed from said polymers associate or dissociate reversibly upon changes in the environmental pH. The pharmaceutical compositions of the present invention contain hydrophobic drugs, cations or polycationic compounds, which can be delivered to the body by oral route or other routes of administration.

(21) **Appl. No.: 10/607,446**

(22) **Filed: Jun. 25, 2003**

Related U.S. Application Data

(63) **Continuation-in-part of application No. 09/877,999,
filed on Jun. 8, 2001.**

269.

FIGURE 1

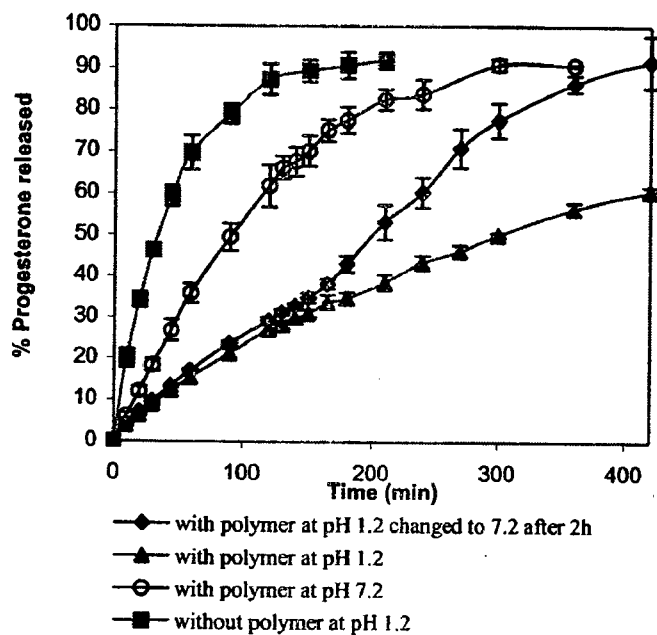
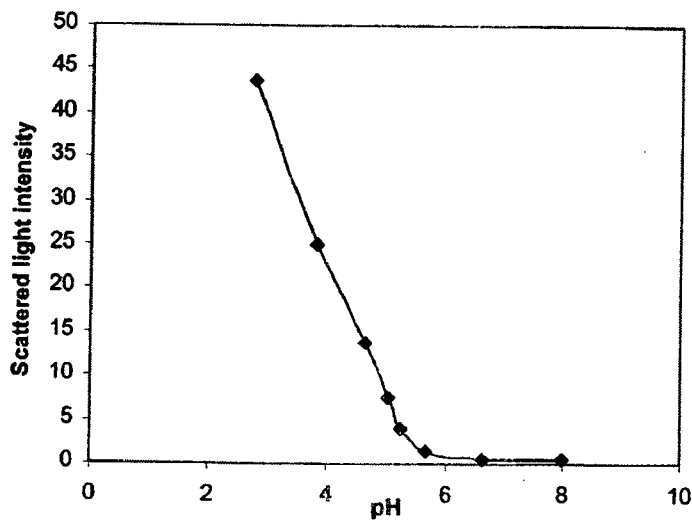
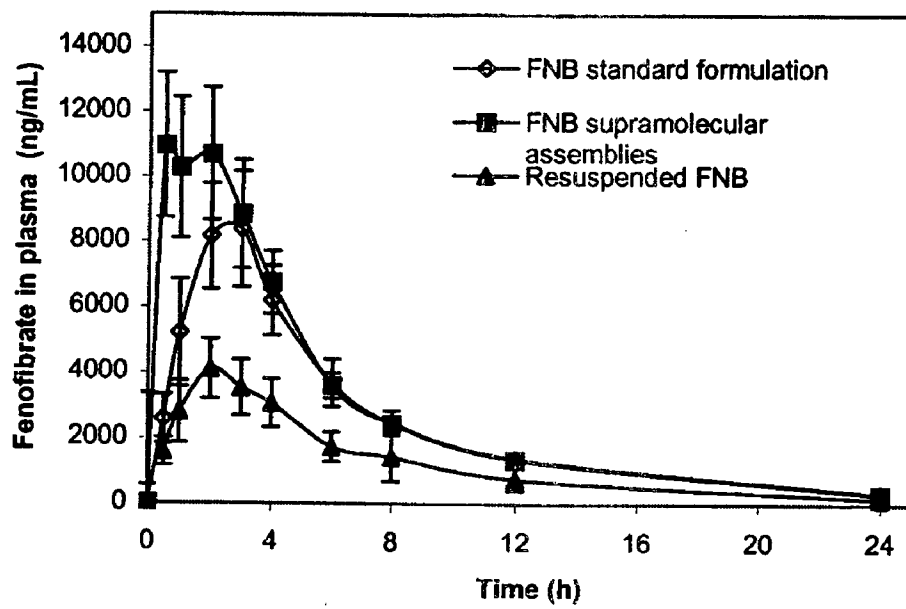


