

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-074834-00000-0000

Fecha: 2011-06-15 17:09:38
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 39

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-74834

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE

INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

TITULO: FORMULACIÓN DE DEPÓSITO DE OCTREOTIDA CON NIVELES DE EXPOSICIÓN CONSTANTEMENTE ALTOS.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 15 de junio de 2011

P2011/000112

OLARTEM

OLARTE MOURE & ASOC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-074834-00000-0000

Fecha: 2011-06-15 17:09:38

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 39


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000112

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Markus, AHLHEIM; (2) Holger, PETERSEN.

Dirección: (1) Y (2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/067049

Fecha Diciembre 14, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/079047

Fecha Julio 15, 2010

6

Título (54) FORMULACIÓN DE DEPÓSITO DE OCTREOTIDA CON NIVELES DE EXPOSICIÓN CONSTANTEMENTE ALTOS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/52.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

Diciembre 15, 2008

08171712.6

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Junio de 2011

10

ANEXOS☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-102832

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

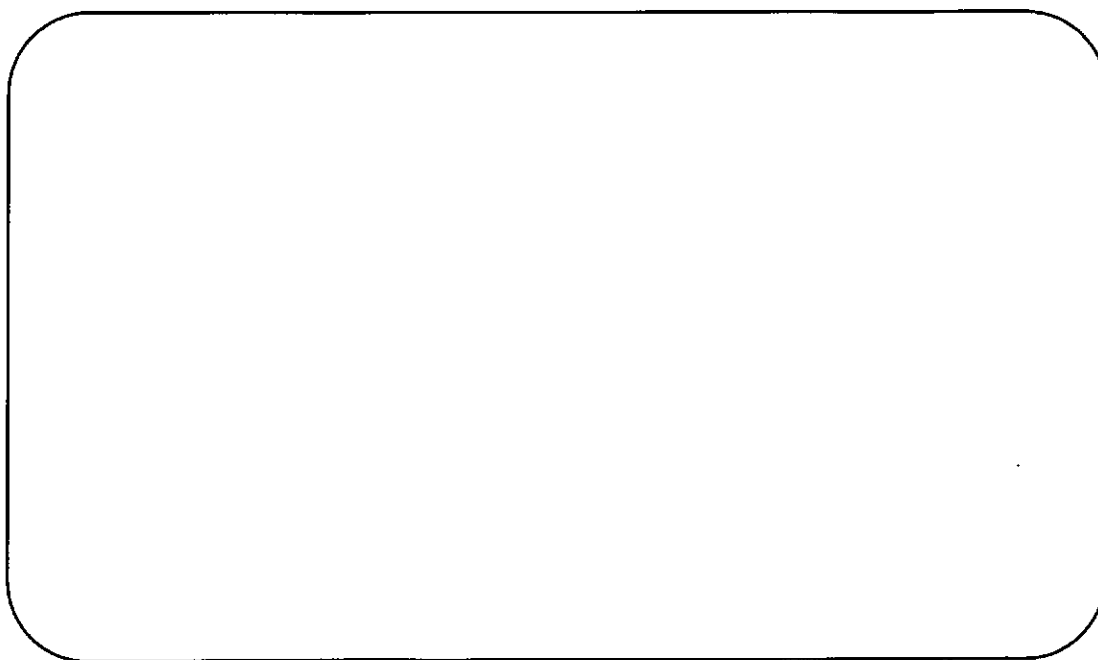
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

3


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0057218

Bogotá D.C., Junio 14 de 2011 - 16:35:56

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
TRANSFERENCI	BANCO DE BOGOTA	062754387	418305860	14/06/2011	6.516.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-074834-00000-0000

Fecha: 2011-06-15 17:09:38

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 39

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

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

, Junio 14 de 2011 - 16:35:57

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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



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

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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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



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

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 REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Fedepe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

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.

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

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 *M. Stettin*

3. in his/her function as *off. pers.*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified 23. Aug. 2006

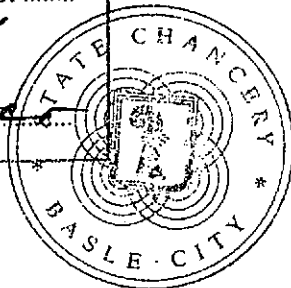
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *P.0491 18.08.04*

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

Heidi Fischer



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from AHLHEIM, Markus to NOVARTIS AG, dated 05 November 2009 (05.11.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from PETERSEN, Holger to NOVARTIS AG, dated 05 November 2009 (05.11.2009)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 July 2010 (15.07.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/079047 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/52 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/067049

(22) International Filing Date:
14 December 2009 (14.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08171712.6 15 December 2008 (15.12.2008) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHLHEIM, Markus [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). PETERSEN, Holger [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: GRUBER, Markus; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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

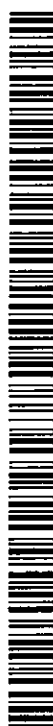
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

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



WO 2010/079047 A2

(54) Title: OCTREOTIDE DEPOT FORMULATION WITH CONSTANTLY HIGH EXPOSURE LEVELS

(57) Abstract: The present invention relates to sustained release formulations comprising as active ingredient octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and two different linear polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs).

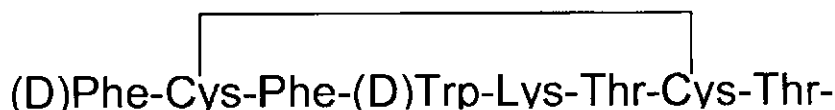
Octreotide depot formulation with constantly high exposure levels

The present invention relates to sustained release formulations comprising as active ingredient octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and certain linear polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs).

The pharmaceutical compositions according to the present invention are indicated for inter alia long-term maintenance therapy in acromegalic patients, and treatment of severe diarrhea and flushing associated with malignant carcinoid tumors and vasoactive intestinal peptide tumors (vipoma tumors).

Peptide drugs are usually administered systemically, e.g. parenterally. However, parenteral administration may be painful and cause discomfort, especially for repeated daily administrations. In order to minimize the number of injections to a patient, the drug substance is advantageously administered as a depot formulation. A common drawback with injectable depot formulations is the fluctuation in plasma levels such as high peak levels together with plasma levels close to zero during the entire release period.

The present invention now provides an improved depot formulation providing constantly high exposure level. Furthermore, the depot formulation of the present invention reach the exposure level rapidly, i.e. have only a short or no lag phase. The depot formulations of the present invention comprise as active ingredient (drug substance) octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. Octreotide is a somatostatin analog having the following formula:



The active ingredient may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt of octreotide, such as an acid addition salt with e.g. inorganic acid, polymeric acid or organic acid, for example with hydrochloric acid, acetic acid, lactic acid, citric acid, fumaric acid, malonic acid, maleic acid, tartaric acid, aspartic acid, benzoic acid, succinic acid or pamoic (embonic) acid.

- 2 -

Acid addition salts may exist as mono- or divalent salts, e.g. depending whether 1 or 2 acid equivalents are added. Preferred is the pamoate monosalt of octreotide.

To sufficiently control the hGH and IGF-1 levels of acromegaly patients a constant octreotide plasma level of as high as at least 1.5 ng/ml, 1.8 ng/ml or 2 ng/ml are required to sufficiently control the disease (therapeutic target plasma concentration). Developing a PLGA depot formulation which can constantly achieve these high plasma levels over an extended period of time has been proven very challenging. So far, none of the described octreotide depot formulations are able to meet the target plasma level with a dosage of 12 mg/kg body weight in rabbits (Male New Zealand White rabbits (HsdIff:NZW), ~ 3 kg $\pm$ 20% at arrival (Harlan Netherlands)) over an extended time of more than 50 days. Sustained release formulations comprising as active ingredient octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs) have been described, for instance, in GB2265311 or WO2007/071395. However, the prior art formulations show either long phases of low levels ("lag phases") as Batch 1-2 described in Figure 1 and/or in between of the diffusion controlled release and the erosion controlled release a "valley" as Batch 1-2 and 1-3 described in Figure 1.

It has now surprisingly found in accordance with the present invention that formulations comprising two different linear PLGA polymers having a lactide:glycolide comonomer (L:G) ratio of 75:25 and different viscosities provide a favorable release profile, in particular with respect to lag phase or the valley. The formulations of the present invention have been found to be able to provide sustained high octreotide plasma levels of at least 1.5 ng/ml, 1.8 ng/ml or 2 ng/mL for extended period of time such as e.g. at least 50 days. The favorable release profile over an extended time is therefore particularly suitable for a sustained release formulation which can be applied over a longer time than currently marketed sustained release formulation of octreotide, also known as Sandostatin® LAR®, which is administered every 28 days.

In one aspect, the present invention provides an octreotide depot formulation composed of a blend of two different PLGA polymers both of a L:G ratio of 75:25 but of different inherent viscosities. The different polymers preferably have different end groups, e.g. an ester and a carboxy end group. The formulation shows constantly a high exposure for at least 50 days, preferably at least about 2 months, in rabbits after i.m. injection. Furthermore, the depot

- 3 -

formulations of the present invention show a short lag phase until the therapeutic target level is reached. For a single injection, a typical lag phase between the initial burst and reaching the therapeutic target plasma concentration of a formulation of the present invention is shorter than 12 days, e.g. between 4 to 12 days or 6 to 10 days.

The particle size distribution of the drug substance influences the release profile of the drug from the depot form. The drug substance which is used to prepare the depot formulation is crystalline or in the form of an amorphous powder. Preferred is an amorphous powder which has a particle of a size of about 0.1 microns to about 15 microns (99% > 0.1 microns, 99% < 15 microns), preferably from 1 to less than about 10 microns (90% > 1 microns, 90% < 10 microns). The drug substance preferentially undergoes a micronization process to present the required particle size distribution.

