



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

03 111729 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 03111/29 00000000 Folios: 260
Fecha (MM): 2002-12-22 17:17:33
Tramite : 011 PCT-PATENT JP9 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **TAKEDA CHEMICAL**
INDUSTRIES, LTD.

sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi, 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
541-0045 Osaka
Japón

Domicilio: Osaka, Japón

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 82 11

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Kazumichi YAMAMOTO
341-11-1109, Shimizu-cho,
Kawaramachi-dori Nijo-agaru,
Nakagyo-ku, Kyoto-shi,
604-0911 Kyoto,
Japón

2- Akiko YAMADA
313-501 Sashimono-cho,
Kawaramachi-dori Ebisugawa-agaru,
Nakagyo-ku Kyoto-shi,
604-0903 Kyoto,
Japón

3-Yoshio HATA
531-161, Azahonbetsu,
Shikabe-cho,
Kayaba-gun,
041-1404 Hokkaido,
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: PCT/JP02/06527Publicación Internacional No: WO 03/002092 A2Fecha: 28 de Junio de 2002Fecha: 9 de Enero de 2003

6

Título (54)

COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y
MÉTODO PARA PRODUCIRLA

7

Clasificación Internacional (51) : A61K 9/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>JP</u>	<u>29 de Junio de 2001</u>	<u>2001-199484</u>
	<u>JP</u>	<u>8 de Noviembre de 2001</u>	<u>2001-340993</u>

9

Comprobante de pago No.: 03-91-163 Fecha: 16 de Diciembre de 2003

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☒

Traducción del examen preliminar 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 12x12

☐

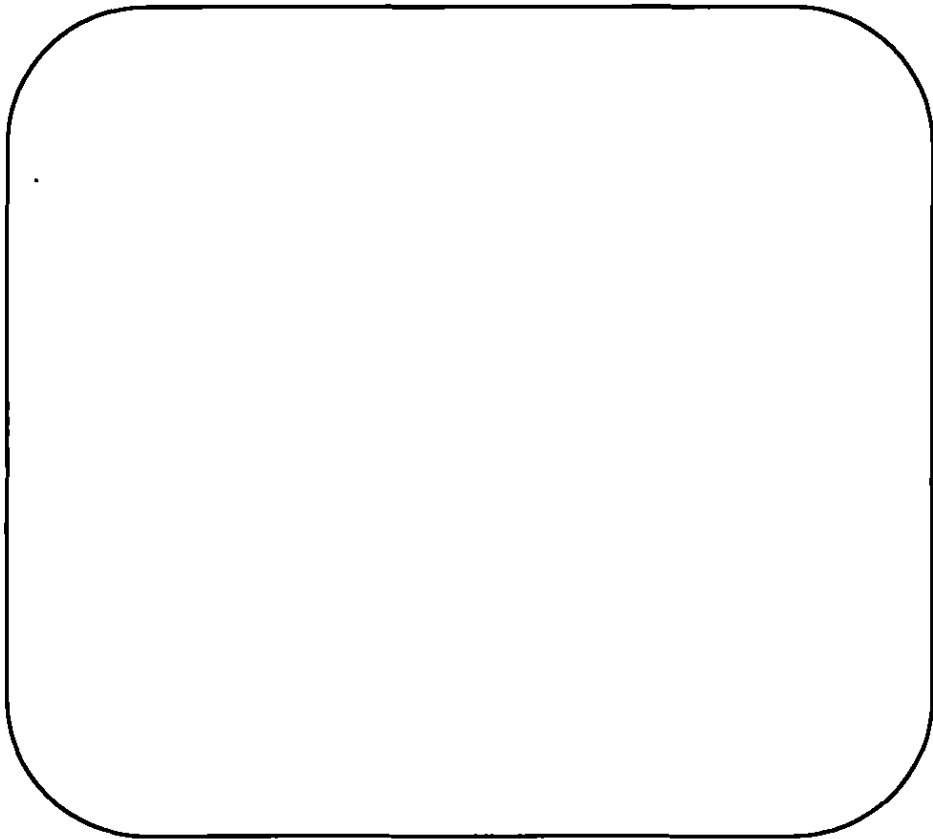
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 MRE/lms



1263/8085

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

TOKIO-JAPON

El Suscrito, Encargado de las Funciones Consulares en Tokio, vistos los siguientes documentos:

- 1) Certificado de Registro Mercantil de la Compañía;
- 2) Certificado auténtico sobre autorización para otorgar el poder;

CERTIFICA

Que la compañía **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.** está conformada de acuerdo con las leyes del Japón y cumple con su objeto social conforme a las mismas.

Que el señor **MASAHIKO FUJINO Ph. D.** en su carácter de **EXECUTIVE VICE PRESIDENT** de la citada compañía, está autorizado para conferir el poder adjunto.

Que el señor **TAKASHI NAKAMURA**, quien autentica el mencionado documento, es funcionario autorizado de la División Consular del Ministerio de Relaciones Exteriores del Japón, y su firma coincide con la registrada en este Consulado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento adjunto.

Tokio, 22 de Junio de 1.999

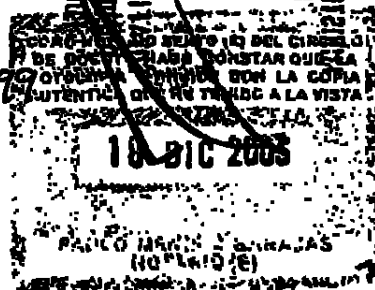


Juan Pablo Campos
Encargado de
las Funciones Consulares

Número: 81
Derechos: US\$ 07
(Ciento siete dólares)

PAGO IMPUESTO DE TIMBRE

TRADUCCION No.: 19.07199
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
JUAN PABLO CAMPOS
CITE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 JUL 2 19:18
JEFE DE LEGACION
SANTIAGO DE LOS CABALLEROS

CLASE TEXTO
14 12 35
18 DIC 2003
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
CITE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO 3154

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

TELÉFONO 23555

FAX 23555

CÓDIGO DE BARRAS

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

00000000000000000000

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

of/domiciliado (s) en 1-1, Doshomachi 4-Chome,

Chuo-Ku, Osaka 541-0045, JAPAN

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, civil matters concerning the following: a) Obtainment of patents of invention, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11th of June, 1999

In/en Osaka, Japan

Signature Masahiko Fujino, Ph.D.
Executive Vice President

Takeda Chemical Industries, Ltd.

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 121.125)

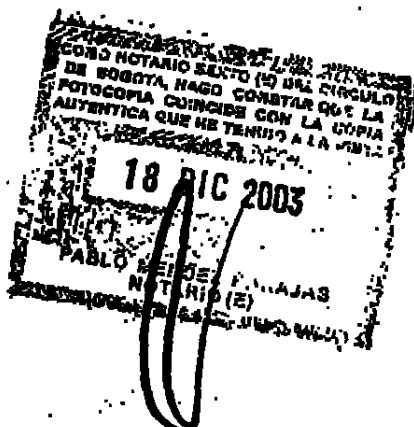
TRADUCCION No.: 1907/99
MARIA ELVIRA MARTECO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto, les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

大阪法務局所属 公証人役場

認証登録 平成11年第188号

囑託人 武田薬品工業株式会社 代表取締役 副社長 藤野 政彦の代理人 高島 靖昌 は、本職の面前でこの証書にある囑託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。また、武田薬品工業株式会社（住所：大阪市中央区道修町四丁目1番1号）は日本法に基づく株式会社であり、囑託人 藤野 政彦は武田薬品工業株式会社の代表権を授けられており、この証書に署名する権限を有することが5月7日付の武田薬品工業株式会社の登記簿謄本によって証明され、該登記簿謄本を確認したことを証する。

平成 11 年 6 月 17 日

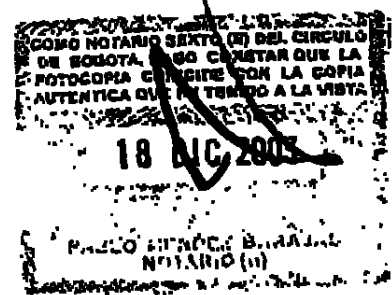
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 小 河 巖 役場において

大阪法務局所属

公証人

小河 巖



SECRET

CON EL ORIGINAL DEL DOCUMENTO
CON EL ORIGINAL DEL DOCUMENTO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON LA COPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 DIC 2003
PABLO HERNANDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

REGISTER NUMBER 108 /1999 (H.11)

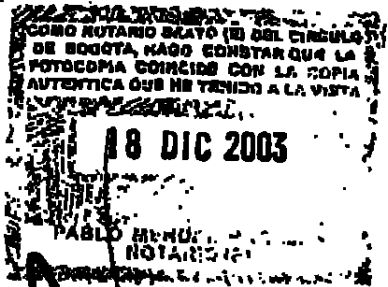
I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr. Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be true signature of Ph. Dr. Masahiko FUJINO, executive vice president of Takeda Chemical Industries, Ltd. I hereby certify that Takeda Chemical Industries, Ltd. residing at 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, Japan is a corporation duly organized under the laws of Japan and that Ph. Dr. Masahiko Fujino is a representative of the corporation and is authorized to execute this document on its behalf; and I hereby certify that the aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them:

certified copy of Company Register of May 7, 1999.

Dated this 17th day of June, 1999.