FIGURE 2



270

FIGURE 3



PH-SENSITIVE BLOCK COPOLYMERS FOR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application is a continuation-in-part of pending U.S. Ser. No. 09/877,999, filed Jun. 8, 2001, the contents of which is incorporated herein by reference, in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to stimuli responsive amphiphilic polymers forming supramolecular assemblies or micelles in the nanometric size range under favourable conditions. These supramolecular assemblies or micelles can be useful for the oral or parenteral delivery of hydrophobic or cationic pharmaceutical agents.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Amphiphilic block copolymers having optimal hydrophilic and hydrophobic segments self-assemble spontaneously in aqueous environment forming micelles or supramolecular assemblies. These supramolecular assemblies exhibit core-shell architecture wherein the hydrophobic part forms the core and the hydrophilic part forms the corona. Recently, polymeric micelles have been widely used as drug delivery carriers for parenteral administration. Micellar drug delivery carriers have several advantages including biocompatibility, solubilization of hydrophobic drugs in the core, nanometric size ranges which facilitate extravasation of the drug carrier at the site of inflammation, site-specific delivery etc. (see for example Torchilin VP, J Controlled Release, 2001, 73 137-172; Kataoka et al, Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47, 113-131; Jones et al, Eur J Pharm Biopharm, 1999, 48, 101-111).

[0004] A large number of amphiphilic block copolymers, having nonionic and/or charged hydrophobic and hydrophilic segments, that form micelles are reported in the literature. Examples of some widely used block copolymers for parenteral delivery include poly(ethylene oxide)-b-poly(D,L-lactide), poly(ethylene oxide)-b-poly(ϵ -caprolactone), poly(ethylene oxide)-b-poly(aspartic acid), poly(N-vinyl pyrrolidone)-b-poly(D,L-lactide) etc.

[0005] U.S. Pat. No. 6,322,805 describes polymeric drug carrier micelles prepared from amphiphilic block copolymer having a hydrophilic poly(alkylene oxide) component and a biodegradable hydrophobic component selected from a group consisting of poly(lactic acid), poly(lactic-co-glycolic acid), poly(ϵ -caprolactone) and a derivative thereof. These micelles are capable of solubilizing hydrophobic drug in a hydrophilic environment.

[0006] U.S. Pat. No. 6,338,859 describes polymeric micelle compositions where the hydrophilic component includes poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) and the hydrophobic component is selected from a group consisting of polycesters, polyorthoesters, polyanhydride and derivatives thereof. The polyester group can be selected from poly(D,L-lactic acid), poly(glycolic acid), lactide/glycolide copolymers, poly(s-caprolactone) and derivatives thereof. The micelle composition contains a therapeutic agent which can be an antitumor compound, hydrophobic antibiotic, hydrophobic antifungal agent, an immunomodulator, an antiviral drug, or the like.

[0007] U.S. Pat. No. 6,383,811 describes formation of complexes of polyions such as DNA with polyampholytes i.e. polymers possessing both cationic and anionic moieties, and delivery of the complex into the cell.

[0008] U.S. Pat. No. 6,210,717 describes a composition composed of mixed polymeric micelles made of amphiphilic polyester-polycation copolymer and an amphiphilic polyester-sugar copolymer for delivery of nucleic acids into targeted host cells. The polyester-polycation forms an electrostatic interaction with polyanionic nucleic acids, and the polyester-sugar copolymer directs the micelle-nucleic acid complex to cells in vivo.

[0009] U.S. Pat. No. 6,429,200 describes delivery of polynucleotides to cells using cleavable reverse micelles. Other molecules such as polymers, and surfactants containing disulphide linkages can be included into the complex micelles to enhance the delivery.

[0010] U.S. Pat. No. 5,510,103 describes block copolymers having the hydrophilic and hydrophobic segments forming micelles and entrapping the hydrophobic drugs by physical methods. The hydrophilic segment is preferably poly(ethylene oxide) and hydrophobic segment is preferably poly(ϵ -benzyl-L-aspartate) while the preferred drug is adriamycin.