The present invention further provides a sustained release pharmaceutical composition (depot) comprising as active ingredient octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof incorporated in a poly(lactide-co-glycolide)s (PLGAs) matrix, for instance in form of microparticles, implants or semisolid formulations.

The pharmaceutical composition according to the present invention allows a sustained release of the active ingredient in a patient in need (preferably a human) over a period of at least 45 days, at least 50 days, at least 60 days, at least 75 days or at least 90 days. The pharmaceutical composition of the present invention allows a sustained release of the active ingredient between 60 to 120 days. During the release of the active ingredient the plasma levels of octreotide are within the therapeutic range. It is understood that the exact dose of octreotide will depend on a number of factors, including the condition to be treated, the severity of the condition to be treated, the weight of the subject and the duration of therapy. The favorable release profile of the present invention allows for longer administration intervals of the pharmaceutical compositions of the present invention as compared to the prior art formulations. So far no octreotide depot formulation with longer dosing intervals than every 28 days have been approved for therapy. The depot formulations of the present invention are now, due to their favorable release profile, suitable for administration once every 2 months (e.g. every 8 weeks or every 60 days) up to once every 4 months (e.g. every 16 weeks or every 120 days). In one preferred embodiment, the depot formulation of the

- 4 -

present invention are administered once every 3 months (e.g. every 12 weeks or every 90 days).

Surprisingly fluctuations in plasma levels can be significantly reduced by using a suitable combination of two different linear PLGAs in the pharmaceutical composition according to the present invention.

The drug substance is incorporated into a biodegradable polymer matrix consisting of two different linear polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs). The PLGAs have a lactide: glycolide monomer ratio of 75:25.

The PLGAs according to the present invention have a molecular weight (Mw) ranging from 1,000 to 500,000 Da, preferably from 5,000 to 100,000 Da. The architecture of the polymers is linear.

The inherent viscosity (IV) of the PLGAs according to the present invention is below 0.9 dl/g in CHCl₃, preferentially below 0.8 dl/g, preferably below 0.6 dl/g, more preferably between 0.1 dl/g to 0.5 dl/g in CHCl₃. The inherent viscosities can be measured by the conventional methods of flow time measurement, as described for example in "Pharmacopée Européenne", 1997, pages 17-18 (capillary tube method). Unless stated otherwise, these viscosities have been measured at 25°C at a concentration of 0.1% in CHCl₃.

End groups of the PLGAs according to the present invention can be but are not limited to Hydroxy, carboxy, ester or the like.

The drug substance content of the depot formulation (the loading) is in a range of 1% to 30%, preferred 10% to 25%, more preferred 15% to 20%. The loading is defined as the weight ratio of drug substance as free base to the total mass of the PLGA formulation.

Suitable polymers are commonly known but not limited to those commercially available as RESOMER® by Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany, LACTEL® by Durect Corp., Pelham, AL, USA, MEDISORB® by Lakeshore, Inc., Cambridge, MA, USA, PURASORB® by PURAC biochem BV, Gorinchem, The Netherlands. Particularly

- 5 -

preferred polymers of the present invention are Resomer® RG 752 H and Resomer ® RG 753 S.

The pharmaceutical composition according to the present invention can be manufactured aseptically or non-aseptically and sterilized terminally by gamma irradiation. Preferred is terminal sterilization by gamma irradiation, resulting in a product with the highest sterility assurance possible.

The pharmaceutical composition according to the present invention may also contain one or more pharmaceutical excipients modulating the release behavior in an amount of 0.1% to 50%. Examples of such agents are: Polyvinyl alcohol, Polyvinyl pyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium (CMC-Na), dextrin, polyethylene glycol, suitable surfactants such as poloxamers, also known as poly(oxyethylene-block-oxypropylene), Poly(oxyethylene)-sorbitan-fatty acid esters known and commercially available under the trade name TWEEN® (e.g. Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), Sorbitan fatty acid esters e.g. of the type known and commercially available under the trade name SPAN, Lecithins, inorganic salts such as zinc carbonate, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, or protamine, e.g. human protamine or salmon protamine, or natural or synthetic polymers bearing amine-residues such as polylysine .

The pharmaceutical composition according to the present invention can be a depot mixture or a polymer blend of different polymers in terms of compositions, molecular weight and/or polymer architectures. A polymer blend is defined herein as a solid solution or suspension of two different linear polymers in one implant or microparticle. A mixture of depots in contrast is defined herein as a mixture of two depots like implants or microparticles or semisolid formulations of different composition with one or more PLGAs in each depot. Preferred is a pharmaceutical composition wherein the two PLGAs are present as polymer blend.

The pharmaceutical composition according to the present invention can be in the form of implants, semisolids (gels), liquid solutions or suspensions which solidify in situ once they are injected or microparticles. Preferred are microparticles. Preparation of microparticles comprising octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof is known and for instance disclosed in US5,445,832 or US5,538,739.

The following part of the invention is focused on polymer microparticles although the descriptions are applicable for implants, semisolids and liquids as well.

The microparticles according to the present invention may have a diameter from a few submicrons to a few millimeters, e.g. from about 0.01 microns to about 2 mm, e.g. from about 0.1 microns to about 500 microns. For pharmaceutical microparticles, diameters of at most about 250 microns, e.g. 10 to 200 microns, preferably 10 to 130 microns, more preferably 10 to 90 microns.

The microparticles according to the present invention may be mixed or coated with an anti-agglomerating agent or covered by a layer of an anti-agglomerating agent, e.g. in a prefilled syringe or vial. Suitable anti-agglomerating agents include, e.g. mannitol, glucose, dextrose, sucrose, sodium chloride, or water soluble polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone or polyethylene glycol, e.g. with the properties described above.

The manufacturing process for the depot formulation of the current invention is described in detail for microparticles:

The microparticles may be manufactured by several processes known in the art, e.g., coacervation or phase separation, spray drying, water-in-oil (W/O) or water-in-oil-in-water (W/O/W) or solids-in-oil-in-water (S/O/W) emulsion/suspension methods followed by solvent extraction or solvent evaporation. The emulsion/suspension method is a preferred process, which comprises the following steps:

- (i) preparation of an internal organic phase comprising
 - (ia) dissolving the polymer or polymers in a suitable organic solvent or solvent mixture;
optionally dissolving/dispersing suitable additives;
 - (ib) dissolving/suspending/emulsification of the drug substance in the polymer solution obtained in step (ia);
- (ii) preparation of an external aqueous phase containing stabilizers and optionally but preferably buffer salts;
- (iii) mixing the internal organic phase with the external aqueous phase e.g. with a device creating high shear forces, e.g. with a rotor-stator mixer (turbine) or static mixer, to form an emulsion; and

- 7 -

- (iv) hardening the microparticles by solvent evaporation or solvent extraction, washing the microparticles, e.g. with water, collecting and drying the microparticles, e.g. freeze-drying or drying under vacuum, and sieving the microparticles through 140 μm .

Suitable organic solvents for the polymers include e.g. ethyl acetate, acetone, THF, acetonitrile, or halogenated hydrocarbons, e.g. methylene chloride, chloroform or hexafluoroisopropanol.

Suitable examples of a stabilizer for step (iib) include Poly(vinylalcohol) (PVA), in an amount of 0.1 to 5%, Hydroxyethyl cellulose (HEC) and/or hydroxypropyl cellulose (HPC), in a total amount of 0.01 to 5%, Poly(vinyl pyrrolidone), Gelatin, preferably porcine or fish gelatin.

The dry microparticles composition can be terminally sterilized by gamma irradiation (overkill sterilization), optionally in bulk or after filling in the final container resulting in the highest sterility assurance possible. Alternatively the bulk sterilized microparticles can be resuspended in a suitable vehicle and filled as a suspension into a suitable device such as double chamber syringe with subsequent freeze drying.

The pharmaceutical composition according to the present invention containing microparticles may also contain a vehicle to facilitate reconstitution.

Prior to administration, the microparticles are suspended in a suitable vehicle for injection. Preferably, said vehicle is water based containing pharmaceutical excipients such as mannitol, sodium chloride, glucose, dextrose, sucrose, or glycerins, non-ionic surfactants (e.g. poloxamers, poly(oxyethylene)-sorbitan-fatty acid esters, carboxymethyl cellulose sodium (CMC-Na), sorbitol, poly(vinylpyrrolidone), or aluminium monostearate in order to ensure isotonicity and to improve the wettability and sedimentation properties of the microparticles. The wetting and viscosity enhancing agents may be present in an amount of 0.01 to 1%; the isotonicity agents are added in a suitable amount to ensure an isotonic injectable suspension.

The invention further provides the use of a pharmaceutical composition according to the present invention for inter alia long-term maintenance therapy in acromegalic patients, and

- 8 -

treatment of severe diarrhea and flushing associated with malignant carcinoid tumors and vasoactive intestinal peptide tumors (vipoma tumors).

The utility of the pharmaceutical compositions according to the present invention can be shown in standard clinical or animal studies.

The invention further provides a kit comprising the depot formulation in a vial, optionally equipped with a transfer set, together with a water-based vehicle in an ampoule, vial or prefilled syringe or as microparticles and vehicle separated in a double chamber syringe.

Brief Description of the Drawings

FIG. 1 shows examples 1-1, 1-2 and 1-3 (formulation variants C, B, A and in comparison. Octreotide serum conc. over time after 12 mg/kg dosage i.m. into rabbits. Mean and SD of 4 animals.