10-8, Edobari 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan

TRADUCCION No.: 1107/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Ingles - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia


Iwao Ogawa

Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau



COMO NOTARIO SEXTO (B) DEL CIRCULO
DE BAHIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA COPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
18 DIC 2003
FELIPE

18 DIC 2003



第 1124 号



明 証

大阪法務局所属公証人 小 河 巖

平成 11 年 6 月 17 日付

平成 11 年 登簿 第 188 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであるこ
とを証明する。

平成 11 年 6 月 17 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石井 宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date '99. 6. 17

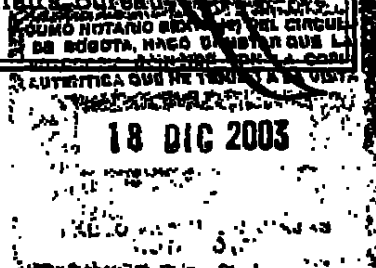
Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

Official

For legalization by the foreign consul in
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.
Osaka, June 17, 1999

TRADUCCION No. 9.0769
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Instituto Registral y Catastral
Res. No. 2679 Min. Justicia



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 19.07/99 realizada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS Y LEGALIZACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN Y PODER ESCRITO EN INGLÉS Y ESPAÑOL Y POR MEDIO DEL CUAL TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., SOCIEDAD DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPÓN, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 11 de junio de 1999 en Osaka, Japón. (Firma ilegible), Masahiko Fujino, Ph.D., Vicepresidente Ejecutivo, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Registro No. 188/1999 (H.11)

Por el presente certifico que la firma de este documento ha sido aprobada por el Sr. Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia como la firma genuina del Ph.D. Dr. Masahiko FUJINO, Vicepresidente Ejecutivo de Takeda Chemical Industries, Ltd. Certifico que Takeda Chemical Industries, Ltd., localizada en 1-1, Doshomachi 4-Chome Chuo-ku, Osaka, Japón, es una sociedad debidamente organizada bajo las leyes de Japón y que el Masahiko FUJINO es un representante de la sociedad y está debidamente autorizado para ejecutar este documento a su nombre; y por el presente certifico que lo anterior ha sido comprobado a través de los siguientes documentos que he visto: Copia certificada del Registro de la Compañía de fecha 7 de mayo de 1999.

10

Fechado hoy 17 de junio de 1999.

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

(Firma) Iwao Ogawa, Notario adscrito a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka.

(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés:)

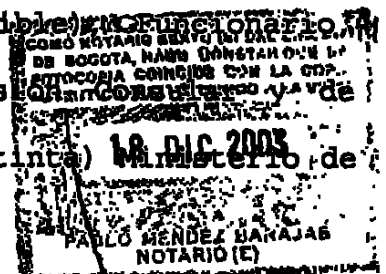
CERTIFICADO

Por el presente se certifica que el anterior certificado notarial ha sido ejecutado por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de junio de 1999. Director de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Osaka..

No. 4736. Para legalización del cónsul extranjero en Japón, por el presente se certifica que el sello aquí impuesto es genuino.

Osaka, 17 de junio de 1999. (Firma ilegible) Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores (División de Asuntos de Políticas de Migración). (Sello redondo en tinta) Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón.



(En español) Certificación de la firma que antecede, de la capacidad legal de MASAHIKO FUJINO, Ph.D para otorgar poder y de la existencia legal de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. expedida por el Consulado de Colombia en Tokio el 22 de JUNIO de 1999, bajo el No. 81. Firma JUAN PABLO CAMPOS V., Encargado de las Funciones

Consulares. Sello consular en tinta. Pagados impuesto de timbre y derechos consulares.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 282833 del 21 de julio de 1999 y firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 01763-801-001-1

Id. 9

Jul.26/99

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 1907/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Nº SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

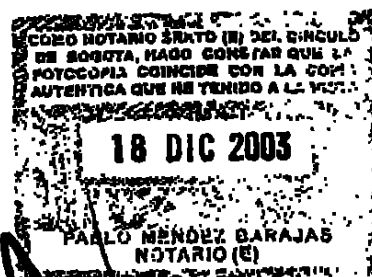
99 JUL 28 PM 12:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Maria Elvira Martelo

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE

[Firma]

[Firma]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 27 III 1999



COMO NOTARIO SEXTO (N) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA AUTENTICA QUE ME TENDRA A DISPOSICION

18 DIC 2003

PABLO MEJIA SARAJAS

NOTARIO (N)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 January 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002092 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00 (74) Agents: AOYAMA, Tamotsu et al.; AOYAMA & PARTNERS, IMP Building, 3-7, Shironi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0001 (JP).
- (21) International Application Number: PCT/JP02/06527
- (22) International Filing Date: 28 June 2002 (28.06.2002) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CG, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
2001-199484 29 June 2001 (29.06.2001) JP
2001-340993 6 November 2001 (06.11.2001) JP
- (71) Applicant (for all designated States except US): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): YAMAMOTO, Kazumichi [JP/JP]; 341-11-1109, Shimizu-cho, Kawaramachi-dori Niijo-agaru, Nakagyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-0911 (JP). YAMADA, Akiho [JP/JP]; 313-501, Sashimono-cho, Kawaramachi-dori Ebisugawa-agaru, Nakagyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-0903 (JP). HATAI, Yoshio [JP/JP]; 531-161, Azabonbetu, Shikabe-cho, Kayabe-gun, Hokkaido 041-1404 (JP).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Burundian patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CONTROLLED RELEASE COMPOSITION AND METHOD OF PRODUCING THE SAME

(57) Abstract: A controlled release composition containing a physiologically active substance in high content, suppressing the initial excess release, and achieving a stable release speed over a long period of time is provided. A controlled release composition comprising (1) a physiologically active substance or salt thereof in an amount of about 14% (w/w) to about 24% (w/w) based on the total composition weight, (2) hydroxynaphthoic acid selected from the group consisting of 3-hydroxy-2-naphthoic acid and 1-hydroxy-2-naphthoic acid or salt thereof, and (3) a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less, wherein the molar ratio of said hydroxynaphthoic acid or salt thereof to said physiologically active substance or salt thereof is from 3:4 to 4:3.

WO 03/002092 A2

DESCRIPTION

CONTROLLED RELEASE COMPOSITION AND METHOD OF PRODUCING THE
SAME

5

Technical Field

The present invention relates to a controlled release composition of a physiologically active substance; a method of producing the same, and a use as a medicine and the like.

10

Background Art

Biodegradable polymers having controlled releasing property are useful, for example, as base materials of microcapsules and the like for containing a physiologically active substance. It is known that, as such biodegradable polymers, polymers containing polylactic acid, a copolymer of lactic acid and glycolic acid, and the like are useful (JP-A No. 11-269094 and the like).

15

As these biodegradable polymers, those produced by a conventional synthesis method have been used themselves, however, it has been found that those produced themselves have poor availability as a controlled release base material since they have low content of end carboxyl groups. Therefore, it has been studied to hydrolyze an biodegradable polymer as described above having higher

20

25

molecular weight to control the weight-average molecular weight thereof to suitable level, before use as a base material for a controlled release preparation.

However, polymers obtained by hydrolysis and water-washing tend to cause an initial burst of physiologically active substance, rendering them unsuitable as a controlled release base material, even if they have an appropriate weight-average molecular weight and end carboxyl group content. Therefore, an improvement is desired in current conditions.

JP-A No. 7-97334 discloses a controlled release preparation composed of a physiologically active peptide or salt thereof and an biodegradable polymer having a free carboxyl group at the end, and a method of producing the same.

GB2209937, GB2234169, GB2234896, GB2257909 and EP626170A2 disclose a composition containing as a base material a biodegradable polymer containing a water-insoluble salt such as pamoates of peptide and protein prepared separately, and a method of producing this composition.

WO95/15767 discloses an embonate (pamoate) of cetorelix (LH-RH-antagonist) and a method of producing the same, and simultaneously describes that even if this pamoate is enclosed in an biodegradable polymer, the

peptide releasing property thereof is the same as for a pamoate alone.

Objects of the Invention

5 An object of the present invention is to provide a novel composition containing a physiologically active substance in high content and capable of achieving a stable releasing speed for a long period of time by suppressing the initial excess release of pharmaceutically active
10 substance, and a method of producing the same.

Summary of the Invention

 The present inventors have intensively investigated in view of the above-mentioned conditions, and ultimately
15 succeeded in producing a lactic acid polymer or salt thereof not readily causing the initial excess release, by reducing the content of a lactic acid polymer of lower molecular weight, particularly, that having a weight-average molecular weight of 5000 or less in an
20 biodegradable polymer, and found that a controlled release preparation containing this lactic acid polymer or salt thereof can incorporate a physiologically active substance in unexpectedly high content and that a stable releasing speed for a long period of time can be achieved by
25 suppressing the initial excess release.

Further, the present inventors have found that if a physiologically active substance is incorporated in high content in a composition by allowing a physiologically active substance and hydroxynaphthoic acid to coexist in forming the composition and further both of them are enclosed in a lactic acid polymer or salt thereof, then, the physiologically active substance is released at a different speed from the releasing speed of a physiologically active substance from a composition formed of a physiologically active substance and hydroxynaphthoic acid prepared in the absence of a lactic acid polymer or salt thereof, and the releasing speed can be controlled by the property of the biodegradable polymer and the addition amount of hydroxynaphthoic acid, and even at high content, the initial excess release can be suppressed effectively and sustained release for a very long period of time can be achieved.

The present inventors have further studied based on this knowledge, and completed the present invention as a result.

Namely, the present invention provides

(1). A controlled release composition comprising (1) a physiologically active substance or salt thereof in an amount of about 14% (w/w) to about 24% (w/w) based on the total composition weight, (2) hydroxynaphthoic acid

selected from the group consisting of 3-hydroxy-2-naphthoic acid and 1-hydroxy-2-naphthoic acid or salt thereof, and (3) a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less, wherein the molar ratio of the hydroxynaphthoic acid or salt thereof to the physiologically active substance or salt thereof is from 3:4 to 4:3,

(2). The controlled release composition according to (1) wherein the lactic acid polymer has a weight-average molecular weight of 15000 to 30000,

(3). The controlled release composition according to (1) wherein the physiologically active substance is a LH-RH derivative,

(4). The controlled release composition according to (3) wherein the LH-RH derivative is a peptide of the formula:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

[wherein, Y represents DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal or DHis(ImBzl), and Z represents NH-C₂H₅ or Gly-NH₂.], or a salt thereof,

(5). The controlled release composition according to (1) wherein the physiologically active substance or salt thereof is a LH-RH derivative of the formula:

18

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅,
or an acetate salt thereof, and the hydroxynaphthoic acid
is 3-hydroxy-2-naphthoic acid or 1-hydroxy-2-naphthoic acid,

(6). A medicine comprising the controlled release
5 composition according to (1),

(7). A preventive or curative drug for prostatic
cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma,
uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast
cancer or a contraceptive agent, comprising the controlled
10 release composition according to (3),

(8). An agent for preventing recurrence of breast
cancer after the operation for premenopausal breast cancer,
which comprises the sustained-release composition according
to (3).