[0011] U.S. Pat. No. 5,955,509 describes use of poly(vinyl-N-heterocycle)-b-poly(alkylene oxide) copolymers in micelle containing pharmaceutical formulations. These copolymers respond to pH changes in the environment and can be used to deliver therapeutic compounds at lower pH values. The micelles of these polymers remain intact at neutral pH, e.g. at physiological pH, while they will release the contents when exposed to a lower pH environment such as in the tumor.

[0012] U.S. Pat. No. 6,497,895 describes hyperbranched micelles containing a core of mucic acid esters for the encapsulation of hydrophobic molecules. These polymers are useful for the transdermal delivery of the entrapped agent in a controlled manner.

[0013] U.S. Pat. No. 6,387,406 describes compositions of the poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers for oral delivery of biological agents.

[0014] Nishiyama et al (Pharm Res 2001, 18, 1035-1041; J Controlled Release 2001, 74, 83-94) have described the use of poly(ethylene oxide)-b-poly(α,β -aspartic acid) block copolymers forming micelles by interaction with an antitumor drug, specifically cisplatin.

[0015] Though the majority of these polymers can be used for oral delivery of bioactive agents, what is presently lacking are amphiphilic polymers capable of forming supramolecular assemblies that respond to an environmental stimuli such as pH change, thereby entrapping the contents in the micelle core at a low pH, such as that prevailing in the stomach, and rapidly releasing the contents at a higher pH, such as that prevailing in the intestine.

[0016] In our earlier filed U.S. patent application (Ser. No. 09/877,999, Jun. 8, 2001) we describe a series of ionizable diblock copolymers useful for the delivery of bioactive agents. A series of the polymers in this patent application partially fulfills the above requirement. These polymers are different from those disclosed in U.S. Pat. No. 5,955,509 in

that they form supramolecular assemblies at low pH, that could be dissociated upon increase in the pH above pKa of the carboxyl group. Another characteristic of these polymers is the presence of nonionizable and reversibly ionizable groups in the hydrophobic segment, where, hydrophobicity can be changed by controlling the ionization.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0017] The present invention relates to polymers useful in combination with pharmaceutical compositions containing at least one biologically active agent. More particularly, the invention relates to block copolymers having hydrophilic and hydrophobic segments suitable for, but not limited to, oral drug delivery. More particularly, the hydrophilic segment of the polymers is nonionic and the hydrophobic segment contains at least one reversibly ionizable pendant carboxyl group conferring pH-sensitivity to the polymers.

[0018] Accordingly, it is a primary objective of the instant invention to provide a copolymer which is composed of a hydrophilic segment made of poly(ethylene oxide) and a hydrophobic segment composed of vinyl monomers containing at least one pendant carboxyl group. More particularly, the vinyl monomers included in the polymer are acrylic acid or methacrylic acid having pendant carboxyl groups and butyl (alkyl)acrylate where the butyl segment can be a linear or branched chain. Thus, the hydrophobic segment is a mixture of non-ionizable butyl (alkyl)acrylate and ionizable (alkyl)acrylic acid which controls the hydrophobicity of the polymer.

[0019] Another objective of the instant invention is to prepare pharmaceutical compositions from the instantly disclosed polymers by entrapping at least one substance, preferably a biologically active agent, which is illustrated by, albeit not limited to a hydrophobic molecule, a cationic compound or macromolecule such as peptides and proteins bearing cationic residues. The entrapment can be physical (e.g. hydrophobic interaction, electrostatic interaction), or chemical (e.g. covalent linkage) in nature.

[0020] A further objective of the present invention is to prepare supramolecular assemblies having core-shell structure wherein the core is formed by the hydrophobic segment, which can reversibly dissociate and associate in response to a change in environmental pH because of the pendant carboxyl group. The size of these supramolecular assemblies can be between 5 to 1000 nanometers thereby forming a solution or colloidal dispersion in water. It is to be noted that in the further text terms "micelles" and "supramolecular assemblies" are used interchangeably and essentially mean structures having a size range of between about 5 to 1000 nanometers.

[0021] Yet another objective of the instant invention is to describe methods of entrapping the hydrophobic agents and cationic molecules in the supramolecular assemblies giving high incorporation efficiencies.

