

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété

Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 décembre 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/141344 A3

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 38/27 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 38/21 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01) A61K 38/28 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2007/055720

(22) Date de dépôt international : 11 juin 2007 (11.06.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

06/05152 9 juin 2006 (09.06.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [—/FR]; 33 avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BON-**
NET GONNET, Cécile [FR/FR]; 19 Grande Rue de la
Croix-Rousse, F-69004 Lyon (FR). **CHOGNOT, David**
[FR/FR]; 38 avenue Lacassagne, F-69003 Lyon (FR).
SOULA, Olivier [FR/FR]; 115 avenue Carreau, F-69330
Meyzieu (FR). **CONSTANCIS, Alain** [FR/FR]; 17 rue
Saint-Nestor, F-69008 Lyon (FR).

(74) Mandataire : **CABINET PLASSERAUD**; 52 rue de la
Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 10 avril 2008

Date de publication des revendications modifiées:
22 mai 2008

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT(S), AS
WELL AS THEIR APPLICATIONS, ESPECIALLY THERAPEUTIC

(54) Titre : FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S),
AINSI QUE LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES

$$r = n \times \frac{[IM]}{[GI]} \quad (A)$$

(57) Abstract: The present invention concerns new pharmaceutical formulations based on aqueous colloidal suspensions for sustained release of active ingredient(s) -AI- in particular, protein(s) and peptide(s), as well as the applications, especially therapeutic, of these formulations. This formulation comprises an aqueous colloidal suspension with low viscosity based on micrometric particles of amphiphilic polymer PO that is biodegradable, hydrosoluble and carrying hydrophobic groups (HG) - alpha-tocopherol- and ionizable hydrophilic groups (IG) -Glu -, ionized at least in part, said particles being suitable for spontaneously combining non-covalently with an AI at pH = 7.0 under isotonic conditions; and with a size between 0.5 and 100 µm. This suspension contains multivalent ions (Mg⁺⁺) with a polarity opposite that of IH groups of the PO, the ratio r fulfilling the formula (A) where n is the valence of said multivalent ions, [MI] is the molar of multivalent ions, [IG] is the molar concentration of ionizable groups IG, is between 0.3 and 10.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles formulations pharmaceutiques à base de suspensions colloïdales aqueuses pour la libération prolongée de principe(s) actif(s) -PA-, en particulier protéique(s) et peptidique(s), ainsi que les applications, notamment thérapeutiques, de ces formulations. Cette formulation comprend une suspension colloïdale aqueuse, de basse viscosité, à base de particules micrométriques de polymère PO amphiphile, biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH) -alpha-tocophérol- et de groupements hydrophiles ionisables (GI) -Glu-, au moins en partie ionisés, lesdites particules étant aptes à s'associer spontanément de façon non covalente avec un PA, à pH = 7,0, en condition isotonique; et ayant une taille comprise entre 0,5 et 100 µm. Cette suspension contient des ions multivalents (Mg⁺⁺) de polarité opposée à celle des groupements GI de PO, le rapport r, répondant à la formule (A) où - n est la valence desdits ions multivalents, [IM] est la concentration molaire en ions multivalents, [GI] est la concentration molaire en groupements ionisables GI, étant compris entre 0,3 et 10.



WO 2007/141344 A3