(9). A method of preventing or curing prostatic cancer,
15 prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma,
uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast
cancer or a method of contraception, comprising
administering an effective amount of the controlled
20 release composition according to (3) to mammals,

(10). A method for preventing recurrence of breast
cancer after the operation for premenopausal breast cancer,
which comprises administering to a mammal an effective dose
of the sustained-release composition according to (3).

25 (11). A controlled release composition comprising a

physiologically active substance or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less,

(12). A controlled release composition comprising a physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less,

(13). The controlled release composition according to (11), comprising (1) a physiologically active substance or salt thereof in an amount of about 3% (w/w) to about 24% (w/w) based on the total composition weight, and (2) a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less,

(14). The controlled release composition according to any of (11) to (13) wherein the lactic acid polymer has a content of polymers having molecular weights of 3000 or less is about 1.5% by weight or less,

(15). The controlled release composition according to

any of (11) to (13) wherein the lactic acid polymer has a content of polymers having molecular weights of 1000 or less is about 0.1% by weight or less,

5 (16). The controlled release composition according to any of (11) to (15) wherein the lactic acid polymer has a weight-average molecular weight of 15000 to 40000,

(17). The controlled release composition according to any of (11) to (15) wherein the lactic acid polymer has a weight-average molecular weight of 17000 to 26000,

10 (18). The controlled release composition according to (12) wherein the hydroxynaphthoic acid is 3-hydroxy-2-naphthoic acid or 1-hydroxy-2-naphthoic acid,

(19). The controlled release composition according to (11) or (13) wherein the physiologically active substance
15 is a physiologically active peptide,

(20). The controlled release composition according to (12) wherein the physiologically active substance is a physiologically active peptide,

(21). The controlled release composition according to
20 (19) wherein the physiologically active substance is a LH-RH derivative,

(22). The controlled release composition according to (20) wherein the physiologically active substance is a LH-RH derivative,

25 (23). The controlled release composition according to

(21) or (22) wherein the LH-RH derivative is a peptide of the formula:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

[wherein, Y represents DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal
5 or DHis(ImBzl), and Z represents NH-C₂H₅ or Gly-NH₂.], or a salt thereof,

(24). The controlled release composition according to (21) wherein the LH-RH derivative or salt thereof is contained in an amount of 3% (w/w) to 24% (w/w) in the
10 controlled release composition,

(25). The controlled release composition according to (22) wherein the molar ratio of the hydroxynaphthoic acid or salt thereof to the LH-RH derivative or salt thereof is from 3:4 to 4:3,

15 (26). The controlled release composition according to (22) wherein the LH-RH derivative or salt thereof is contained in an amount of 14% (w/w) to 24% (w/w) in the controlled release composition,

(27). The controlled release composition according to
20 any of (11) to (13) which is used for injection,

(28). A method of producing the controlled release composition according to (11), comprising removing a solvent from a mixed solution of a physiologically active substance or salt thereof, and a lactic acid polymer or
25 salt thereof having a weight-average molecular weight of

15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less,

(29). A method of producing the controlled release
5 composition according to (12), comprising removing a solvent from a mixed solution of a physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which
10 the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less,

(30). The method of producing a controlled release composition according to (29), comprising mixing and dispersing a physiologically active substance or salt
15 thereof into an organic solvent solution containing hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by
20 weight or less, then, removing said organic solvent,

(31). The method of producing a controlled release composition according to (30) wherein the physiologically active substance or salt thereof is an aqueous solution containing a physiologically active substance or salt
25 thereof,

(32). The production method according to (30) wherein the salt of a physiologically active substance is a salt with a free base or acid,

5 (33). A medicine comprising the controlled release composition according to any of (11) to (13),

10 (34). A preventive or curative drug for prostatic cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer or a contraceptive agent, comprising the controlled release composition according to (21) or (22),

(35) An agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, comprising the controlled release composition according to (21) or (22),

15 (36). A method of preventing or curing prostatic cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer or a method of contraception, comprising administering an effective amount of the controlled release composition according to (21) or (22), to mammals, and

20

(37). A method of preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, comprising administering an effective amount of the controlled release composition for mammals according to

25

Claim 21 or 22, to mammals.

Further, the present invention provides

(38) The controlled release composition according to (12) wherein the amount of hydroxynaphthoic acid or salt thereof compounded is about 1 to about 7 mol, preferably about 1 to about 2 mol based on 1 mol of a physiologically active peptide or salt thereof,

(39) The method of producing the controlled release composition according to (29) comprising producing a W/O type emulsion in which liquid containing a physiologically active substance or salt thereof is an inner aqueous phase and a solution containing a lactic acid polymer or salt thereof and hydroxynaphthoic acid or salt thereof is an oil phase, then, removing a solvent,

(40) The method of producing the controlled release composition according to (29) comprising producing a W/O type emulsion in which liquid containing hydroxynaphthoic acid or salt thereof is an inner aqueous phase and a solution containing a physiologically active substance or salt thereof and a lactic acid polymer or salt thereof is an oil phase, then, removing a solvent, and

(41) The method of producing the controlled release composition according to (39) or (40) wherein the method of removing a solvent is an in-water drying method,

and the like.

Detailed Description of the Invention

The physiologically active substance used in the present invention is not particularly restricted providing it is pharmaceutically useful, and may be a non-peptide compound or a peptide compound. As the non-peptide compound, agonists, antagonists, compounds having an enzyme inhibition action, and the like are listed. As the peptide compound, for example, physiologically active peptides are preferable, and physiologically active peptides having molecular weights of about 300 to about 40000, preferably about 400 to about 30000, further preferably about 500 to about 20000, and the like are suitable.

As the physiologically active peptide, there are mentioned, for example, luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH), insulin, somatostatin, growth hormone, growth hormone releasing hormone (GH-RH), prolactin, erythropoietin, adenocorticotrophic hormone, melanocyte stimulating hormone, thyroid hormone releasing hormone, thyroid stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, vasopressin, oxytocin, calcitonin, gastrin, secretin, pancreozymin, cholecystokinin, angiotensin, human placental lactogen, human chorionic gonadotropin, enkephalin, endorphin, Kyotorphin, tuftsin, thymopoietin, thymosin thymozymrin, thymus humoral factor,

blood thymus factor, tumor necrosis factor, colony inducer, motilin, dynorphin, bombesin, neurotensin, cerulein, bradykinin, atrial natriuretic factor, nerve growth factor, cell growth factor, nerve nutritional factor, peptides and
5 the like having an endoserine antagonistic action, and derivatives thereof, further, fragments thereof or derivatives of fragments, and the like.

The physiologically active substance used in the present invention may be itself or a pharmaceutically
10 acceptable salt.

As such a salt, when the above-mentioned physiologically active substance has a basic group such as an amino group, there are listed salts with inorganic acids (also called inorganic free acid) (for example, carbonic
15 acid, bicarbonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, boric acid and the like) and organic acids (also called organic free acid) (for example, succinic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid and the like) and the like.

20 When the physiologically active substance has an acidic group such as a carboxyl group and the like, there are listed salts with inorganic bases (also called inorganic free base) (for example, alkali metals such as sodium, potassium and the like, alkaline earth metals such
25 as calcium, magnesium and the like) and organic bases (also

called organic free base) (for example, organic amines such as triethylamine and the like, basic amino acids such as arginine and the like) and the like. The physiologically active peptide may form a metal complex compound (for example, copper complex, zinc complex and the like).

As the preferable examples of the physiologically active peptide, there are listed LH-RH derivatives or salts thereof effective on hormone-dependent diseases, particularly, sex hormone-dependent cancers (for example, prostate cancer, uterine cancer, breast cancer, pituitary tumor and the like), sex hormone-dependent diseases such as prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, precocious puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome, multilocular ovary syndrome and the like and contraception (or, when rebound effect after drug withdrawal is utilized, infertility), recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer. Also listed are LH-RH derivatives and salts thereof effective on benign or malignant tumors which are LH-RH sensitive though sex hormone-independent.

Specific examples of the LH-RH derivative and salt thereof include peptides described in Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives [published by The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996], Japanese Patent Application National Publication (Laid-Open) No. 3-503165,

and JP-A Nos. 3-101695, 7-97334 and 8-259460, and the like.

As the LH-RH derivative, a LH-RH agonist and LH-RH antagonist are listed, and as the LH-RH antagonist, for example, physiologically active peptides of the general
5 formula [I]



[wherein, X represents N(4H₂-furoyl)Gly or NAc, A represents a residue selected from NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) and NMeAph(Atz), B represents a residue selected from
10 DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et₂), DAph(Atz) and DhCi, and C represents Lys(Nisp), Arg or hArg(Et₂), respectively.]

or salts thereof and the like are used.

As the LH-RH agonist, for example, physiologically
15 active peptides of the general formula [II]



[wherein, Y represents a residue selected from DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal and DHis(ImBzl), and Z represents NH-C₂H₅ or Gly-NH₂, respectively.]

20 or salts thereof and the like are used. Particularly, a peptide in which Y represents DLeu and Z represents NH-C₂H₅ (namely, peptide A represented by 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅; Leuproline) or salts thereof (for example, acetate) are suitable.

25 These peptide can be produced by methods described in

the above-mentioned literatures or publications, or methods pursuant to them.

Abbreviations used in this specification have the following meanings.

5	Abbreviation	Name
	N(4H ₂ -furoyl)Gly :	N-tetrahydrofuroylglycine residue
	NAc :	N-acetyl group
10	D2Nal :	D-3-(2-naphthyl)alanine residue
	D4ClPhe :	D-3-(4-chloro)phenylalanine residue
	D3Pal :	D-3-(3-pyridyl)alanine residue
15	NMeTyr :	N-methyltyrosine residue
	Aph(Atz) :	N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]phenylalanine
20		residue
	NMeAph(Atz) :	N-methyl-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-
		triazolyl)]phenylalanine residue
	DLys(Nic) :	
25		D-(e-N-nicotinoyl)lysine residue

Dcit :

D-citrulline residue

DLys(AzaglyNic) :

D-(azaglycylnicotinoyl)lysine residue

5 DLys(AzaglyFur) :

D-(azaglycylfuranyl)lysine residue

DhArg(Et₂) :

D-(N,N'-diethyl)homoarginine residue

DAph(Atz) :

10 D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-
triazolyl)]phenylalanine residue

DhCi :

D-homocitrulline residue

Lys(Nisp) :

15 (ε-N-isopropyl)lysine residue

hArg(Et₂) :

(N,N'-diethyl)homoarginine residue

When other amino acids are represented by abbreviations, they are based on abbreviations according to
20 IUPAC-IUB Commission of Biochemical Nomenclature (European Journal of Biochemistry), vol. 138, pp. 9 to 37 (1984) and conventional abbreviations in the art, and when amino acids have optical isomers, they are in the form of L-amino acid unless otherwise stated.