[0022] A still further objective of the present invention is to use these supramolecular assemblies for delivery of a bioactive agent into the body by, but not limited to, the oral route. Upon oral administration, the hydrophobic molecule trapped in the core of the supramolecular assembly will be protected from the harsh acidic conditions of the stomach and released in the intestine due to dissociation of micelle at high pH.

[0023] Other objectives and advantages of this invention will become apparent from the following description, inclusive of the experimental working examples, taken in conjunction with the accompanying drawings wherein are set forth, by way of illustration and example, certain embodiments of this invention. The drawings constitute a part of this specification and include exemplary embodiments of the instant invention and illustrate various objects and features thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0024] FIG. 1. demonstrates in vitro release of progesterone from PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) supramolecular assemblies as a function of pH;

[0025] FIG. 2: demonstrates the effect of pH on intensity of light scattered by solution of PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀);

[0026] FIG. 3. is a plot of plasma concentration versus time of fenofibrate upon oral administration of different formulations to Sprague-Dawley rats.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0027] Abbreviations:

[0028] nBA—n-butyl acrylate;

[0029] MAA—methacrylic acid;

[0030] EA—ethyl acrylate;

[0031] PEO—poly(ethylene oxide).

[0032] The present invention describes pharmaceutical compositions composed of block polymers composed of a poly(ethylene oxide) forming the hydrophilic segment and a poly(butyl (alkyl)acrylate-co-(alkyl)acrylic acid) forming the hydrophobic segment; and at least one biologically active agent. The molecular weight of the hydrophilic segment can be in the range of 200 to 80,000 Da, more preferably in the range of 500 to 10,000 Da, still more preferably in the range of 2,000 to 5,000 Da. The hydrophobic segments of the polymers in the present invention are composed of butyl (alkyl)acrylate and (alkyl)acrylic acid, where the alkyl chain is composed of from 0 to about 10 carbon atoms, inclusively, more preferably with 0 or 1 carbon atom. The butyl segment of the butyl (alkyl)acrylate can be a linear or branched chain including without limitation n-butyl and tert-butyl groups. The mole ratio of the butyl (alkyl)acrylate: (alkyl)acrylic acid in the hydrophobic segment is in the range of about 5:95 to 95:5, more preferably in the range of about 30:70 to 70:30. The length of the hydrophobic segment can be in the range of about 200 to 50,000, more preferably in the range of about 500 to 80,000 Da.

[0033] Amphiphilic block copolymers have a tendency to self-assemble in water forming micelles. Upon micellization, the hydrophobic segment forms a core and the hydrophilic segment forms the corona of the micelles. The core of these micelles can be used as a reservoir of hydrophobic compounds protecting them from the external environment. If the hydrophobic segment of the polymer contains reversibly ionizable moieties, then the hydrophobicity of the segment could be manipulated by controlling the ionization

of the moiety. Polymers of the present invention differ from other block copolymers in this aspect. In the polymers of the present invention, the hydrophobic segment is composed of the mixture of two monomers, one of them is butyl (alkyl) acrylate, which confers hydrophobicity to the segment. Butyl (alkyl)acrylate monomer is more preferably butyl acrylate or butyl methacrylate. The other monomer, (alkyl)acrylic acid has a pendant carboxyl group that can be reversibly ionized by changing the environmental pH. Thus, when the environmental pH is below the pKa of the carboxyl group, it will remain mostly in the unionized form and will confer hydrophobicity to the segment. This results in spontaneous aggregation of polymeric chains forming stable supramolecular assemblies or micelles in aqueous environment. However, when environmental pH is increased above pKa of the carboxyl group, its ionization will impart hydrophilicity to the hydrophobic segment. This may result in the dissociation of the micelle. (Alkyl)acrylic acid monomer is more preferably acrylic acid or methacrylic acid.

[0034] These supramolecular assemblies are in the size range of from about 5 to 1000 nanometers. Hydrophobic drugs are incorporated in the core of such supramolecular assemblies by methods that are known to one of ordinary skill in the art (see for example Lavasanifar et al J Controlled Release 2001, 77,155-60; Kohori et J Controlled Release 2002,78,155-63). Manipulation of the composition of the hydrophobic segment results in variation in the hydrophobicity of the polymer allowing control of the incorporation efficiencies of the hydrophobic drugs. Loadings in the range of 0.1 to 50% w/w more preferably in the range of 1 to 20% w/w of hydrophobic drugs are obtained using different drug loading procedures.