Experimental Part

The following examples are illustrative, but do not serve to limit the scope of the invention described herein. The examples are meant only to suggest a method of practicing the present invention.

Example 1: Microparticle preparation

An appropriate amount of the PLGA polymers is dissolved in an appropriate amount of dichloromethane to give an appropriate polymer concentration as stated in column "PLGA conc." in Table 2. An appropriate amount of drug substance is weight into a glass beaker and the polymer solution is poured over the drug substance so that the resulting microparticles have a drug load as stated in column "drug load".

E.g. for microparticles with a drug load of 20% and a polymer concentration of 20% the numbers are as the following: 3.547 g of the PLGA polymers are dissolved into 17.7 ml dichloromethane to give a 20 % (w/v) polymer solution. 1.453 g of octreotide pamoate with a free peptide content of 68.8% (corresponding to 1.00 g = 20% octreotide free base) is weight into a glass beaker and the polymer solution is poured over the drug substance.

- 9 -

The suspension is homogenized with an Ultra-Turrax rotor-stator mixer with 20'000 rpm for 1 min under cooling with an ice/water mixture. This suspension is referred to as S/O suspension.

10.00 g of Polyvinylalcohol PVA 18-88, 3.62 g KH_2PO_4 and 15.14 g Na_2HPO_4 are dissolved in 2.00 L deionized water to form a 0.5% PVA 18-88 solution buffered to pH 7.4.

The S/O suspension is mixed with the 0.5 % PVA18-88 solution by pumping the S/O suspension with the help of a flexible tube pump (Perpex, Viton tube) at a rate of 10 ml/min into a turbine and by pumping the aqueous solution with a gear pump (Ismatec MV-Z/B with pumping head P140) at a rate of 200 ml/min into the same turbine. The two solutions are mixed in the turbine as described in Table 2. The homogenized S/O/W emulsion is collected into a 2 L glass beaker which is prefilled with 200 ml of the buffered PVA solution.

The S/O/W emulsion is then heated up to 45°C in 5 h. The temperature of 45°C is hold for further 2 h min, before the batch is cooled to room temperature again. During this process escaping dichloromethane is removed by vacuum and the batch is stirred by a 4 blade-propeller-stirrer at 250 rpm.

As a result, microparticles are formed out of the S/O/W emulsion. The microparticles are collected by filtration (5 μm). They are washed 5 times with 200 ml water and dried for 36 h at 20°C and 0.030 mbar. The dried microparticles are sieved through 140 μm and filled under nitrogen into glass vials. Prepared in that way, the microparticles are sterilized by gamma-irradiation with a dose of 30 kGy.

The particle size of the microparticles is measured by laser light diffraction. The microparticles are resuspended in white spirit using ultra sound. Table 2 gives the diameter x90 (90% of all particles are smaller than this value) after 120 seconds of ultra sound treatment.

The assay of the microparticles is determined by HPLC after dissolving the microparticles with ultra sound in a 3:2 mixture of acetonitrile and methanol and further 1:1 dilution with a sodium acetate buffer (pH 4). The solution is cleared from residual particulate matter by centrifugation.

Table 2: Examples 1-1: octreotide pamoate microparticles prepared by blend of two linear PLGAs (75:25). Comparative examples 1-2 and 1-3: octreotide pamoate microparticles prepared by blend of two or three linear PLGAs.

Ex. Batch	Drug Load (%)	PLGA conc. (%)	A	B	C	D	Turbine speed (rpm)	Particle size x_{90} (μm)	Assay (%)
1-1 Var C	20	20		30	70	--	2800	60	18.4
1-2 Var B	20	20	33	--	34	33	3800	68.4	19.6
1-3 Var A	20	20	--	--	50	50	4500	58.6	18.6

- A: PLGA 65:35 ester 0.6 dL/g (%)
B: PLGA 75:25 acid 0.2 dL/g (%)
C: PLGA 75:25 ester 0.4 dL/g (%)
D: PLGA 85:15 ester 0.6 dL/g (%)

Example 2: Vehicle compositions A to G

CMC-Na, Mannitol and Pluronic F68 in an amount as given in Table 3 are dissolved in about 15 ml hot deionized water of a temperature of about 90°C under strong stirring with a magnetic stirrer. The resulting clear solution is cooled to 20°C and filled up with deionized water to 20.0 ml.

Table 3: Suitable vehicles for the microparticles (Amounts given in g)

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0.05	0.14	0.28	0.35	0.40
Mannitol	0	1.04	0.99	0.90	0.76	0.74	0.68
Pluronic F68	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04

Example 3: Microparticle suspension

180 mg of microparticles of example 1-1, 1-2 or 1-3 are suspended in 1.0 ml of a vehicle of composition D (Table 3) in a 6 R vials. The suspensions are homogenized by shaking for

about 30 seconds by hand. The reconstituted suspension may be injected without any issues using a 20 Gauge needle.

Example 4: Lyophilisation of the microparticles

180 mg of microparticles of example 1-1, 1-2 or 1-3 are reconstituted in 1 ml of the vehicle composition F (Table 3), homogenized by stirring for 1 to 12 hours and then freeze-dried in a lyophilisator. Reconstitution of the lyophilized microparticles with 1 ml pure water (aqua ad injectabilia) resulted in fast and good wetting of the microparticles that may be injected without any issues using a 20 Gauge needle.

Example 5: Release profile in vivo (rabbits)

Microparticles containing octreotide are suspended in 1 ml of a suitable aqueous vehicle and the resulting suspension is injected intramuscularly (i.m.) into male New Zealand White rabbits in a dose of 12 mg/kg. For each dosage form (test group) 4 animals are used. After defined time periods (indicated in the table 4) plasma samples are taken and analyzed for octreotide concentration by radioimmunoassay (RIA).

Table 4: Plasma levels Example 1-1

Time [days] / Subject No.	473	474	476	480	Mean or Range#	SD
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.021	56.026	41.316	52.099	48.148	49.397	6.274
0.042	40.769	50.921	37.531	30.494	39.929	8.491
0.083	16.154	25.658	15.185	11.889	17.222	5.913
0.167	4.590	5.408	4.654	2.617	4.317	1.193
0.25	2.103	1.987	1.383	1.006	1.620	0.517
1	0.763	0.597	0.503	0.517	0.595	0.119
2	0.579	0.694	0.513	0.476	0.566	0.096
6	1.769	2.105	1.556	1.802	1.808	0.226
9	2.218	2.895	2.099	1.864	2.269	0.442
16	2.744	2.750	2.198	2.136	2.457	0.336
23	2.436	3.118	2.185	2.049	2.447	0.475
30	2.192	2.579	1.741	2.173	2.171	0.342
37	2.564	3.526	2.049	2.605	2.686	0.614

14

44	1.731	3.053	1.667	2.420	2.218	0.653
51	2.589	2.355	1.259	2.914	2.279	0.718
58	2.128	1.842	1.104	2.975	2.012	0.773
65	1.206	1.684	0.712	2.333	1.484	0.691
72	0.631	1.056	0.613	1.358	0.915	0.360
79	0.218	0.600	0.389	0.837	0.511	0.268
86	0.111	0.219	0.143	0.425	0.225	0.141
93	0.000	0.105	0.000	0.231	0.084	0.110
100	0.000	0.000	0.000	0.111	0.028	0.056

Claims:

1. A sustained release pharmaceutical composition comprising two different linear polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs) and as active ingredient octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the plasma concentration of the active ingredient in rabbits with a dosage of 12 mg/kg is constantly higher than 1.5 ng/ml for at least 50 days.
2. A sustained release pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the plasma concentration of the active ingredient is higher than 1.8 ng/ml.
3. A sustained release pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein the therapeutic target plasma concentration is reached after 6 to 12 days.
4. A sustained release pharmaceutical composition according to claim 1, 2 or 3 wherein the two different polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs) are both of a lactide:glycolide ratio of 75:25.
5. A sustained release pharmaceutical composition according to claim 4 wherein the two polymers have a different inherent viscosity.
6. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 5 wherein the PLGAs are present as polymer blend.
7. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 6 wherein the PLGAs have different end groups.
8. The pharmaceutical composition according to claim 7 wherein one PLGA has an ester end group and one PLGA has an acid end group.
9. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8 wherein the inherent viscosity of the PLGAs is below 0.1 and 0.5 dL/g in CHCl₃ at 25°C.
10. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 9 comprising the pamoate salt of octreotide.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10 wherein the release of the active ingredient in a patient is between 60 and 120 days.



- 14 -

12. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 11 in form of microparticles, a semisolid or an implant.
13. The pharmaceutical composition according to claim 12 in form of microparticles.
14. The pharmaceutical composition according to claim 13 wherein the microparticles have a diameter between 10 μm and 90 μm .
15. The pharmaceutical composition according to claim 13 or 14 wherein the microparticles are additionally covered or coated with an anti-agglomerating agent.
16. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 15 sterilized by gamma irradiation.
17. Use of a pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 16 for long-term maintenance therapy in acromegalic patients, and treatment of severe diarrhea and flushing associated with malignant carcinoid tumors and vasoactive intestinal peptide tumors (vipoma tumors).
18. A use of a pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 16 wherein the pharmaceutical composition is administered about once every two months to about once every two to three months.
19. A method of administering octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof for long-term maintenance therapy in acromegalic patients, and treatment of severe diarrhea and flushing associated with malignant carcinoid tumors and vasoactive intestinal peptide tumors (vipoma tumors), said method comprising administering to a patient in need of octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof a pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 16.
20. The method of claim 19 wherein the pharmaceutical composition is administered about once every two months to about once every two to three months.
21. A process of manufacturing microparticles according to claim 13 or 14 comprising
 - (i) preparation of an internal organic phase comprising
 - (ia) dissolving the polymers in a suitable organic solvent or solvent mixture;

- 15 -

- (ib) dissolving/suspending/emulsification of the drug substance in the polymer solution obtained in step (ia);
 - (ii) preparation of an external aqueous phase containing stabilizers;
 - (iii) mixing the internal organic phase with the external aqueous phase to form an emulsion; and
 - (iv) hardening the microparticles by solvent evaporation or solvent extraction, washing the microparticles, drying the microparticles and sieving the microparticles through 140 μm .
22. An administration kit comprising the pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 17 in a vial, together with a water-based vehicle in an ampoule, vial or prefilled syringe or as microparticles and vehicle separated in a double chamber syringe.