25 The hydroxynaphthoic acid used in the present

invention is prepared by bonding one hydroxyl group and one carboxyl group to different carbons in naphthalene. Therefore, 14 isomers in total are present in which the position of a hydroxyl group varies for carboxyl groups situated at 1-position and 2-position of a naphthalene ring. Any isomer among them may be used, and a mixture of them at any ratio may also be used. As described later, those having larger acid dissociation constants are preferable, or those having small pKa's ($pK_a = -\log_{10}K_a$, K_a represent acid dissociation constant) are preferable. Those having slight water-solubility are preferable.

Further, those soluble in alcohols (for example, ethanol, methanol and the like) are preferable. The term "soluble in alcohols" means that solubility in methanol is 10 g/L or more.

As the pKa of the above-mentioned hydroxynaphthoic acid isomer, the value of 3-hydroxy-2-naphthoic acid ($pK_a = 2.708$, Chemical Handbook, Basic II, The Chemical Society of Japan, published on September 25, 1969) is only known, however, useful knowledge is obtained by comparing pKas of three kinds of isomers of hydroxybenzoic acid. Namely, pKas of m-hydroxybenzoic acid and p-hydroxybenzoic acid are 4 or more, while, pKa of o-hydroxybenzoic acid (salicylic acid) is extremely small ($= 2.754$). Therefore, among the above-mentioned 14 isomers, 3-hydroxy-2-naphthoic acid, 1-

hydroxy-2-naphthoic acid and 2-hydroxy-1-naphthoic acid in which a carboxyl group and a hydroxyl group are bonded to adjacent carbon atoms in a naphthalene ring are preferable. Further, 3-hydroxy-2-naphthoic acid in which a hydroxyl group is bonded to carbon at 3-position in naphthalene and a carboxyl group is bonded to carbon at 2-position is suitable.

The hydroxynaphthoic acid may be a salt. As the salt, for example, salts with inorganic bases (for example, alkali metals such as sodium, potassium and the like, alkaline earth metals such as calcium, magnesium and the like) and organic bases (for example, organic amines such as triethylamine and the like, basic amino acids such as arginine and the like) and the like, or salts and complex salts with transition metals (for example, zinc, iron, copper and the like) and the like, are listed.

A method of preparing a hydroxynaphthoate which is a physiologically active substance is exemplified below.

(1) A water-containing organic solvent solution of hydroxynaphthoic acid is passed through a weak basic ion exchange column to be adsorbed, and saturated. Then, excess hydroxynaphthoic acid is removed by passing through a water-containing organic solvent, then, ion exchange is conducted through a water-containing organic solvent solution of a physiologically active substance or salt

thereof, and a solvent may advantageously be removed from the resulted effluent. As the organic solvent in this water-containing organic solvent, alcohols (for example, methanol, ethanol, and the like), acetonitrile, tetrahydrofuran, dimethylformamide and the like are used. As the method of removing the solvent for depositing the salt, methods known per se or pursuant methods are used. For example, a method of evaporating a solvent while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator and the like, and other methods, are listed.

(2) An ion exchange in a strong basic ion exchange column is previously exchanged to a hydroxide ion, and a water-containing organic solvent solution of a physiologically active substance or salt thereof is passed through this to convert the basic group into a group of hydroxide type. Hydroxynaphthoic acid of not more than the equivalent amount is added to and dissolved in the recovered effluent, then, the solution is concentrated to precipitate a salt which is washed with water if necessary and dried.

The lactic acid polymer used in the present invention (hereinafter, abbreviated as a lactic acid polymer of the present invention, in some cases) includes a polymer composed only of lactic acid or copolymers of lactic acid and other monomers (for example, glycolic acid and the

like), and usually has a content of polymers having molecular weights of 5000 or less of about 5% by weight or less, preferably has a content of polymers having molecular weights of 5000 or less of about 5% by weight or less and a content of polymers having molecular weights of 3000 or less of about 1.5% by weight or less, further preferably has a content of polymers having molecular weights of 5000 or less of about 5% by weight or less, a content of polymers having molecular weights of 3000 or less of about 1.5% by weight or less and a content of polymers having molecular weights of 1000 or less of about 0.1% by weight or less.

The lactic acid polymer of the present invention has a weight-average molecular weight of usually from 15000 to 50000, preferably from 15000 to 30000, more preferably from 17000 to 26000, particularly preferably from 17500 to 25500.

Further, when hydroxynaphthoic acid is not contained in the controlled release preparation of the present invention, the lactic acid polymer of the present invention has a weight-average molecular weight of usually from 15000 to 50000, preferably from 15000 to 40000.

The lactic acid polymer of higher molecular weight which is a raw material of the lactic acid polymer of the present invention may be commercially available product or a polymer polymerized by a known method, and has a weight-

35

average molecular weight of usually from 15000 to 500000, preferably from 30000 to 100000. As the known polymerization method, mentioned are, for example, methods in which lactic acid and if necessary glycolic acid are condensation-polymerized, for example, a method in which lactide is, if necessary together with glycolide, ring-opening-polymerized using a catalyst such as Lewis acids or metal salts such as for example diethylzinc, triethylaluminum, tin octylate and the like, a method in which lactide is ring-opening-polymerized in the further presence of a hydroxycarboxylic acid derivative of which carboxyl group is protected, in the above-mentioned method (for example, International Patent Publication WO00/35990 and the like), additionally, a method in which a catalyst is added under heat to lactide to cause ring-opening polymerization (for example, J. Med. Chem., 16, 897 (1973) and the like), for example, a method of copolymerizing lactide with glycolide, and other methods.

As the polymerization mode, bulk polymerization in which lactide and the like are melted and subjected to a polymerization reaction, and solution polymerization in which lactide and the like are dissolved in a suitable solvent and subjected to a polymerization reaction are listed, and among others, it is preferable from the standpoint of industrial production to use a polymer

obtained by solution polymerization as a raw material of a lactic acid polymer of the present invention.

As the solvent dissolving lactide in solution polymerization, for example, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like, decalin, 5 dimethylformamide and the like, are listed.

For hydrolysis of the lactic acid polymer of higher molecular weight obtained as described above, a hydrolysis method known per se is used, for example, it is 10 advantageous that the lactic acid polymer of higher molecular weight is dissolved in a suitable solvent, then, water and if necessary an acid are added to cause a reaction.

The solvent for dissolving the lactic acid polymer of 15 higher molecular weight may advantageously be that capable of dissolving this polymer in an amount of 10-fold by weight or less of the lactic acid polymer, and specifically, halogenated hydrocarbons such as for example chloroform, dichloromethane and the like, aromatic hydrocarbons such as 20 for example toluene, o-xylene, m-xylene, p-xylene and the like, cyclic ethers such as for example tetrahydrofuran and the like, acetone, N,N-dimethylformamide and the like are listed. When a solvent which can be used in hydrolysis of a lactic acid polymer of higher molecular weight is used in 25 polymerizing a lactic acid polymer of higher molecular

weight, operations of polymerization and hydrolysis can be conducted sequentially without isolating the polymerized lactic acid polymer of higher molecular weight.

5 The use amount of the solvent dissolving a lactic acid polymer of higher molecular weight is usually from 0.1 to 100-fold, preferably from 1 to 10-fold based on a lactic acid polymer which is a solute.

10 The amount of water to be added is usually from 0.001 to 1-fold by weight, preferably from 0.01 to 0.1-fold by weight based on a lactic acid polymer of higher molecular weight.

15 As the acid added if necessary, for example, inorganic acids such as for example hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid and the like, organic acids such as for example lactic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid and the like are listed, and lactic acid is preferably listed.

The amount of an acid to be added is usually from 0 to 10-fold by weight, preferably from 0.1 to 1-fold by weight based on a lactic acid polymer of higher molecular weight.

20 The reaction temperature for hydrolysis is usually from 0 to 150°C, preferably from 20 to 80°C.

25 The reaction time of hydrolysis differs depending also on the weight-average molecular weight of a lactic acid polymer of higher molecular weight and the reaction temperature, and usually from 10 minutes to 100 hours,

preferably from 1 to 20 hours.

The termination period of hydrolysis treatment is judged based on the weight-average molecular weight of a hydrolyzed product. Namely, sampling is appropriately effected in hydrolysis treatment, the weight-average molecular weight of the hydrolyzed produced in the sample is measured by gel permeation chromatography (GPC), and hydrolysis treatment is stopped if the molecular weigh is confirmed to be about 15000 to 50000, preferably about 15000 to 30000, more preferably about 17000 to 26000, particularly preferably 17500 to 25500.

As the method of precipitating the intended lactic acid polymer contained, from a solution containing a hydrolyzed product obtained by subjecting a lactic acid polymer of higher molecular weight to a hydrolysis operation as described above, a method in which this hydrolyzed product-containing solution is allowed to contact with a solvent capable of precipitating the intended lactic acid polymer contained therein, and other methods are listed.

As the preferable embodiment of the hydrolyzed product-containing solution, mentioned are those obtained by dissolving about 10 to 50 wt% of a lactic acid polymer having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000, preferably of 15000 to 30000, more preferably of 17000 to

26000, particularly preferably of 17500 to 25500 into a solvent capable of dissolving a lactic acid polymer of higher molecular weight, such as a halogenated hydrocarbon group such as for example chloroform, dichloromethane and the like, an aromatic hydrocarbon group such as for example toluene, o-xylene, m-xylene, p-xylene and the like, a cyclic ether such as for example tetrahydrofuran and the like, acetone, N,N-dimethylformamide, dichloromethane, xylene and the like. When hydroxynaphthoic acid is not contained in the controlled release composition of the present invention, those containing about 10 to 50 wt% of lactic acid polymers dissolved having weight-average molecular weights of 15000 to 50000, preferably of 15000 to 40000 are listed.