[0035] Block copolymers of the present invention are used to prepare pharmaceutical compositions containing hydrophobic molecules. Non-limiting examples of the hydrophobic molecules includes hypolipidemic agents such as fenofibrate, anticancer agents such as doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, camptothecin, megestrol acetate, teniposide, etoposide, antihypertensive agents such as candesartan cilexetil, non-steroidal anti-inflammatory agents such as indomethacin, celecoxib, antiviral agents such as retinovir, amprenavir, indinavir, efavirenz, immunosuppressive agents such as cyclosporin A, sirolimus, tacrolimus, and similar agents belonging to other therapeutic classes.

[0036] In an alternative embodiment of the present invention, the poly(butyl (alkyl)acrylate-co-(alkyl)acrylic acid) segment of the polymer will bear a negative charge at a pH above the pKa of carboxyl groups and form complexes with cationic molecules including without limitation polycations, peptides and proteins bearing cationic residues by electrostatic interactions. This will result in the partial or complete charge neutralization of polymer and/or cationic molecule thereby forming supramolecular assemblies or micelles. The cation or polycationic molecule will be entrapped in the core of such supramolecular assemblies. The term "cationic residues" refers to the functional groups imparting positive charge to the molecule such as cationic amino acids e.g. lysine, arginine, histidine or other functional groups such as primary, secondary, tertiary or quaternary amine groups present in the molecule.

[0037] The complexes of poly(ethylene oxide)-block-poly(n-butyl acrylate-co-methacrylic acid) with poly-l-

lysine are prepared in a buffer solution at pH 7.4. Supramolecular assemblies having unimodal size distribution within the size range of about 20 to 50 nm are obtained depending upon the molecular weight of the poly-l-lysine and composition of the polymer. On the other hand, complexes of poly(ethylene oxide)-block-poly(ethyl acrylate-co-methacrylic acid) with poly-l-lysine in pH 7.4 buffer results in formation of aggregates having multimodal size distribution with sizes above about 200 nm.

[0038] In yet another embodiment of the present invention, block copolymers are used to form stable coordination complexes with biologically active agents illustrated as metallic compounds such as cisplatin, carboplatin above the pKa of the carboxyl groups.

[0039] The presence of butyl (alkyl)acrylate in the hydrophobic segment plays several crucial roles in forming stable supramolecular assemblies. It confers hydrophobicity to the polymer chain, which is one of the important driving forces in the self-assembly of polymeric chains. It also increases the incorporation of hydrophobic drugs in the supramolecular assemblies. It is well known that carboxylic acid groups form intra- and/or intermolecular hydrogen-bonding complexes with oxygen present in the polyethylene oxide chain (see for example Donini et al, Int J Pharm, 2002,245, 83-91; Lele et al, J. Controlled Release, 2000, 69, 237-248). This results in the formation of large aggregates or sometimes in precipitation of the complex. This problem could be possible in poly(ethylene oxide)-block-poly(aspartic acid) polymers (Nishiyama et al Pharm Res 2001, 18, 1035-1041; Yokoyama et al J Controlled release 1996, 39, 351-356). It was evident in polymers having the composition poly(ethylene oxide)-block-poly(methacrylic acid) as reported previously (Ranger et al J Polymer Science: part A: Polymer Chemistry, 2001, 39, 3861-3874). One method for overcoming this problem is by incorporating hydrophobic monomers such as ethyl acrylate in the hydrophobic segment, as disclosed in our earlier U.S. patent application (Ser. No. 09/877,999 Jun. 8, 2001).

[0040] In accordance with the instantly disclosed invention, it was observed that polymers with improved characteristics could be obtained by incorporating butyl (alkyl)acrylate in the hydrophobic segment. One of the major advantages of polymers in accordance with the present invention is the presence of the butyl chain of the butyl (alkyl)acrylate that largely minimizes formation of such hydrogen bonding complexes and can prevent formation of aggregates. This aids in the formation of stable supramolecular assemblies having uniform size range.

[0041] For example, poly(ethylene oxide)-block-poly(n-butyl acrylate-co-methacrylic acid) with 50:50 mole ratio of n-butyl acrylate:methacrylic acid having molecular weight of about 5300 Da forms micelles of 30 nm at pH 5.0 while poly(ethylene oxide)-block-poly(ethyl acrylate-co-methacrylic acid) with 50:50 mole ratio of ethyl acrylate: methacrylic acid having molecular weight of about 5100 Da forms micelles of 120 nm at pH 5.0, which are possibly aggregates of several micelles.