R

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Julio de 2010 (15.07.2010)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2010/079047 A3

(51) Clasificación Internacional de Patente:

A61K 47/10 (2006.01) *A61K 38/31* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2009/067049

(22) Fecha de Presentación Internacional:

14 de Diciembre de 2009 (14.12.2009)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad

08171712.6 15-Diciembre-2008 (15.12.2008) EP

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
AHLHEIM, Markus [DE/CH]; Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **PETERSEN,**
Holger [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-
4002 Basilea (CH).

(74) Agente : **GRUBER, Markus**; NOVARTIS
PHARMA AG, Departamento de Patentes, CH-4002
Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada tipo de protección
nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasíaticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y
otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
-- antes del vencimiento del límite de tiempo para
enmendar las reivindicaciones, y para volverse a
publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla
48.2(h))

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda
internacional: 16 de Septiembre de 2010

(54) Título : **FORMULACIÓN DE DEPÓSITO DE OCTREOTIDA CON NIVELES DE EXPOSICIÓN
CONSTANTEMENTE ALTOS**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación sostenida, las cuales comprenden, como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y dos diferentes polímeros lineales de poli-láctido-co-glicólico (PLGAs).

WO 2010/079047 A3

FORMULACIÓN DE DEPÓSITO DE OCTREOTIDA CON NIVELES DE
EXPOSICIÓN CONSTANTEMENTE ALTOS

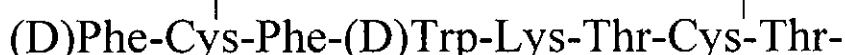
La presente invención se refiere a formulaciones de liberación
5 sostenida, las cuales comprenden, como ingrediente activo,
octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
ciertos polímeros lineales de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente
invención se indican, entre otras cosas, para la terapia de
10 mantenimiento a largo plazo en los pacientes acromegálicos, y el
tratamiento de diarrea grave y deposición repentina asociada con
tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales
vasoactivos (tumores de vipoma).

Los fármacos peptídicos se administran usualmente
15 sistémicamente, por ejemplo, parenteralmente. Sin embargo, la
administración parenteral puede ser dolorosa y puede provocar
malestar, en especial para las administraciones diarias repetidas.
Con el objeto de minimizar el número de inyecciones a un paciente,
la sustancia de fármaco se administra convenientemente como una
20 formulación de depósito. Un inconveniente común con las
formulaciones de depósito inyectables es la fluctuación en los
niveles en plasma, tales como los niveles pico altos, junto con los
niveles en plasma cerca de cero durante todo el período de
liberación.

25 La presente invención proporciona ahora una formulación de

depósito mejorada proporcionando un nivel de exposición constantemente alto. Adicionalmente, la formulación de depósito de la presente invención alcanza el nivel de exposición rápidamente, es decir, tiene solamente una fase de retardo corta o ninguna fase de retardo. Las formulaciones de depósito de la presente invención comprenden, como ingrediente activo (sustancia de fármaco), octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La octreotida es un análogo de somatostatina que tiene la siguiente fórmula:



El ingrediente activo puede estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable de octreotida, tal como una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico, un ácido polimérico o un ácido orgánico, por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico o ácido pamoico (embónico). Las sales de adición de ácido pueden existir como sales mono- o di-valentes, por ejemplo, dependiendo de si se agregan 1 ó 2 equivalentes de ácido. Se prefiere la mono-sal de pamoato de octreotida.

Para controlar suficientemente los niveles de hGH e IGF-1 de los pacientes con acromegalia, se requiere un nivel constante de

octreotida en plasma de tan alto como cuando menos 1.5 nanogramos/mililitro, 1.8 nanogramos/mililitro, o 2 nanogramos/mililitro, para controlar suficientemente la enfermedad (concentración terapéutica objetivo en plasma). El desarrollo de una formulación de depósito de PLGA que pueda alcanzar constantemente estos altos niveles en plasma durante un período de tiempo prolongado, ha probado ser muy desafiante. Hasta ahora, ninguna de las formulaciones de depósito de octreotida descritas es capaz de alcanzar el nivel objetivo en plasma con una dosificación de 12 miligramos/kilogramo de peso corporal en conejos (conejos blancos Nueva Zelanda machos (HsdIlf:NZW), de aproximadamente 3 kilogramos $\pm$ 20 por ciento al llegar (Harlan Netherlands)) durante un tiempo prolongado de más de 50 días. Las formulaciones de liberación sostenida, las cuales comprenden, como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y polímeros de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs) se han descrito, por ejemplo, en la Patente Británica Número GB2265311 o en la Publicación Internacional Número WO2007/071395. Sin embargo, las formulaciones de la técnica anterior muestran ya sea fases largas de niveles bajos ("fases de retardo") como el Lote 1-2 descrito en la Figura 1 y/o entre la liberación controlada por difusión y la liberación controlada por erosión ("valle") como los Lotes 1-2 y 1-3 descritos en la Figura 1.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado, de acuerdo con la presente invención, que las formulaciones que

comprenden dos polímeros lineales de PLGA diferentes que tienen una proporción de comonomero de láctido: glicólido (L:G) de 75:25 y diferentes viscosidades, proporcionan un perfil de liberación favorable, en particular con respecto a la fase de retardo o al valle.

5 Se ha encontrado que las formulaciones de la presente invención son capaces de proporcionar altos niveles de octreotida sostenidos en plasma de cuando menos 1.5 nanogramos/mililitro, 1.8 nanogramos/mililitro, o 2 nanogramos/mililitro durante un período de tiempo prolongado, tal como, por ejemplo, de cuando menos 50 días. El
10 perfil de liberación favorable durante un tiempo prolongado, por consiguiente, es particularmente adecuado para una formulación de liberación sostenida que se puede aplicar durante un tiempo más largo que la formulación de liberación sostenida de octreotida actualmente comercializada, también conocida como Sandostatin®
15 LAR®, la cual se administra cada 28 días.

En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación de depósito de octreotida compuesta de una mezcla de dos polímeros de PLGA diferentes, ambos de una proporción de L:G de 75:25 pero de diferentes viscosidades inherentes. Los diferentes
20 polímeros de preferencia tienen diferentes grupos de extremo, por ejemplo, un éster y un grupo de extremo de carboxilo. La formulación muestra una exposición constantemente alta durante cuando menos 50 días, de preferencia durante cuando menos aproximadamente 2 meses, en conejos, después de la inyección intramuscular (i.m.).
25 Adicionalmente, las formulaciones de depósito de la presente

invención muestran una fase de retardo corta hasta que se alcance el nivel terapéutico objetivo. Para una sola inyección, una fase de retardo típica de entre la ráfaga inicial y el alcance de la concentración terapéutica objetivo en plasma de una formulación de la presente invención, es menor de 12 días, por ejemplo, de entre 4 y 12 días, o de entre 6 y 10 días.

La distribución de tamaños de partículas de la sustancia de fármaco tiene influencia sobre el perfil de liberación del fármaco a partir de la forma de depósito. La sustancia de fármaco que se utiliza para preparar la formulación de depósito es cristalina o está en la forma de un polvo amorfo. Se prefiere un polvo amorfo que tenga un tamaño de partículas de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 15 micras (99 por ciento > 0.1 micras, 99 por ciento < 15 micras), de preferencia desde 1 hasta menos de aproximadamente 10 micras (90 por ciento > 1 micra, 90 por ciento < 10 micras). La sustancia de fármaco de preferencia se somete a un proceso de micronización para presentar la distribución de tamaños de partículas requerida.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de liberación sostenida (depósito), la cual comprende, como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incorporada en una matriz de poli-(láctido-co-glicólido)s (PLGAs), por ejemplo, en la forma de micropartículas, implantes o formulaciones semi-sólidas.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente

invención permite tener una liberación sostenida del ingrediente activo en un paciente que lo necesite (de preferencia un ser humano) durante un período de cuando menos 45 días, de cuando menos 50 días, de cuando menos 60 días, de cuando menos 75 días o de cuando menos 90 días. La composición farmacéutica de la presente invención permite tener una liberación sostenida del ingrediente activo de entre 60 y 120 días. Durante la liberación del ingrediente activo, los niveles de octreotida en plasma están dentro del intervalo terapéutico. Se entiende que la dosis exacta de octreotida dependerá de un número de factores, incluyendo la condición que se vaya a tratar, la gravedad de la condición que se vaya a tratar, el peso del sujeto, y la duración de la terapia. El perfil de liberación favorable de la presente invención permite tener intervalos de administración más largos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comparándose con las formulaciones de la técnica anterior. Hasta ahora, no se ha aprobado ninguna formulación de depósito de octreotida con intervalos de dosificación más largos que cada 28 días para terapia. Ahora, las formulaciones de depósito de la presente invención, debido a su perfil de liberación favorable, son adecuadas para su administración una vez cada 2 meses (por ejemplo, cada 8 semanas o cada 60 días) hasta una vez cada 4 meses (por ejemplo, cada 16 semanas o cada 120 días). E una modalidad preferida, la formulación de depósito de la presente invención se administra una vez cada 3 meses (por ejemplo, cada 12 semanas o cada 90 días).