As the solvent which can deposit the intended lactic acid polymer contained in a hydrolyzed product-containing solution, alcohols such as for example methanol, ethanol and the like, chain ethers such as for example isopropyl ether and the like, aliphatic hydrocarbons such as for example hexane and the like, water, and the like are listed.

The use amount of the solvent which can deposit the intended lactic acid polymer is usually from 0.1 to 100-fold by weight, preferably from 1 to 10-fold by weight based on the solvent of a hydrolyzed product-containing solution.

As the preferable specific example of combinations of the kind of such solvents and the use amount thereof, there are mentioned, for example, an embodiment in which to a hydrolyzed product-containing solution using as a solvent dichloromethane in an amount of 1 to 5-fold by weight based on the solute, isopropyl ether as a solvent for reducing solubility is used in an amount of 2 to 10-fold by weight based on this dichloromethane, and other embodiments.

The temperature of the solvent when the solvent which can deposit the intended lactic acid polymer solute is brought into contact with a hydrolyzed product-containing solution is usually from -20 to 60°C , preferably from 0 to 40°C , and the temperature of the hydrolyzed product-containing solution is usually from 0 to 40°C , preferably from 10 to 30°C .

As the method of contacting a solvent with a hydrolyzed product-containing solution, a method in which a hydrolyzed product-containing solution is added all at once into a solvent, a method in which a hydrolyzed product-containing solution is dropped into a solvent, a method in which a solvent is added all at once into a hydrolyzed product-containing solution, a method in which a solvent is dropped into a hydrolyzed product-containing solution, and the like are listed.

The lactic acid polymer of the present invention

obtained as described above is suitable as a base material for a controlled release composition since the amount of end carboxyl groups is in the range suitable for a base material for a controlled release composition.

5 The weight ratio of a physiologically active substance in the composition of the present invention differs depending on the kind of a physiologically active substance, desired pharmaceutical effect and duration period of an effect and the like, and in the case of a physiologically
10 active peptide or salt thereof, is from about 0.001 to about 50% by weight, preferably from about 0.02 to about 40% by weight, more preferably about 0.1 to about 30% by weight, further preferably from about 0.1 to about 24% by weight, most preferably from about 3 to about 24% by weight,
15 and in the case of a non-peptide physiologically active substance or salt thereof, from about 0.01 to about 80% by weight, preferably from about 0.1 to about 50% by weight, based on the whole composition.

 The weight ratio of a physiologically active substance
20 in the composition of the present invention containing hydroxynaphthoic acid or salt thereof varies depending on the kind of physiologically active substance, desired pharmaceutical effect and duration period of the effect and the like, and in the case of a controlled release
25 composition containing a physiologically active substance

or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic acid polymer or salt thereof, the weight ratio is, in the case of a physiologically active peptide or salt thereof, from about 0.001 to about 50% by weight, preferably from about 0.02 to about 40% by weight, more preferably about 0.1 to about 30% by weight, most preferably from about 14 to about 24% by weight, and in the case of a non-peptide physiologically active substance or salt thereof, from about 0.01 to about 80% by weight, preferably from about 0.1 to about 50% by weight, based on the sum of three components.

Even if a hydroxynaphthoate which is a physiologically active substance is contained, the same weight ratio is applied. In the case of a controlled release composition containing a salt of a physiologically active peptide (temporarily called (A)) and hydroxynaphthoic acid (temporarily called (B)), the weight ratio of (A) is usually from about 5 to about 90% by weight, preferably from about 10 to about 85% by weight, more preferably from about 15 to about 80% by weight, particularly preferably from about 30 to about 80% by weight, based on the salt of (A) and (B).

In the case of a controlled release composition containing a physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic

acid polymer or salt thereof, the compounding amount of hydroxynaphthoic acid or salt thereof is from about 1/2 to about 2 mol, about 3/4 to about 4/3 mol, particularly preferably from about 4/5 to about 6/5 mol, based on one
5 mol of a physiologically active substance or salt thereof.

The design of a composition of the present invention will be described below on a controlled release composition containing a physiologically active substance, hydroxynaphthoic acid and lactic acid polymer wherein the
10 physiologically active substance is basic. In this case, a physiologically active substance as a base and hydroxynaphthoic acid as an acid coexist in the composition, and in either the case of compounding them as free bodies in the composition or the case of compounding them as a
15 salt in the composition, the dissociation equilibrium is satisfied in each case under aqueous conditions or in the presence of a slight amount of water at a certain point in producing the composition. Since the salt formed by hydroxynaphthoic acid which is slightly water-soluble and a
20 physiologically active substance is believed to be slightly water-soluble though varying depending on the property of the physiologically active substance, the dissociation equilibrium shifts to the side of formation of such a slightly water-soluble salt.

25 For producing a composition containing a basic

physiologically active substance in high content, it is desirable that most of the physiologically active substances are protonated to give the above-mentioned slightly water-soluble salt, from the standpoint of the above-mentioned dissociation equilibrium. For this purpose, it is desirable to compound at least a physiologically active substance or salt thereof and approximately equivalent amount of hydroxynaphthoic acid or salt thereof.

Next, the controlled release mechanism of a physiologically active substance contained in the composition will be described below. In the above-mentioned compounding composition, most of physiologically active substances are protonated and exist in the presence of counter ions. Most of the counter ions are hydroxynaphthoic acid (preferably, hydroxynaphthoic acid). After the composition is administered into an organism, oligomers and monomers form due to the decomposition of a lactic acid polymer, however when the polymer is a lactic acid-glycolic acid polymer, the produced oligomer (lactic acid-glycolic acid oligomer) and monomer (lactic acid or glycolic acid) necessarily have one carboxyl group, which also can be counter ions of a physiologically active substance. Release of a physiologically active substance is not accompanied by movement of electric charge, namely, it is released in the form of a salt maintaining a counter

ion, and as the movable counter ion species, hydroxynaphthoic acid, lactic acid-glycolic acid oligomer (such molecular weight as to enable movement) and monomer (lactic acid or glycolic acid) are listed, as describe
5 above.

When a plurality of acids coexist, a strongly acidic salt is dominantly formed generally though differing depending on the composition ratio. Regarding the pKa of hydroxynaphthoic acid, for example, 3-hydroxy-2-naphthoic
10 acid has a pKa of 2.708 (CHEMICAL HANDBOOK, BASIC BOOK II, The Chemical Society of Japan, published on September 25, 1969). On the other hand, though pKa of a carboxyl group of a lactic acid-glycolic acid oligomer is not known, it can be calculated based on pKa of lactic acid or glycolic
15 acid (= 3.86 or 3.83) according to the principle "change of free energy by introduction of a substituent can be approximated by additive law". Contribution by a substituent to the dissociation constant has been found and can be utilized (Table 4.1 in "pKa Prediction for Organic
20 Acid and Bases", D.D.Perrin, B.Dempsey and E.P.Serjeant, 1981). Since pKas for a hydroxyl group and an ester bond are

$$\Delta pK_a (\text{OH}) = -0.90 \text{ and}$$

$$\Delta pK_a (\text{ester bond}) = -1.7$$

25 respectively, pKa of a carboxyl group of a lactic acid-

glycolic acid oligomer is calculated, in view of contribution by an ester bond nearest to the dissociation group, as follow: $pK_a = pK_a (\text{lactic acid or glycolic acid}) - \Delta pK_a (\text{OH}) + \Delta pK_a (\text{ester bond}) = 3.06 \text{ or } 3.03$. As a result, since hydroxynaphthoic acid is a stronger acid than lactic acid ($pK_a = 3.86$), glycolic acid ($pK_a = 3.83$), and further, lactic acid-glycolic acid oligomer, it is supposed that in the above-mentioned composition, a salt of hydroxynaphthoic acid and a physiologically active substance is formed dominantly, and that the property of this salt mainly determines the controlled releasing property of a physiologically active substance in the composition. As the above-mentioned physiologically active substance, the above-mentioned physiologically active substances and the like are listed.

Here, a salt is formed of hydroxynaphthoic acid with a physiologically active substance which is slightly water-soluble but not water-soluble preferably exerts an influence on the controlled release mechanism. That is, as clarified in the consideration of the above-mentioned acid dissociation constant, the salt of hydroxynaphthoic acid which is a stronger acid than the above-mentioned lactic acid-glycolic oligomer and monomer exists dominantly at the initial period of releasing as the hydrolyzable salt of a physiologically active substance, and as a result, the

solubility and distribution properties of the salt into body tissue become determining factors of the releasing speed of a physiologically active substance, therefore, the initial releasing pattern of a drug can be controlled by the compounding amount of hydroxynaphthoic acid. Then, with decrease in hydroxynaphthoic acid and increase in oligomers and monomers generated by the hydrolysis of a lactic acid polymer, the releasing mechanism of a physiologically active substance having an oligomer and monomer as counter ions becomes dominant gradually, and even if hydroxynaphthoic acid disappears substantially from the "composition", release of a stable physiologically active substance is retained. Further, enhancement of incorporation efficiency of a physiologically active substance in producing a controlled release composition, and capability of suppression of the initial excess release after administration of a physiologically active substance incorporated can also be explained.

The role of hydroxynaphthoic acid in a controlled release composition containing a hydroxynaphthoate of a physiologically active peptide can also be explained by the above-mentioned mechanism.

The term "water-insolubility" in this specification means a case in which when the above-mentioned substance is stirred at a temperature of 40°C or lower in distilled

48

water for 4 hours, the weight of a substance dissolved in 1 L of this solution is 25 mg or less.

The term "slight water-solubility" in this specification means a case in which the above-mentioned weight is over 25 mg and 5 g or less. When the above-mentioned substance is a salt of a physiologically active substance, the weight of a physiologically active substance dissolved in the above-mentioned operation is used for application of the above-mentioned definition.

Though the form of a controlled release composition in this specification is not particularly restricted, the form of a fine particle is preferable, and the form of a microsphere (also called microcapsule in the case of a controlled release composition containing a lactic acid polymer) is particularly preferable. The term microsphere means an injectable fine particle in the form of sphere which can be dispersed in a solution. The verification of the form can be conducted, for example, by observation by a scanning type electron microscope.

The method of producing a controlled release composition (for example, microcapsule) containing the physiologically active substance or salt thereof of the present invention and the lactic acid polymer or salt thereof of the present invention is exemplified below.