[0042] An oral route is the most preferred route of administration for a pharmaceutically active agent. For oral delivery, the compositions can be used in the form of tablets, capsules, powders, lozenges, solutions, suspensions, syrups, elixirs, and the like. The pharmaceutical compositions of the

present invention are administered orally. The pharmaceutical compositions of the present invention can also be administered by a number of other routes, including without limitation, rectally, vaginally, topically, by pulmonary route, parenterally, including but not limited to intravenous, intra-arterial, intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous route.

[0043] The polymers in the present invention can be modified to attach targeting ligands such as lectin, antibodies or fragments of antibodies, peptides, vitamins or sugar molecules.

EXAMPLES

[0044] In all further text, figures appearing as subscript in the polymer composition indicate the mole ratio of that monomer present in the hydrophobic segment of the polymer.

Example 1

[0045] In Vitro Release of ^3H -progesterone from PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) Supramolecular Assemblies at Different pH:

[0046] Progesterone was used as a model hydrophobic drug to evaluate the effect of pH on drug release from supramolecular assemblies. ^3H -progesterone was loaded in the supramolecular assemblies of PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) of molecular weight 5300 Da by film casting method. Briefly, 10 mg polymer, 1 mg progesterone and 1 μCi ^3H -progesterone were dissolved in a mixture of dichloromethane, ethanol and water in a scintillation vial. The solvents were evaporated under reduced pressure to cast a film of polymer and drug on the glass surface. The film was hydrated with water to obtain the supramolecular assemblies, this solution was filtered through 2 μm filter to remove precipitated drug.

[0047] For in vitro release study, the solution of progesterone loaded supramolecular assemblies was filled in a dialysis bag (6000-8000 Da molecular weight cut off) and the bag was put in a beaker containing 200 mL of simulated gastric fluid, pH 1.2 maintained at 37° C. The release medium was magnetically stirred. After 2 hours, the pH of medium was adjusted to 7.2 by addition of sodium hydroxide and potassium dihydrogen phosphate. During the entire release experiment, 1 mL samples of release medium were withdrawn periodically to measure the radioactivity of ^3H -progesterone. As a control, the release of ^3H -progesterone from supramolecular assemblies was also measured at pH 1.2, pH 7.2 and at pH 1.2 in absence of polymer. The results of the release experiment are shown in FIG. 1.

[0048] As shown in FIG. 1, the progesterone is released rapidly in the absence of polymer at pH 1.2, suggesting that the dialysis bag does not form a barrier for the drug release. Further, the progesterone release from PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) supramolecular assemblies is very rapid at pH 7.2, while slow at pH 1.2. On the other hand, when the pH of the release medium is changed from 1.2 to 7.2 after 2 hours, the release rate increases significantly. This is evidentiary of pH dependent dissociation of supramolecular assemblies. At pH 1.2, the polymer exists in the form of supramolecular assemblies due to unionized carboxyl groups and the drug is released slowly from the core of

supramolecular assemblies. However, when the pH is increased to 7.2, the carboxyl groups become ionized resulting in the dissociation of supramolecular assemblies and the drug is released rapidly.

[0049] To support this data, pH dependent aggregation behavior of PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) was studied using dynamic light scattering. Polymer solutions (0.5 mg/mL) were prepared in citrate phosphate universal buffer and the pH was adjusted between about 2.2-7.0. The intensity of scattered light from these solutions at different pH was measured at 25° C. and 90° angle and was plotted as a function of pH. The results are shown in FIG. 2.

[0050] From FIG. 2, it is evident that the scattered light intensity is negligible at pH above ~5.5 while when the pH is decreased below 5.5, the intensity increases significantly suggesting association of polymeric chains. This indicates that below pH 5.5 the polymer is present in the form of supramolecular assemblies. The size of these supramolecular assemblies is in the range of 30-100 nm depending upon the environmental pH.

Example 2

[0051] Bioavailability Studies of Fenofibrate Entrapped in Supramolecular Assemblies upon Oral Administration to Rats

[0052] Fenofibrate (FNB) was used as a model poorly water-soluble hydrophobic drug to evaluate the effect of drug incorporation in supramolecular assemblies on the bioavailability upon oral administration to rats. In a series of experiments, FNB incorporation was studied in different PEO-b-poly(EA-co-MAA) and PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) polymers by emulsion and film casting methods. The FNB loading was higher in PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) polymers. Therefore these polymers were used to evaluate relative bioavailability of FNB loaded supramolecular assemblies in Sprague-Dawley rats.