De una manera sorprendente, se pueden reducir de una manera significativa las fluctuaciones en los niveles en plasma utilizando una combinación adecuada de dos PLGAs lineales diferentes en la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

La sustancia de fármaco se incorpora en una matriz polimérica biodegradable que consiste en dos diferentes polímeros lineales de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs). Los PLGAs tienen una proporción de monómero de láctido:glicólido de 75:25.

Los PLGAs de acuerdo con la presente invención tienen un peso molecular (Mw) en el intervalo de 1,000 a 500,000 Da, de preferencia de 5,000 a 100,000 Da. La arquitectura de los polímeros es lineal.

La viscosidad inherente (IV) de los PLGAs de acuerdo con la presente invención está debajo de 0.9 decilitros/gramo en CHCl_3 , de preferencia debajo de 0.8 decilitros/gramo, de preferencia debajo de 0.6 decilitros/gramo, más preferiblemente es de entre 0.1 decilitros/gramo y 0.5 decilitros/gramo en CHCl_3 . Las viscosidades inherentes se pueden medir mediante los métodos convencionales de medición de tiempo de flujo, como se describe, por ejemplo, en "Pharmacopoeée Européenne" (*Farmacopea Europea*), 1997, páginas 17-18 (método de tubo capilar). A menos que se informe de otra manera, estas viscosidades se han medido a 25°C en una concentración del 0.1 por ciento en CHCl_3 .

Los grupos de extremo de los PLGAs de acuerdo con la

presente invención pueden ser, pero no se limitan a, hidroxilo, carboxilo, éster, o similares.

El contenido de sustancia de fármaco en la formulación de depósito (la carga) está en un intervalo del 1 por ciento al 30 por ciento, preferiblemente del 10 por ciento al 25 por ciento, y de una manera muy preferible, del 15 por ciento al 20 por ciento. La carga se define como la proporción en peso de la sustancia de fármaco como la base libre a la masa total de la formulación de PLGA.

Los polímeros adecuados son comúnmente conocidos, pero no se limitan a aquéllos que están comercialmente disponibles como RESOMER® de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Alemania, LACTEL® de Durect Corp., Pelham, AL, EUA, MEDISORB® de Lakeshore, Inc., Cambridge, MA, EUA, PURASORB® de PURAC Biochem BV, Gorinchem, Holanda. En los polímeros particularmente preferidos de la presente invención son Resomer® RG 752 H y Resomer® RG 753 S.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede elaborar asépticamente o no asépticamente, y se puede esterilizar terminalmente mediante irradiación gamma. Se prefiere la esterilización terminal mediante irradiación gamma, que da como resultado un producto con la garantía de esterilidad más alta posible.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede contener uno o más excipientes farmacéuticos que modulen el comportamiento de liberación en una

cantidad del 0.1 por ciento al 50 por ciento. Los ejemplos de estos agentes son: poli-alcohol vinílico, polivinil-pirrolidona, carboxi-metil-celulosa de sodio (CMC-Na), dextrina, polietilenglicol, los tensoactivos adecuados, tales como poloxámeros, también conocido
5 como poli-(oxi-etileno-bloque-oxi-propileno), ésteres de ácidos grasos de sorbitán de poli-(oxietileno) conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial TWEEN® (por ejemplo, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Tween 65 Tween 85, Tween 21, Tween 61, Tween 81), ésteres de ácidos grasos de sorbitán, por
10 ejemplo, del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial SPAN, lecitinas, sales inorgánicas, tales como carbonato de zinc, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, o protamina, por ejemplo, protamina humana o protamina de salmón, o polímeros naturales o sintéticos portadores de residuos de amina,
15 tales como poli-lisina.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser una mezcla de depósito o una mezcla polimérica de diferentes polímeros en términos de composiciones, peso molecular y/o arquitecturas poliméricas. Una mezcla polimérica se
20 define en la presente como una solución o suspensión sólida de dos diferentes polímeros lineales en un implante o micropartícula. Una mezcla de depósitos, en contraste, se define en la presente como una mezcla de dos implantes o micropartículas o formulaciones semi-sólidas de tipo de depósito de diferente composición con uno o más
25 PLGAs en cada depósito. Se prefiere una composición farmacéutica

en donde los dos PLGAs estén presentes como una mezcla polimérica.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede estar en la forma de implantes, semi-sólidos (geles),
5 soluciones o suspensiones líquidas que se solidifiquen *in situ* una vez que se inyecten, o micropartículas. Se prefieren las micropartículas. La preparación de micropartículas que comprenden octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se conoce y se da a conocer, por ejemplo, en las Patentes de los
10 Estados Unidos de Norteamérica Números US5,445,832 o US5,538,739.

La siguiente parte de la invención se enfoca en micropartículas poliméricas, aunque las descripciones son aplicables para implantes, semi-sólidos y líquidos también.

15 Las micropartículas de acuerdo con la presente invención pueden tener un diámetro desde unas cuantas submicras hasta unos cuantos milímetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 micras a aproximadamente 2 milímetros, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 500 micras. Para las micropartículas
20 farmacéuticas, se prefieren diámetros de cuando mucho aproximadamente 250 micras, por ejemplo, de 10 a 200 micras, de preferencia de 10 a 130 micras, más preferiblemente de 10 a 90 micras.

Las micropartículas de acuerdo con la presente invención se
25 pueden mezclar o recubrir con un agente contra la aglomeración, o



se pueden recubrir con una capa de un agente contra la aglomeración, por ejemplo, en una jeringa o frasco previamente llenado. Los agentes contra la aglomeración adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, glucosa, dextrosa, sacarosa, cloruro de sodio, o
5 polímeros solubles en agua, tales como poli-alcohol vinílico, polivinilpirrolidona o polietilenglicol, por ejemplo, con las propiedades descritas anteriormente.

El proceso de elaboración para la formulación de depósito de la presente invención se describe con detalle para las micropartículas:

10 Las micropartículas se pueden elaborar mediante varios procesos conocidos en la materia, por ejemplo, coacervación o separación de fases, secado por aspersión, métodos de emulsión/suspensión de agua en aceite (W/O) o de agua en aceite en agua (W/O/W) o de sólidos en aceite en agua (S/O/W), seguidos por
15 extracción de solvente o evaporación de solvente. El método de emulsión/suspensión es un proceso preferido, el cual comprende los siguientes pasos:

(i) preparación de una fase orgánica interna, la cual comprende:

20 (ia) disolver el polímero o los polímeros en un solvente o mezcla de solventes orgánicos adecuados;

opcionalmente disolver / dispersar aditivos adecuados;

(ib) disolver / suspender / emulsionar la sustancia de
25 fármaco en la solución polimérica obtenida en el paso (ia);

(ii) preparación de una fase acuosa externa que contiene estabilizantes y opcionalmente, pero de preferencia, sales reguladoras;

(iii) mezcla de la fase orgánica interna con la fase acuosa externa, por ejemplo, con un dispositivo creador de altas fuerzas cortantes, por ejemplo, con una mezcladora de rotor-estator (turbina) o una mezcladora estática, para formar una emulsión; y

(iv) endurecer las micropartículas mediante evaporación del solvente o extracción del solvente, lavar las micropartículas, por ejemplo, con agua, recolectar y secar las micropartículas, por ejemplo, secar por congelación o secar al vacío, y tamizar las micropartículas a través de 140 micras.

Los solventes orgánicos adecuados para los polímeros incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o hexafluoro-isopropanol.

Los ejemplos adecuados de un estabilizante para el paso (iib) incluyen poli-(alcohol vinílico) (PVA), en una cantidad del 0.1 al 5 por ciento, hidroxietil-celulosa (HEC) y/o hidroxipropil-celulosa (HPC), en una cantidad total del 0.01 al 5 por ciento, poli-(vinil-pirrolidona), gelatina, de preferencia gelatina porcina o de pescado.

La composición en micropartículas seca se puede esterilizar terminalmente mediante irradiación gamma (esterilización excesiva), opcionalmente a granel o después de llenarse en el recipiente final, que dé como resultado la garantía de esterilidad más alta posible. De

una manera alternativa, las micropartículas esterilizadas a granel se pueden volver a suspender en un vehículo adecuado, y se rellenan como una suspensión en un dispositivo adecuado, tal como una jeringa de doble cámara con el subsiguiente secado por congelación.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que contiene micropartículas también puede contener un vehículo con el objeto de facilitar la reconstitución.

 Antes de la administración, las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado para inyección. De preferencia, el vehículo
10 es a base de agua que contiene excipientes farmacéuticos, tales como manitol, cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, sacarosa o glicerinas, tensoactivos no iónicos (por ejemplo, poloxámeros), ésteres de ácidos grasos de sorbitán de poli-(oxietileno), carboxi-
 metil-celulosa de sodio (CMC-Na), sorbitol, poli-(vinil-pirrolidona), o
15 monoestearato de aluminio, con el objeto de asegurar la isotonicidad y para mejorar la humectabilidad y las propiedades de sedimentación de las micropartículas. Puede haber agentes humectantes y mejoradores de la viscosidad presentes en una cantidad del 0.01 al 1 por ciento; los agentes de isotonicidad se agregan en una cantidad
20 adecuada para asegurar una suspensión isotónica inyectable.