In the following production process, drug holding agents (for example, gelatin, salicylic acid and the like) may be added, if necessary, by a method known per se.

(I) In-water drying method

5 (i) O/W method

In this method, an organic solvent solution of the lactic acid polymer of the present invention (hereinafter, described as biodegradable polymer of the present invention in some cases) is first produced. The organic solvent used
10 in producing the controlled release composition of the present invention has a boiling point preferably of 120°C or lower.

As the organic solvent, for example, halogenated hydrocarbons (for example, dichloromethane, chloroform,
15 dichloroethane, trichloroethane, carbon tetrachloride and the like), ethers (for example, ethyl ether, isopropyl ether and the like), fatty esters (for example, ethyl acetate, butyl acetate and the like), aromatic hydrocarbons (for example, benzene, toluene, xylene, and the like),
20 alcohols (for example, ethanol, methanol and the like), acetonitrile and the like are used. Of them, halogenated hydrocarbons are preferable, and particularly, dichloromethane is suitable. These may be used in admixture of appropriate proportion. In this case, mixed
25 solutions of halogenated hydrocarbons and alcohols are

preferable, and particularly, a mixed solution of dichloromethane and ethanol is suitable.

The concentration of the biodegradable polymer of the present invention in an organic solvent solution varies
5 depending on the molecular weight of the biodegradable polymer of the present invention and the kind of an organic solvent, and when dichloromethane is used as an organic solvent for example, the concentration is generally from about 0.5 to about 70% by weight, more preferably from
10 about 1 to about 60% by weight, particularly preferably from about 2 to about 50% by weight.

When ethanol is used as an organic solvent mixed with dichloromethane, the ratio of the two solvents is generally from about 0.01 to about 50% (v/v), more preferably from
15 about 0.05 to about 40% (v/v), particularly preferably from about 0.1 to about 30% (v/v).

Into the organic solvent solution of the biodegradable polymer of the present invention thus obtained, a physiologically active substance is added and dissolved or
20 dispersed. In this procedure, the addition amount of a physiologically active substance is controlled so that the upper limit of the weight ratio of physiologically active substance to biodegradable polymer of the present invention is up to about 1:1, preferably up to about 1:2.

25 Subsequently, the resulting organic solvent solution

containing a composition composed of a physiologically active substance or salt thereof and the biodegradable polymer of the present invention are added into a water phase, to form an O (oil phase)/W (water phase) emulsion, then, the solvent in the oil phase is evaporated, to prepare a microcapsule. The volume of the water phase in this case is generally from about 1-fold to about 10000-fold, more preferably from about 5-fold to about 50000-fold, particularly preferably from about 10-fold to about 2000-fold of the oil phase volume.

An emulsifier may be added to the above-mentioned outer water phase. This emulsifier may be any compound providing it can form a generally stable O/W emulsion. Specifically, for example, anionic surfactants (sodium oleate, sodium stearate, sodium laurylsulfate and the like), nonionic surfactants (polyoxyethylene sorbitan fatty esters [Tween 80, Tween 60, manufactured by Atlas Powder] and the like), polyoxyethylene castor oil derivatives [HCO-60, HCO-50, manufactured by NIKKO Chemicals K.K], polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose, lecithin, gelatin, hyaluronic acid and the like are used. One of them or several of them in combination may be used. The concentration in use is preferably in the range from about 0.01 to 10% by weight, further preferably in the range from about 0.05 to about 5%

by weight.

An osmotic pressure controlling agent may be added into the above-mentioned outer water phase. The osmotic pressure controlling agent may be advantageous providing it shows osmotic pressure when made into an aqueous solution.

As the osmotic pressure controlling agent, for example, polyhydric alcohols, monohydric alcohols, monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides and amino acids and derivatives thereof and the like are listed.

As the above-mentioned polyhydric alcohols, for example, trihydric alcohols such as glycerin and the like, pentahydric alcohols such as arabitol, xylitol, adonitol and the like, hexahydric alcohols such as mannitol, sorbitol, dulcitol and the like, and other alcohols are used. Of them, hexahydric alcohols are preferable, and particularly, mannitol is suitable.

As the above-mentioned monohydric alcohols, for example, methanol, ethanol, isopropyl alcohol and the like are listed, and of then, ethanol is preferable.

As the above-mentioned monosaccharides, for example, pentoses such as arabinose, xylose, ribose, 2-deoxyribose and the like, and hexoses such as glucose, fructose, galactose, mannose, sorbose, rhamnose, fucose and the like are used, and of then, hexoses are preferable.

As the above-mentioned oligosaccharides, for example,

trioses such as maltotriose, raffinose and the like, tetroses such as stachyose and the like are used, and of them, trioses are preferable.

As the derivatives of the above-mentioned
5 monosaccharides, disaccharides and oligosaccharides, for example, glucosamine, galactosamine, glucuronic acid, galacturonic acid and the like are used.

Any of the above-mentioned amino acids may be used providing they are L-amino acids, and for example, glycine,
10 leucine, arginine and the like are listed. Of them, L-arginine is preferable.

These osmotic pressure controlling agents may be used alone or in admixture.

These osmotic pressure controlling agents are used in
15 concentrations so that the osmotic pressure of the outer water phase is from about 1/50 to about 5-fold, preferably from about 1/25 to about 3-fold of the osmotic pressure of physiological saline. When mannitol is used as an osmotic pressure regulating agent, its concentration is preferably
20 0.5% to 1.5%.

As the method of removing an organic solvent, a method known per se or pursuant method is used. For example, a method in which an organic solvent is evaporated while stirring by a propeller type stirrer or magnetic stirrer
25 and the like at normal pressure or reduced pressure

gradually reduced, a method in which an organic solvent is evaporated while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator and the like, and other methods are listed.

5 Thus obtained microcapsule is separated by centrifugation or filtration, then, free physiologically active substances, emulsifier and the like adhered to the surface of a microcapsule are washed several times repeatedly with distilled water, dispersed again into
10 distilled water and the like and freeze-dried.

 In the production process, a coagulation preventing agent may be added for preventing mutual coagulation of particles. As the coagulation preventing agent, for example, water-soluble polysaccharides such as mannitol,
15 lactose, glucose, starches (for example, corn starch and the like) and the like, amino acids such as glycine and the like, proteins such as fibrin, collagen and the like, are used. Of them, mannitol is suitable.

 The addition amount of the coagulation preventing
20 agent such as mannitol and the like is usually from 0 to about 24% by weight based on the microcapsule total weight.

 After freeze drying, if necessary, water and an organic solvent in microcapsules may be removed by heating under conditions causing no mutual fusion of microcapsules
25 under reduced pressure. Preferably, microcapsules are

heated at a temperature around or slightly higher than the intermediate point glass transition temperature of an biodegradable polymer measured by a differential scanning calorimeter under conditions of a temperature increasing speed of 10 to 20°C per minute. More preferably, heating is conducted at temperatures around the intermediate point glass transition temperature of an biodegradable polymer or within the range from the intermediate point glass transition temperature thereof to a temperature higher by about 30°C than the intermediate point glass transition temperature. Particularly, when a lactic acid-glycolic acid polymer is used as an biodegradable polymer, heating is conducted preferably at temperatures lying within the range from around the intermediate point glass transition temperature to a temperature higher than the intermediate point glass transition temperature by 10°C, further preferably at temperatures lying within the range from around the intermediate point glass transition temperature to a temperature higher than the intermediate point glass transition temperature by 5°C.

Though the heating time varies depending on the amount of microcapsules and the like, it is from about 12 hours to about 168 hours, preferably from about 24 hours to about 120 hours, particularly preferably from about 48 hours to about 96 hours, after the microcapsule itself reaches a

given temperature.

The heating method is not particularly restricted provided that a set of microcapsules can be uniformly heated.

5 As the heat drying method, for example, a method of heat drying in a constant temperature chamber, fluidized chamber, moving chamber or kiln, a method of heat drying by microwave, and the like are used. Among them, a method of heat drying in a constant temperature chamber is preferable.

10

(ii) W/O/W method

First, an organic solvent solution of the biodegradable polymer of the present invention is produced.

As the organic solvent, for example, halogenated
15 hydrocarbons (for example, dichloromethane, chloroform, dichloroethane, trichloroethane, carbon tetrachloride and the like), ethers (for example, ethyl ether, isopropyl ether and the like), fatty esters (for example, ethyl acetate, butyl acetate and the like), aromatic hydrocarbons
20 (for example, benzene, toluene, xylene, and the like), alcohols (for example, ethanol, methanol and the like), acetonitrile and the like are used. Of them, halogenated hydrocarbons are preferable, and particularly, dichloromethane is suitable. These may be used in
25 admixture of appropriate proportion. In this case, mixed

solutions of halogenated hydrocarbons and alcohols are preferable, and particularly, a mixed solution of dichloromethane and ethanol is suitable.

5 The concentration of the biodegradable polymer of the present invention in an organic solvent solution varies depending on the molecular weight thereof and the kind of an organic solvent, and when dichloromethane is used as an organic solvent for example, the concentration is generally from about 0.5 to about 70% by weight, more preferably from
10 about 1 to about 60% by weight, particularly preferably from about 2 to about 50% by weight.

Subsequently, a solution of a physiologically active substance or salt thereof [as the solvent, water, a mixed solution of water and alcohols (for example, methanol,
15 ethanol and the like)] is added to an organic solvent solution (oil phase) of the biodegradable polymer of the present invention. This mixture is emulsified by a known method by a homogenizer or ultrasonid and the like, to form a W/O emulsion.

20 A volume of an oily phase to be mixed is about 1 to about 1000-fold, preferably 2 to 100-fold, more preferably about 3 to 10-fold relative to a volume of an inner aqueous phase.

A range of the viscosity of the resulting W/O emulsion
25 is generally about 10 to 10,000cp, preferably about 100 to

5,000cp, particularly preferably about 500 to 2,000cp at about 12 to 25°C.

Then, the resultant W/O emulsion composed of a physiologically active substance and the biodegradable polymer of the present invention are added into a water phase, to form a W (inner water phase)/O (oil phase)/W (outer water phase), then, solvent in the oil phase is evaporated to prepare a microcapsule. In this operation, the volume of the outer water phase is generally from about 1-fold to about 10000-fold, more preferably from about 5-fold to about 50000-fold, particularly preferably from about 10-fold to about 2000-fold of the oil phase volume.