[0053] The study was conducted on 3 fenofibrate formulations, namely FNB supramolecular assemblies, FNB standard formulation and resuspended FNB. FNB loaded supramolecular assemblies were prepared from PEO-b-poly(nBA₅₀-co-MAA₅₀) of about molecular weight 5300 Da by film casting method. Size of the supramolecular assemblies was in the range of about 100-300 nm. FNB standard formulation was prepared by suspending the powder from Lipidil Macro® (Fournier) capsule in 0.5% w/v carboxymethyl cellulose sodium (CMC Na) solution to obtain uniform suspension. FNB powder (Sigma) was also suspended in 0.5% w/v CMC Na solution to prepare resuspended FNB formulation which acts as a negative control.

[0054] Rats were divided into 3 groups of 6 animals each. The rats were fasted overnight and fed with standard diet throughout the study. Each formulation was administered orally at a dose of 7.5 mg/kg to 6 rats from a group. Blood was removed periodically from each rat, plasma was separated and stored at -80° C. till further use. FNB content from the plasma was determined and plotted against time, the results of which are shown in FIG. 3.

[0055] The results show that FNB incorporated in supramolecular assemblies results in highest peak plasma level, ie. 10.9 $\mu\text{g/mL}$ compared to 8.4 $\mu\text{g/mL}$ for standard formulation. Also, t_{max} was achieved rapidly by FNB loaded

supramolecular assemblies compared to standard formulation. Overall, the relative bioavailability of FNB was enhanced by 19% upon entrapment in supramolecular assemblies compared to standard FNB formulation, and the bioavailability enhancement was 133% compared to resuspended FNB powder. This enhancement in relative bioavailability is possibly due to release of drug from supramolecular assemblies in the nanoscopic size range, which increases the rate of dissolution of drug.

Example 3

[0056] Formation of Polyion Complex Micelles of PEO-b-P(nBA₅₀-co-MAA₅₀) with poly-l-lysine

[0057] Poly-l-lysine (PLL) of molecular weight 16,100 was used as a model cationic compound for formation of polyion micelles with PEO-b-P(EA₅₀-co-MAA₅₀) and PEO-b-P(nBA₅₀-co-MAA₅₀) copolymers with molecular weights of 5100 and 5700 Da, respectively. Polymer: PLL (-/+) charge ratios (mole: mole) of 1:1 and 2:1 were used for complex formation. Stock solutions of polymer and PLL (molecular weight 16,100) having concentration of 2.5 mg/mL were prepared in phosphate buffer (pH 7.4) and mixed at room temperature to obtain 1 mg/mL final polymer concentration. The solution was filtered through 0.2 μ m filter and size measurements were performed at 25° C. using dynamic light scattering (DLS). The results are shown in Table 1.

TABLE 1

Size of different polymer: PLL polyion micelles				
Polymer	Charge ratio (mol/mol)	Diameter (nm) mean $\pm$ SD	% Population	Polydispersity Mean $\pm$ SD
PEO-b-P(EA ₅₀ -co-MAA ₅₀)	1:1	1049 $\pm$ 170	65	0.571 $\pm$ 0.199
		35 $\pm$ 3.2	35	
PEO-b-P(EA ₅₀ -co-MAA ₅₀)	2:1	220 $\pm$ 5.1	100	0.448 $\pm$ 0.024
PEO-b-P(nBA ₅₀ -co-MAA ₅₀)	1:1	31 $\pm$.028	100	0.058 $\pm$ 0.012
PEO-b-P(nBA ₅₀ -co-MAA ₅₀)	2:1	32 $\pm$ 0.2	100	0.11 $\pm$ 0.019

[0058] The results of Table 1 show that complexation of PLL with PEO-b-P(EA₅₀-co-MAA₅₀) at different charge ratios results in formation of relatively large aggregates which could be attributed to the hydrogen bonding between poly(ethylene oxide) chain and carboxyl groups. In contrast, the complexation of PLL with PEO-b-P(nBA₅₀-co-MAA₅₀) at similar ratios results in formation of micelles having unimodal size distribution and low polydispersity indices. Similar complexes are obtained with PLL of different molecular weights.