 La invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, entre otras cosas, para la terapia de mantenimiento a largo plazo en los
 pacientes acromegálicos, y para el tratamiento de diarrea grave y
25 deposición repentina asociada con tumores carcinoides malignos y

tumores peptídicos intestinales vasoactivos (tumores de vipoma).

La utilidad de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se puede demostrar en estudios clínicos o con animales convencionales.

5 La invención proporciona además un kit que comprende la formulación de depósito en un frasco, opcionalmente equipado con un aparato de transferencia, junto con un vehículo a base de agua en una ampolleta, frasco o jeringa previamente llenada, o como micropartículas y el vehículo separado en una jeringa de doble
10 cámara.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra los Ejemplos 1-1, 1-2 y 1-3 (variantes de formulación C, B, A, y comparación). Octreotida concentrada en suero a través del tiempo después de una dosificación intramuscular
15 (i.m.) de 12 miligramos/kilogramo en conejos. Promedio y Desviación Estándar (SD) de 4 animales.

Parte Experimental

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en la presente. Los
20 Ejemplos son solamente pretenden sugerir un método para practicar la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de micropartículas

Se disuelve una cantidad apropiada de los polímeros de PLGA en una cantidad apropiada de dicloro-metano, para dar una
25 concentración de polímero apropiada, como se menciona en la

columna de "Concentrado de PLGA" en la Tabla 2. Se pesa una cantidad apropiada de la sustancia de fármaco en un vaso de precipitados de vidrio, y la solución polimérica se vierte sobre la sustancia de fármaco, de tal manera que las micropartículas resultantes tienen una carga de fármaco como se menciona en la

5 columna de "Carga de Fármaco".

Por ejemplo, para las micropartículas con una carga de fármaco del 20 por ciento y una concentración de polímero del 20 por ciento, los números son como los siguientes: 3.547 gramos de los

10 polímeros de PLGA se disuelven en 17.7 mililitros de dicloro-metano, para dar una solución polimérica al 20 por ciento (peso/volumen). 1.453 gramos de pamoato de octreotida con un contenido de péptido libre del 68.8 por ciento (correspondiente a 1.00 gramos = base libre de octreotida al 20 por ciento) se pesan en un vaso de precipitados

15 de vidrio, y la solución polimérica se vierte sobre la sustancia de fármaco.

La suspensión se homogeneiza con una mezcladora de rotor-estator Ultra-Turrax con 20,000 revoluciones por minuto durante 1 minuto bajo enfriamiento con una mezcla de hielo/agua. Esta

20 suspensión es referida como una suspensión S/O.

10.00 gramos de poli-alcohol vinílico PVA 18-88, 3.62 gramos de KH_2PO_4 y 15.14 gramos de Na_2HPO_4 se disuelven en 2.00 litros de agua desionizada, para formar una solución de poli-(alcohol vinílico) PVA 18-88 al 0.5 por ciento, regulada a un pH de 7.4.

25 La suspensión S/O se mezcla con la solución de poli-(alcohol

vinílico) PVA 18-88 al 0.5 por ciento mediante el bombeo de la suspensión S/O con la ayuda de una bomba de tubo flexible (tubo Perpex, Viton) a una velocidad de 10 mililitros/minuto en una turbina y mediante el bombeo de la solución acuosa con una bomba de engranes (Ismatec MV-Z/B con cabeza de bombeo P140), a una
5 velocidad de 200 mililitros/minuto en la misma turbina. Las dos soluciones se mezclan en la turbina como se describe en la Tabla 2. La emulsión S/O/W homogeneizada se recolecta en un vaso de precipitados de vidrio de 2 litros, el cual se llena previamente con
10 200 mililitros de la solución regulada de poli-(alcohol vinílico) (PVA).

La emulsión S/O/W entonces se calienta hasta 45°C en 5 horas. La temperatura de 45°C se sostiene durante 2 horas adicionales, antes de enfriar el lote hasta la temperatura ambiente nuevamente. Durante este proceso, el escape de dicloro-metano se
15 remueve al vacío, y el lote se agita mediante un agitador de hélice de 4 aspas a 250 revoluciones por minuto.

Como un resultado, se forman micropartículas a partir de la emulsión S/O/W. Las micropartículas se recolectan mediante filtración (5 micras). Se lavan 5 veces con 200 mililitros de agua, y
20 se secan durante 36 horas a 20°C y 0.030 mbar. Las micropartículas secas se tamizan a través de 140 micras, y se rellenan bajo nitrógeno en frascos de vidrio. Preparadas de esta manera, las micropartículas se esterilizan mediante irradiación gamma con una dosis de 30 kGy.

25 El tamaño de partículas de las micropartículas se mide

mediante difracción de luz de láser. Las micropartículas se vuelven a suspender en el alcohol blanco utilizando ultra-sonido. La Tabla 2 da el diámetro x90 (el 90 por ciento de todas las partículas son más pequeñas que este valor) después de 120 segundos de tratamiento con ultra-sonido.

El ensayo de las micropartículas se determina mediante HPLC después de disolver las micropartículas con ultra-sonido en una mezcla de 3:2 de acetonitrilo y metanol y una dilución adicional de 1:1 con un regulador de acetato de sodio (pH de 4). La solución se aclara de la materia en partículas residual mediante centrifugación.

Tabla 2

Ejemplo 1-1: micropartículas de pamoato de octreotida preparadas mediante la mezcla de dos PLGAs lineales (75:25). Ejemplos Comparativos 1-2 y 1-3: micropartículas de pamoato de octreotida preparadas mediante la mezcla de dos o tres PLGAs lineales.

Ej. Lote	Carga fármaco (%)	PLGA conc. (%)	A	B	C	D	Vel. Turbina (rpm)	Tamaño partículas x ₉₀ (µm)	Ensayo (%)
1-1 Var C	20	20		30	70	--	2800	60	18.4
1-2 Var B	20	20	33	--	34	33	3800	68.4	19.6

Ej. Lote	Carga fármaco (%)	PLGA conc. (%)	A	B	C	D	Vel. Turbina (rpm)	Tamaño partículas x ₉₀ (µm)	Ensayo (%)
1-3 Var A	20	20	--	--	50	50	4500	58.6	18.6

- A: PLGA 65:35 éster 0.6 decilitros/gramo (%)
- B: PLGA 75:25 ácido 0.2 decilitros/gramo (%)
- C: PLGA 75:25 éster 0.4 decilitros/gramo (%)
- D: PLGA 85:15 éster 0.6 decilitros/gramo (%)

Ejemplo 2: Composiciones de vehículos A a G

Se disuelven CMC-Na, Manitol y Pluronic F68 en una cantidad como se da en la Tabla 3, en aproximadamente 15 mililitros de agua desionizada caliente a una temperatura de aproximadamente 90°C bajo fuerte agitación con un agitador magnético. La solución transparente resultante se enfría a 20°C y se rellena con agua desionizada hasta 20.0 mililitros.

Tabla 3

Vehículos adecuados para las micropartículas (las cantidades se dan en gramos).

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0.05	0.14	0.28	0.35	0.40

5

	A	B	C	D	E	F	G
Manitol	0	1.04	0.99	0.90	0.76	0.74	0.68
Pluronic F68	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04

Ejemplo 3: Suspensión de micropartículas

180 miligramos de las micropartículas de los Ejemplos 1-1, 1-2 o 1-3 se suspenden en 1.0 mililitros de un vehículo de la composición D (Tabla 3) en frascos 6 R. La suspensiones se homogeneizan mediante agitación durante aproximadamente 30 segundos manualmente. La suspensión reconstituida se puede inyectar sin problema utilizando una aguja de calibre 20.

Ejemplo 4: Liofilización de las micropartículas

180 miligramos de las micropartículas de los Ejemplos 1-1, 1-2 o 1-3 se reconstituyen en 1 mililitro de la composición de vehículo F (Tabla 3), se homogeneizan mediante agitación durante 1 a 12 horas, y entonces se secan por congelación en un liofilizador. La reconstitución de las micropartículas liofilizadas con 1 mililitro de agua pura (*aqua ad injectabilia*) dio como resultado una humectación rápida y buena de las micropartículas, las cuales se pueden inyectar sin problema utilizando una aguja de calibre 20.

Ejemplo 5: Perfil de liberación *in vivo* (conejos)

Las micropartículas que contienen octreotida se suspenden en 1 mililitro de un vehículo acuoso adecuado, y la suspensión

resultante se inyecta intramuscularmente (i.m.) en los conejos blancos Nueva Zelanda machos, en una dosis de 12 miligramos/kilogramo. Por cada forma de dosificación (grupo de prueba) se utilizan 4 animales. Después de los periodos de tiempo definidos (indicados en la Tabla 4), se toman muestras de plasma, y se analizan para determinar la concentración de octreotida mediante radioinmunoensayo (RIA).

Tabla 4

Niveles en plasma, Ejemplo 1-1.