The above-mentioned emulsifier, osmotic pressure controlling agent which may be added into the outer water phase and the subsequent preparation method are the same as in section (I) (i).

(II) Phase separation method

When a microcapsule is produced by this method, a coacervation agent is gradually added while stirring into an organic solvent solution containing a composition composed of the physiologically active substance described in the in-water drying method of section (I) and the biodegradable polymer of the present invention, to precipitate and solidify a microcapsule. The amount of the

coacervation agent is from about 0.01 to 1000-fold, preferably from about 0.05 to 500-fold, particularly preferably from about 0.1 to 200-fold of the oil phase volume.

5 The coacervation agent is not particularly restricted providing that it is selected from polymer-based, mineral oil-based or vegetable oil-based compounds which are miscible with an organic solvent and do not dissolve the biodegradable polymer of the present invention.
10 Specifically, for example, silicon oil, sesame oil, soy bean oil, corn oil, cotton seed oil, coconut oil, linseed oil, mineral oil, n-hexane, n-heptane and the like are used. These may be used in admixture of two or more agents.

 The thus obtained microcapsule is separated, then,
15 washed with heptane repeatedly to remove the coacervation agent and the like other than the composition composed of the physiologically active substance and the biodegradable polymer of the present invention, and the residue is dried under reduced pressure. Alternatively, washing is effected
20 in the same manner as in the above-mentioned in-water drying method of section (I)(i), then, freeze-dried, further, dried under heat.

(III) Spray drying method

25 For producing a microcapsule by this method, an

organic solvent solution or dispersion containing a composition composed of the biodegradable polymer of the present invention and the physiologically active substance described in the above-mentioned in-water drying method of section (I) is sprayed into a drying room of a spray drier (spray drying machine) using a nozzle, and an organic solvent in micronized liquid drops is evaporated in an extremely short period of time, to prepare a microcapsule. As this nozzle, for example, bi-fluid nozzle type, pressure nozzle type, rotation disk type and the like are mentioned. After this, if necessary, washing may be effected in the same manner as in the above-mentioned in-water drying method of (I), then, freeze-dried, further, dried under heat.

Regarding the agent form other than the above-mentioned microcapsule, an organic solvent solution or dispersion containing a composition composed of the physiologically active substance described in the in-water drying method in the microcapsule production method (I) and the biodegradable polymer of the present invention may be dried to solid by evaporating an organic solvent or water while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator, then, ground by a jet mill and the like to give fine particles (micro particles).

Further, the finely ground particles may be washed in

the same manner as in the in-water drying method of the microcapsule production method (I), then, freeze-dried, further, dried under heat.

5 The method of producing a controlled release composition (for example, microcapsule) containing the physiologically active substance or salt thereof of the present invention, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and the lactic acid polymer or salt thereof of the present
10 invention is exemplified below, however, also in the case without inclusion of hydroxynaphthoic acid or salt thereof, production can be effected in the same manner.

(I) In-water drying method

(i) O/W method

15 In this method, an organic solvent solution of hydroxynaphthoic acid or salt thereof and a lactic acid polymer or salt thereof is first produced. The organic solvent used in producing the controlled release composition of the present invention has a boiling point
20 preferably of 120°C or lower.

 As the organic solvent, for example, halogenated hydrocarbons (for example, dichloromethane, chloroform, dichloroethane, trichloroethane, carbon tetrachloride and the like), ethers (for example, ethyl ether, isopropyl
25 ether and the like), fatty esters (for example, ethyl

acetate, butyl acetate and the like), aromatic hydrocarbons (for example, benzene, toluene, xylene, and the like), alcohols (for example, ethanol, methanol and the like), acetonitrile and the like are used. As the organic solvent
5 for a lactic acid polymer or salt thereof, dichloromethane is particularly suitable.

As the organic solvent for hydroxynaphthoic acid or salt thereof, alcohols are preferable. These may be separately dissolved before mixing, or two materials may be
10 dissolved in an organic solvent mixed in suitable proportion. Of them, mixed solutions of halogenated hydrocarbons and alcohols are preferable, and particularly, a mixed solution of dichloromethane and ethanol is suitable.

When ethanol is used as an organic solvent mixed with
15 dichloromethane, the content of ethanol in a mixed organic solvent of dichloromethane and ethanol is generally from about 0.01 to about 50% (v/v), more preferably from about 0.05 to about 40% (v/v), particularly preferably from about 0.1 to about 30% (v/v).

20 The concentration of a lactic acid polymer in an organic solvent solution varies depending on the molecular weight of the lactic acid polymer and the kind of an organic solvent, and when dichloromethane is used as an organic solvent for example, the concentration is generally
25 from about 0.5 to about 70% by weight, more preferably from

about 1 to about 60% by weight, particularly preferably from about 2 to about 50% by weight.

The concentration of hydroxynaphthoic acid or salt thereof in an organic solvent is, when a mixture of dichloromethane and ethanol is used as an organic solvent, generally from about 0.01 to about 10% by weight, more preferably from about 0.1 to about 5% by weight, particularly preferably from about 0.5 to about 3% by weight.

Into the organic solvent solution of hydroxynaphthoic acid or salt thereof and a lactic acid polymer thus obtained, a physiologically active substance or salt thereof is added and dissolved or dispersed. Subsequently, the resultant organic solvent solution containing a composition composed of a physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and lactic acid polymer or salt thereof is added into a water phase, to form an O (oil phase)/W (water phase) emulsion, then, a solvent in the oil phase is evaporated or dispersed in the water phase, to prepare a microcapsule. The volume of the water phase in this case is generally from about 1-fold to about 10000-fold, more preferably from about 5-fold to about 50000-fold, particularly preferably from about 10-fold to about 2000-fold of the oil phase volume.

An emulsifier may be added to the above-mentioned

outer water phase. This emulsifier may be any compound providing it can form a generally stable O/W emulsion. Specifically, for example, anionic surfactants (sodium oleate, sodium stearate, sodium laurylsulfate and the like),
5 nonionic surfactants (polyoxyethylene sorbitan fatty esters [Tween 80, Tween 60, manufactured by Atlas Powder], polyoxyethylene castor oil derivatives [HCO-60, HCO-50, manufactured by Nikko Chemicals] and the like), polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol,
10 carboxymethylcellulose, lecithin, gelatin, hyaluronic acid and the like are used. One of them or several of them in combination may be used. The concentration in use is preferably in the range from about 0.01 to 10% by weight, further preferably in the range from about 0.05 to about 5%
15 by weight.

An osmotic pressure controlling agent may be added into the above-mentioned outer water phase. The osmotic pressure controlling agent may be advantageous providing it shows osmotic pressure when made into an aqueous solution.

20 As the osmotic pressure controlling agent, for example, polyhydric alcohols, monohydric alcohols, monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides and amino acids and derivatives thereof and the like are listed.

As the above-mentioned polyhydric alcohols, for
25 example, trihydric alcohols such as glycerin and the like,

pentahydric alcohols such as arabitol, xylitol, adonitol and the like, hexahydric alcohols such as mannitol, sorbitol, dulcitol and the like, and other alcohols are used. Of them, hexahydric alcohols are preferable, and particularly, mannitol is suitable.

As the above-mentioned monohydric alcohols, for example, methanol, ethanol, isopropyl alcohol and the like are listed, and of them, ethanol is preferable.

As the above-mentioned monosaccharides, for example, pentoses such as arabinose, xylose, ribose, 2-deoxyribose and the like, and hexoses such as glucose, fructose, galactose, mannose, sorbose, rhamnose, fucose and the like are used, and of them, hexoses are preferable.

As the above-mentioned oligosaccharides, for example, trioses such as maltotriose, raffinose and the like, tetroses such as stachyose and the like are used, and of them, trioses are preferable.

As the derivatives of the above-mentioned monosaccharides, disaccharides and oligosaccharides, for example, glucosamine, galactosamine, glucuronic acid, galacturonic acid and the like are used.

Any of the above-mentioned amino acids may be used providing they are L-amino acids, and for example, glycine, leucine, arginine and the like are listed. Of them, L-arginine is preferable.

These osmotic pressure controlling agents may be used alone or in admixture.

These osmotic pressure controlling agents are used in concentrations so that the osmotic pressure of the outer water phase is from about 1/50 to about 5-fold, preferably from about 1/25 to about 3-fold of the osmotic pressure of physiological saline. When mannitol is used as an osmotic pressure regulating agent, its concentration is preferably 0.5% to 1.5%.

As the method of removing an organic solvent, a method known per se or pursuant method is used. For example, a method in which an organic solvent is evaporated while stirring by a propeller type stirrer or magnetic stirrer, ultrasonic wave generating apparatus and the like at normal pressure or reduced pressure gradually reduced, a method in which an organic solvent is evaporated while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator and the like, a method in which an organic solvent is gradually removed using a dialysis film, and other methods are listed.

The thus obtained microcapsule is separated by centrifugation or filtration, then, free physiologically active substances or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof, drug holding substance, emulsifier and the like adhered to the surface of a microcapsule are washed several times repeatedly with distilled water, dispersed

again into distilled water and the like and freeze-dried.

In the production process, a coagulation preventing agent may be added for preventing mutual coagulation of particles. As the coagulation preventing agent, for example, water-soluble polysaccharides such as mannitol, lactose, glucose, starches (for example, corn starch and the like) and the like, amino acids such as glycine and the like, proteins such as fibrin, collagen and the like, are used. Of them, mannitol is suitable.

The addition amount of the coagulation preventing agent such as mannitol and the like is usually from 0 to about 24% by weight based on the microcapsule total weight.

After freeze drying, if necessary, water and an organic solvent in microcapsules may be removed by heating under conditions causing no mutual fusion of microcapsules under reduced pressure. Preferably, microcapsules are heated at a temperature around or slightly higher than the intermediate point glass transition temperature of a lactic acid polymer measured by a differential scanning calorimeter under conditions of a temperature increasing speed of 10 to 20°C per minute. More preferably, heating is conducted at temperatures around the intermediate point glass transition temperature of a lactic acid polymer or within the range from the intermediate point glass transition temperature of a lactic acid polymer to a

temperature higher by about 30 °C than the intermediate point glass transition temperature thereof. Particularly, when a lactic acid-glycolic acid polymer is used as a lactic acid polymer, heating is conducted preferably at temperatures lying within the range from around the intermediate point glass transition temperature to a temperature higher than the intermediate point glass transition temperature by 10 °C, further preferably at temperatures lying within the range from around the intermediate point glass transition temperature to a temperature higher than the intermediate point glass transition temperature by 5°C.