Example 4

[0059] Complexation of PEO-b-P(nBA₅₀-co-MAA₅₀) with Verapamil Hydrochloride

[0060] Verapamil hydrochloride was used as a model cationic drug. Solutions of PEO-b-P(nBA₅₀-co-MAA₅₀) and verapamil hydrochloride in universal buffer were mixed to obtain final polymer concentration of 0.5 mg/mL and verapamil hydrochloride concentration of 0.8 mg/mL. The solu-

tion pH was adjusted to 6.1 and size was measured using DLS. Polyion complex micelles of 38 $\pm$ 10.3 nm were obtained.

[0061] All patents and publications mentioned in this specification are indicative of the levels of those skilled in the art to which the invention pertains. All patents and publications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

[0062] It is to be understood that while a certain form of the invention is illustrated, it is not to be limited to the specific form or arrangement of parts herein described and shown. It will be apparent to those skilled in the art that various changes may be made without departing from the scope of the invention and the invention is not to be considered limited to what is shown and described in the specification and drawings.

[0063] One skilled in the art will readily appreciate that the present invention is well adapted to carry out the objects and obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent therein. The compounds, compositions, biologically related compounds, methods, procedures and techniques described herein are presently representative of the preferred embodiments, are intended to be exemplary and are not intended as limitations on the scope. Changes therein and other uses will occur to those skilled in the art which are encompassed within the spirit of the invention and are defined by the scope of the appended claims.

[0064] Although the invention has been described in connection with specific preferred embodiments, it should be understood that the invention as claimed should not be unduly limited to such specific embodiments. Indeed, various modifications of the described modes for carrying out the invention which are obvious to those skilled in the art are intended to be within the scope of the following claims.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising:

a diblock copolymer of poly(ethylene oxide) and poly(butyl (alkyl)acrylate-co-(alkyl)acrylic acid); and at least one biologically active agent.

2. The polymer of claim 1 wherein said poly(ethylene oxide) segment has a molecular weight in the range of about 200-80,000 Da.

3. The polymer of claim 1 wherein said poly(butyl (alkyl)acrylate-co-(alkyl)acrylic acid) segment has a molecular weight in the range of about 200-80,000 Da.

4. The polymer of claim 1 wherein said alkyl is an alkyl chain having from 0 to about 10 carbon atoms.

5. The polymer of claim 1 wherein said butyl portion of the butyl (alkyl)acrylate is a linear or branched chain.

6. The polymer of claim 1 wherein said butyl (alkyl)acrylate:(alkyl)acrylic acid is in a molar ratio in the range of about 5:95 to 95:5.

7. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said diblock polymer is poly(ethylene oxide)-block-poly(n-butyl acrylate-co-methacrylic acid) having an n-butyl acrylate:methacrylic acid molar ratio of about 50:50.

8. The pharmaceutical composition of claim 1 in the form of supramolecular assemblies or micelles.

276

9. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein said supramolecular assemblies or micelles are in a size range of about 5 to 1000 nanometers.

10. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein said supramolecular assemblies associate or dissociate reversibly in response to environmental pH changes.

11. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein release rate of said biologically active agent increases with increase in pH.

12. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein the biologically active agent is a hydrophobic drug incorporated in said supramolecular assemblies by physical or chemical methods.

13. The pharmaceutical composition of claim 12 wherein the hydrophobic drug is fenofibrate.

14. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein the biologically active agent is a cation or polycation.

15. The pharmaceutical composition of claim 14 wherein said polycation is a peptide or protein bearing cationic residues.

16. The pharmaceutical composition of claim 14 wherein the cation or polycation interacts electrostatically with said (alkyl)acrylic acid units.

17. The pharmaceutical composition of claim 14 wherein the cation is verapamil hydrochloride.

18. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein the biologically active agent forms metal coordination complexes with said (alkyl)acrylic acid units.

19. The pharmaceutical composition of claim 18 wherein the biologically active agent is cisplatin.

20. The pharmaceutical composition of claim 18 wherein the biologically active agent is carboplatin.

21. The pharmaceutical composition of claim 12 wherein incorporation of a hydrophobic drug in the supramolecular assemblies enhances the bioavailability of the hydrophobic drug upon oral administration.

22. The pharmaceutical composition of claim 8 which is administered by oral, intravenous, intra-arterial, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal, rectal, vaginal or topical route.

23. The pharmaceutical composition of claim 8 having a targeting ligand on a surface thereof.

* * * * *