10	Tiempo [días] / No. de Sujetos	473	474	476	480	Prom. o intervalo†	SD
	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.021	56.026	41.316	52.099	48.148	49.397	6.274
15	0.042	40.769	50.921	37.531	30.494	39.929	8.491
	0.083	16.154	25.658	15.185	11.889	17.222	5.913
	0.167	4.590	5.408	4.654	2.617	4.317	1.193
20	0.25	2.103	1.987	1.383	1.006	1.620	0.517
	1	0.763	0.597	0.503	0.517	0.595	0.119
	2	0.579	0.694	0.513	0.476	0.566	0.096
25	6	1.769	2.105	1.556	1.802	1.808	0.226

5

10

15

20

25

Tiempo [días] / No. de Sujetos	473	474	476	480	Prom. o intervalo‡	SD
9	2.218	2.895	2.099	1.864	2.269	0.442
16	2.744	2.750	2.198	2.136	2.457	0.336
23	2.436	3.118	2.185	2.049	2.447	0.475
30	2.192	2.579	1.741	2.173	2.171	0.342
37	2.564	3.526	2.049	2.605	2.686	0.614
44	1.731	3.053	1.667	2.420	2.218	0.653
51	2.589	2.355	1.259	2.914	2.279	0.718
58	2.128	1.842	1.104	2.975	2.012	0.773
65	1.206	1.684	0.712	2.333	1.484	0.691
72	0.631	1.056	0.613	1.358	0.915	0.360
79	0.218	0.600	0.389	0.837	0.511	0.268
86	0.111	0.219	0.143	0.425	0.225	0.141
93	0.000	0.105	0.000	0.231	0.084	0.110
100	0.000	0.000	0.000	0.111	0.028	0.056

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida, la cual comprende dos diferentes polímeros lineales de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs), y como ingrediente activo, octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la concentración en plasma del ingrediente activo en conejos, con una dosificación de 12 miligramos/kilogramo, es constantemente mayor de 1.5 nanogramos/mililitro durante cuando menos 50 días.
2. Una composición farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración en plasma del ingrediente activo es mayor de 1.8 nanogramos/mililitro.
3. Una composición farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la concentración terapéutica objetivo en plasma se alcanza después de 6 a 12 días.
4. Una composición farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde los dos diferentes polímeros de poli-láctido-co-glicólido (PLGAs) son ambos de una proporción de láctido:glicólido de 75:25.
5. Una composición farmacéutica de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los dos polímeros tienen una viscosidad inherente diferente.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los PLGAs están presentes como una mezcla polimérica.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los PLGAs tienen diferentes grupos de extremo.

5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde un PLGA tiene un grupo de extremo de éster, y un PLGA tiene un grupo de extremo de ácido.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la viscosidad inherente de los PLGAs está debajo de 0.1 y 0.5 decilitros/gramo en CHCl_3 a 25°C .

10 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual comprende la sal de pamoato de la octreotida.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la liberación del ingrediente activo en un
15 paciente es de entre 60 y 120 días.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la forma de micropartículas, un semi-sólido o un implante.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la
20 reivindicación 12, en la forma de micropartículas.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde las micropartículas tienen un diámetro de entre 10 micras y 90 micras.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la
25 reivindicación 13 ó 14, en donde las micropartículas adicionalmente

están cubiertas o se recubren con un agente contra la aglomeración.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, esterilizada mediante irradiación gamma.

5 17. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la terapia de mantenimiento a largo plazo en los pacientes acromegálicos, y el tratamiento de diarrea grave y deposición repentina asociada con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales
10 vasoactivos (tumores de vipoma).

18. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la composición farmacéutica se administra de aproximadamente una vez cada dos meses a aproximadamente una vez cada dos a tres meses.

15 19. Un método para administrar octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la terapia de mantenimiento a largo plazo en los pacientes acromegálicos, y el tratamiento de diarrea grave y deposición repentina asociada con tumores carcinoides malignos y tumores peptídicos intestinales
20 vasoactivos (tumores de vipoma), comprendiendo este método administrar a un paciente que necesite octreotida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

25 20. El método de la reivindicación 19, en donde la

composición farmacéutica se administra de aproximadamente una vez cada dos meses a aproximadamente una vez cada dos a tres meses.

21. Un proceso para la elaboración de micropartículas de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, el cual comprende:

(i) la preparación de una fase orgánica interna, la cual comprende:

(ia) disolver los polímeros en un solvente o mezcla de solventes orgánicos adecuados;

10 (ib) disolver/suspender/emulsionar la sustancia de fármaco en la solución polimérica obtenida en el paso (ia);

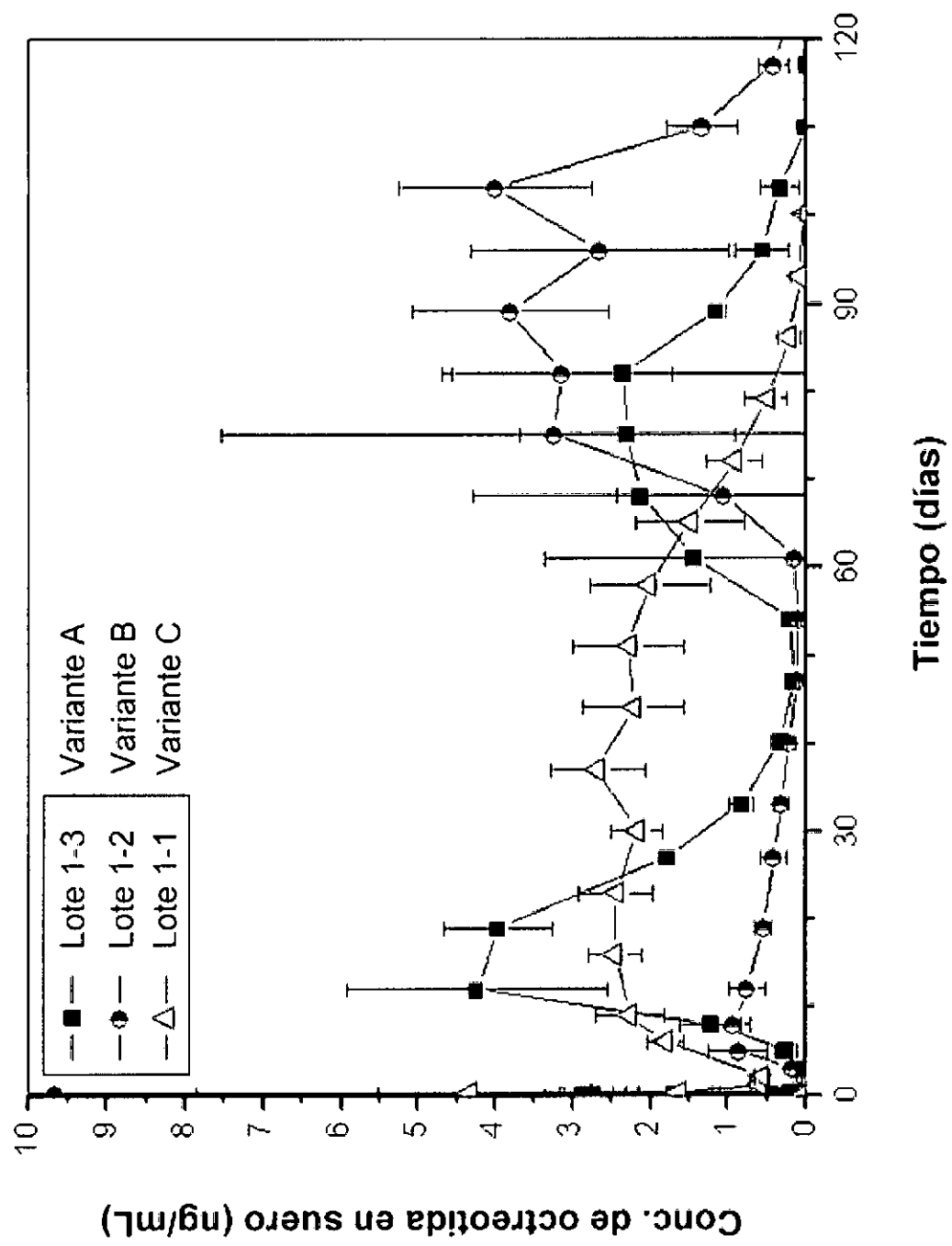
(ii) preparación de una fase acuosa externa que contiene estabilizantes;

15 (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa para formar una emulsión; y

(iv) endurecer las micropartículas mediante evaporación de solvente o extracción de solvente, lavar las micropartículas, secar las micropartículas, y tamizar las micropartículas a través de 140 micras.

20 22. Un kit de administración, el cual comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en un frasco, junto con un vehículo a base de agua en una ampolleta, frasco o jeringa previamente llenada, o como micropartículas y el vehículo separado en una jeringa de doble
25 cámara.

FIG. 1



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/067049

International filing date (day/month/year)
14.12.2009

Priority date (day/month/year)
15.12.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K47/10 A61K47/26 A61K47/38 A61K38/31 A61K9/16

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 and 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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Raposo, Antonio
Telephone No. +49 89 2399-4743



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/067049

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. ☐ 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 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/067049

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. 1-3, 11

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. 1-3, 11 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ 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.

☐ 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 13ter.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/067049

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	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-22</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2005/046645 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; AHLHEIM MARKUS [DE]; AUSB) 26 May 2005 (2005-05-26)
- D2 WO 2004/043432 A2 (ALZA CORP [US]; CHEN GUOHUA [US]; HOUSTON PAUL [US]; BANNISTER ROY [US] 27 May 2004 (2004-05-27)

2 Claims 17-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. However, an opinion will be given based on the alleged effects of the formulation.

3 Novelty

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject - matter of claims 1-22 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

4 Inventive Step

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-22 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

4.1 For claim 1:

- 4.1.1 The closest prior art is considered to be D1. D1 teaches the use of a sustained release pharmaceutical composition in the form of microparticles comprising a somatostatin analogue. In addition to the somatostatin analogue, the composition can also comprise a polymer blend comprising two different linear PLGAs polymers (page 6, [0004]; page 7, [0002]; page 8, [0003]-[0004]; page 15, [0003]; page 16, [0001]). The difference in claim 1 is that the somatostatin analogue is specifically octreotide or a pharmaceutically acceptable salt. The technical effect provided by this difference is the different release profile of the composition due to the presence of a different active substance. Thus, the problem to be solved is to provide a sustained release composition of octreotide.
- 4.1.2 Document D1 teaches the use of a sustained release pharmaceutical composition in the form of microparticles comprising a somatostatin analogue for the use in the treatment of particular diseases such as vipomas. In addition to the somatostatin analogue, the composition can also comprise a polymer blend comprising two different linear PLGAs polymers (page 6, [0004]; page 7, [0002]; page 8, [0003]-[0004]; page 15, [0003]; page 16, [0001]).
- 4.1.3 In addition to D1, in document D2 it is taught the use of a sustained release composition comprising an active substance and a polymer blend. In this document, it is taught that the release rate profile of an active substance can be controlled by the appropriate choice of the polymers (including the L/G ratio), the molecular weight of the polymers and the end group of the polymers (acid or ester) (page 25, [0091]). The preferred polymers taught in D2 are the PLGA polymers (page 26, [0092]; page 27, [0095]-[0096]; page 28, [0097]-[0098]). Among the active substances taught in D1, the use of octreotide (somatostatin analogue) is mentioned (page 48, line 30; page 49, lines 25-26).
- 4.1.4 Following the teachings of D1 and D2, it would be obvious to the person skilled in the art, namely when the same result is to be achieved, to consider the use of a linear PLGA polymer blend for a sustained release composition comprising octreotide, thereby arriving at features defined in claim 1.

4.2 For claims 17-19:

4.2.1 Analogous reasoning as for claim 1 also applies to the subject-matter of claims 17-19.

4.3 For claim 21:

4.3.1 The closest prior art is considered to be D1. D1 teaches a process of manufacturing microparticles comprising a somatostatin analogue and PLGA polymers (page 11; page 18, examples 5 - 8). The difference in claim 21 is:

- a) The somatostatin analogue is specifically octreotide or a pharmaceutically accepted salt thereof;
- b) The sieving of the microparticles after the drying step.

No particular effect is described for this process. Thus, the problem to be solved is to provide an alternative process of manufacturing a sustained release pharmaceutical formulation of octreotide.

4.3.2 Document D1 teaches the use of a preparation process comprising the following steps (page 11):

1) Preparation of an internal organic phase comprising:

- (a) dissolving the polymer or polymers in a suitable organic solvent or solvent mixture;
- (b) suspending the compound of the invention in the polymer solution obtained in step (a);

2) Preparation of an external aqueous phase comprising:

- (a) preparing a buffer to adjust the pH to 7-7.5: e.g. acetate or phosphatebuffer;
- (b) dissolving a stabilizer in the solution obtained in step (a);
- 3) Mixing the internal organic phase with the external aqueous phase to form an emulsion;
- 4) Hardening the microparticles by solvent evaporation or solvent extraction, washing the microparticles, e.g. with water, collecting and drying the microparticles, e.g. freeze-drying or drying under vacuum.

4.3.3 In the process disclosed in the application, the microparticles are sieved after the drying step as a way of eliminating any possible agglomerates and obtain microparticles with a size range below 140 microns. According to D1, the microparticles are "filtered off" (see page 18, examples 5 -8). The microparticles produced by the process of D1 have the same size range, 10 - 130 microns (page 12, [0002]; page 13, [0001]).

Following this teaching, it would be obvious for the skilled person to eliminate any possible agglomerate of a somatostatin analogue such as octreotide having a particle size over 140 microns by sieving. Sieving is one of the common methods that a skilled person would use to solve this problem. Therefore, the subject-matter of claim 21 does not involve an inventive step in the sense of Article 33 (3) PCT.

4.4 For claim 23:

4.4.1 The closest prior art is considered to be D1. D1 discloses the use of an administration kit consisting of (a) a pharmaceutical formulation comprising a somatostatin analogue and PLGA polymers and (b) a water based vehicle in vial (page 13, [0008]; page 14, [0009]; page 15, [0001]-[0002]). The difference in claim 23 is that the somatostatin analogue is specifically octreotide or a pharmaceutically accepted salt thereof. No particular effect is described for this specific setup. Thus, the problem to be solved is to provide an alternative administration kit for pharmaceutical compositions of octreotide.

4.4.2 It would be obvious to the person skilled in the art, following the teachings of D1, to present a composition comprising octreotide or a pharmaceutically accepted salt thereof and PLGA polymers also in the form of an administration kit. Therefore, the subject-matter of claim 23 does not involve an inventive step in the sense of Article 33 (3) PCT.

4.5 The dependent claims 2-16 and 20 do not contain any features which, in combination with the features of the claims to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect inventive step because they relate only to minor modifications obvious for the skilled person (see documents D1-D2 and the corresponding passages cited in the search report) (Article 33 (3) PCT).

5 Industrial Applicability

Claims 1-22 are considered to be industrially applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

6 Claims 1-3 and 11 do not meet the requirement of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely in the form of specific in vivo release characteristics/pharmacokinetic parameters. In addition, said in vivo release characteristics/pharmacokinetic parameters, although measurable by the skilled person, are not suitable for unambiguous characterization of a composition due to the inherent variation among different subjects and different testing conditions, which make it impossible to distinguish the subject-matter claimed from the prior art. As a result, the application does not comply with the requirements of Article 6 PCT.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 July 2010 (15.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/079047 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 47/10 (2006.01) A61K 38/31 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/067049

(22) International Filing Date:

14 December 2009 (14.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08171712.6 15 December 2008 (15.12.2008) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHLHEIM, Markus, [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). PETERSEN, Holger [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: GRUBER, Markus; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

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

16 September 2010

(54) Title: OCTREOTIDE DEPOT FORMULATION WITH CONSTANTLY HIGH EXPOSURE LEVELS

(57) Abstract: The present invention relates to sustained release formulations comprising as active ingredient octreotide or a pharmaceutically-acceptable salt thereof and two different linear polylactide-co-glycolide polymers (PLGAs).

WO 2010/079047 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/067049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/10 A61K47/26 A61K47/38 A61K38/31 A61K9/16
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/046645 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; AHLHEIM MARKUS [DE]; AUSB) 26 May 2005 (2005-05-26) page 6, paragraph 4 page 7, paragraph 2 page 8, paragraph 3-4 page 12, paragraph 2 page 13, paragraphs 1,8 page 15, paragraph 1-3 page 16, paragraph 1 page 18; examples 5-8	1-22
Y	WO 2004/043432 A2 (ALZA CORP [US]; CHEN GUOHUA [US]; HOUSTON PAUL [US]; BANNISTER ROY [US] 27 May 2004 (2004-05-27) page 26, paragraph 92 page 27, paragraph 95-96 page 28, paragraph 97-98	1-22

☐ 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

23 June 2010

Date of mailing of the international search report

30/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Raposo, Antonio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/067049**Box No. 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-3, 11(all partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-3, 11(all partially)

Claims 1-3 and 11 do not meet the requirement of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely in the form of specific in vivo release characteristics/pharmacokinetic parameters. In addition, said in vivo release characteristics/pharmacokinetic parameters, although measurable by the skilled person, are not suitable for unambiguous characterization of a composition due to the inherent variation among different subjects and different testing conditions, which make it impossible to distinguish the subject-matter claimed from the prior art. As a result, the application does not comply with the requirements of Article 6 PCT.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/067049

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005046645 A1	26-05-2005	AR 047310 A1	18-01-2006
		AT 455537 T	15-02-2010
		AU 2004289055 A1	26-05-2005
		BR PI0416227 A	02-01-2007
		CA 2541944 A1	26-05-2005
		DK 1686964 T3	17-05-2010
		EC SP066565 A	17-10-2006
		EP 1686964 A1	09-08-2006
		ES 2339026 T3	14-05-2010
		IS 8480 A	23-05-2006
		JP 2007511482 T	10-05-2007
		KR 20060115873 A	10-11-2006
		MX PA06005357 A	10-07-2006
		NZ 546788 A	24-12-2009
		PT 1686964 E	04-02-2010
		US 2007212418 A1	13-09-2007
WO 2004043432 A2	27-05-2004	AT 418323 T	15-01-2009
		AU 2003295409 A1	03-06-2004
		BR 0315304 A	16-08-2005
		CA 2504608 A1	27-05-2004
		CL 22772003 A1	06-05-2005
		CN 1713890 A	28-12-2005
		EC SP055838 A	20-09-2005
		EC SP056249 A	17-10-2006
		EP 1581181 A2	05-10-2005
		HK 1085387 A1	28-08-2009
		JP 2006508127 T	09-03-2006
		KR 20050088288 A	05-09-2005
		MA 27523 A1	01-09-2005
		MX PA05004927 A	08-09-2005
		NZ 539810 A	28-03-2008
		RU 2355385 C2	20-05-2009
		UY 28067 A1	31-12-2003
		ZA 200504529 A	30-08-2006



No. 11-074834- -00000-0000

Fecha: 2011-08-15 17:09:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL C

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

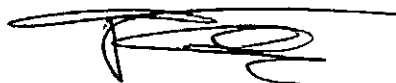
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 074834
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/067049
	Fecha inicio fase nacional	15/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E 1 2 4 5 9

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (e)

11 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11