Though the heating time varies depending on the amount of microcapsules and the like, it is from about 12 hours to about 168 hours, preferably from about 24 hours to about 120 hours, particularly preferably from about 48 hours to about 96 hours, after the microcapsule itself reaches a given temperature.

The heating method is not particularly restricted provided that a set of microcapsules can be uniformly heated.

As the heat drying method, for example, a method of heat drying in a constant temperature chamber, fluidized chamber, moving chamber or kiln, a method of heat drying by microwave, and the like are used. Among them, a method of

heat drying in a constant temperature chamber is preferable.

(ii) W/O/W method (1)

First, an organic solvent solution of a lactic acid
5 polymer or salt thereof is produced.

The organic solvent and the concentration of a lactic
acid polymer or salt thereof in the organic solvent
solution are the same as in the above-mentioned section
(I)(i). When a mixed organic solvent is used, the
10 proportion of the two materials is the same as in the
above-mentioned section (I)(i).

A physiologically active substance or salt thereof is
dissolved or dispersed in thus obtained organic solvent
solution of a lactic acid polymer or salt thereof. Then,
15 to the organic solvent solution (oil phase) containing a
composition composed of a physiologically active substance
or salt thereof and a lactic acid polymer or salt thereof,
a solution of hydroxynaphthoic acid or salt thereof [as the
solvent, water, aqueous solution of alcohols (for example,
20 methanol, ethanol and the like), pyridine aqueous solution,
dimethylacetamide aqueous solution and the like] is added.
This mixture is emulsified by a known method by a
homogenizer or ultrasond and the like, to form a W/O
emulsion.

25 Then, the resulting W/O emulsion composed of a

physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and a lactic acid polymer or salt thereof is added into a water phase, to form a W (inner water phase)/O (oil phase)/W (outer water phase), then, a solvent in the oil phase is evaporated to prepare a microcapsule. In this operation, the volume of the outer water phase is generally from about 1-fold to about 10000-fold, more preferably from about 5-fold to about 5000-fold, particularly preferably from about 10-fold to about 2000-fold of the oil phase volume.

The above-mentioned emulsifier, osmotic pressure controlling agent which may be added into the outer water phase and the subsequent preparation method are the same as in the section (I)(i).

(iii) W/O/W method (2)

First, an organic solvent solution of hydroxynaphthoic acid or salt thereof and a lactic acid polymer or salt thereof is produced, and thus obtained organic solvent solution is called an oil phase. This production method is the same as in the above-mentioned section (I)(i). Alternatively, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and a lactic acid polymer may be separately produced as organic solvent solutions before their mixing. The concentration of a lactic acid polymer in an organic solvent solution

varies depending on the molecular weight of the lactic acid polymer and the kind of organic solvent, and when dichloromethane is used as an organic solvent for example, the concentration is generally from about 0.5 to about 70% by weight, more preferably from about 1 to about 60% by weight, particularly preferably from about 2 to about 50% by weight.

Next, a solution or dispersion of a physiologically active substance or salt thereof [as the solvent, water, mixtures of water and alcohols (for example, methanol, ethanol and the like) and the like] is produced.

The addition concentration of a physiologically active substance or salt thereof is generally from 0.001 mg/ml to 10 g/ml, more preferably from 0.1 mg/ml to 5 g/ml, further preferably from 10 mg/ml to 3 g/ml.

When the above-described physiologically active substance has a basic group such as amino group, salts of a physiologically active substance include a salt with inorganic acid (also referred to as inorganic free acid)(for example, carbonic acid, acid carbonate, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, boric acid etc.), organic acid (also referred to as organic free acid)(for example, succinic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid etc.).

When a physiologically active substance has a acidic

group such as carboxyl group, salts of a physiologically active substance include a salt with inorganic base (also referred to as inorganic free base)(for example, alkali metals such as sodium, potassium, alkali earth metals such as calcium, magnesium, etc.), organic base (also referred to as organic free base)(for example, organic amines such as triethylamine, basic amino acids such as arginine, etc.). Further, physiologically active peptides may form a metal complex compound (for example, copper complex, zinc complex etc.). When a physiologically active substance is a LHRH derivative, acetic acid is particularly preferably added.

As the solution aid and stabilizer, known materials may be used. Heating, shaking, stirring and the like may be conducted for dissolution and dispersion of a physiologically active substance and additives to an extent not deteriorating activity, and thus obtained aqueous solution is called inner water phase.

The inner water phase and oil phase obtained described above were emulsified by a known method such as homogenizer or ultrasonic wave and the like to form a W/O emulsion.

The volume of the oil phase mixed is from about 1 to about 1000-fold, preferably from 2 to 100-fold, more preferably from about 3 to 10-fold of the volume of the inner water phase.

The viscosity of the resulted W/O emulsion is

generally from about 10 to 10000 cp, preferably from about 100 to 5000 cp, further preferably from about 500 to 2000 cp at from about 12 to 25°C.

Then, the resultant W/O emulsion composed of a
5 physiologically active substance or salt thereof,
hydroxynaphthoic acid or salt thereof and a lactic acid
polymer or salt thereof is added into a water phase, to
form a W (inner water phase)/O (oil phase)/W (outer water
phase), then, a solvent in the oil phase is evaporated or
10 scattered into the outer water phased, to prepare a
microcapsule. In this operation, the volume of the outer
water phase is generally from about 1-fold to about 10000-
fold, more preferably from about 5-fold to about 5000-fold,
particularly preferably from about 10-fold to about 2000-
15 fold of the oil phase volume.

The above-mentioned emulsifier, osmotic pressure
controlling agent which may be added into the outer water
phase and the subsequent preparation method are the same as
in section (I)(i).

20

(II) Phase separation method

When a microcapsule is produced by this method, a
coacervation agent is gradually added while stirring into
an organic solvent solution containing a composition
25 composed of the physiologically active substance or salt

thereof described in the in-water drying method of (I), hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic acid polymer or salt thereof, to precipitate and solidify a microcapsule. The amount of the coacervation agent is from
5 about 0.01 to 1000-fold, preferably from about 0.05 to 500-fold, particularly preferably from about 0.1 to 200-fold of the oil phase volume.

The coacervation agent is not particularly restricted providing that it is selected from polymer-based, mineral
10 oil-based or vegetable oil-based compounds which are miscible with an organic solvent but do not dissolve the physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic acid polymer or salt thereof. Specifically, for example,
15 silicon oil, sesame oil, soy bean oil, corn oil, cotton seed oil, coconut oil, linseed oil, mineral oil, n-hexane, n-heptane and the like are used. These may be used in admixture of two or more agents.

Thus obtained microcapsule is separated, then washed
20 with heptane repeatedly to remove the coacervation agent and the like other than the composition composed of the physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic acid polymer or salt thereof, and the residue is dried under
25 reduced pressure. Alternatively, washing is effected in

the same manner as in the above-mentioned in-water drying method of section (I)(i), then, freeze-dried, further, dried under heat.

5 (III) Spray drying method

For producing a microcapsule by this method, an organic solvent solution containing the physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic acid polymer or salt thereof
10 described in the above-mentioned in-water drying method of (I) is sprayed into a drying room of a spray drier (spray drying machine) using a nozzle, and an organic solvent in a micronized liquid drop is evaporated in an extremely short period of time, to prepare a microcapsule. As this nozzle,
15 for example, bi-fluid nozzle type, pressure nozzle type, rotation disk type and the like are mentioned. After this, if necessary, washing may be effected in the same manner as in the above-mentioned in-water drying method of (I), then, freeze-dried, further, dried under heat.

20 Regarding the form other than the above-mentioned microcapsule, the organic solvent solution containing the physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof and lactic acid polymer or salt thereof described in the in-water drying
25 method in the microcapsule production method (I) may be

dried to solid by evaporating an organic solvent or water while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator and the like, then, ground by a jet mill and the like to give fine particles (also called micro particles).

5 Further, the finely ground particles may be washed in the same manner as in the in-water drying method of the microcapsule production method (I), then, freeze-dried, further, dried under heat.

10 The microcapsule or fine powder thus obtained can provide drug release corresponding to the decomposition speed of a lactic acid polymer or lactic acid-glycolic acid polymer used.

15 Then, the method of producing a controlled release composition containing a hydroxynaphthoate which is a physiologically active substance of the present invention will be exemplified. In the production method, a physiologically active peptide is preferably used as the physiologically active substance.

20 (IV) Two step method

A physiologically active substance or salt thereof is added to an organic solvent solution of hydroxynaphthoic acid or salt thereof so that the weight ratio shown in the above-mentioned definition of the compounding amount of a
25 physiologically active substance is satisfied, to make an

organic solvent solution containing a hydroxynaphthoate of a physiologically active substance.

5 This organic solvent is the same as described in section (I)(i). When a mixed organic solvent is used, the ratio of the two solvents is the same as described in the above-mentioned section (I)(i).

10 As the method of removing an organic solvent for precipitating a composition containing a hydroxynaphthoate which is a physiologically active substance, a method known per se or pursuant method is used. For example, a method in which an organic solvent is evaporated while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator and the like, and other methods are listed.

15 The organic solvent solution of a composition containing a hydroxynaphthoate which is a physiologically active substance thus obtained is produced again, and a controlled release composition (microsphere of fine particle) can be produced.

20 As the organic solvent, for example, halogenated hydrocarbons (for example, dichloromethane, chloroform, dichloroethane, trichloroethane, carbon tetrachloride and the like), ethers (for example, ethyl ether, isopropyl ether and the like), fatty esters (for example, ethyl acetate, butyl acetate and the like), aromatic hydrocarbons
25 (for example, benzene, toluene, xylene, and the like) and

78

the like are used. These may be used in admixture of appropriate proportion. Of them, halogenated hydrocarbons are preferable, and particularly, dichloromethane is suitable.

5 Next, the resultant organic solvent solution containing a composition containing a hydroxynaphthoate of a physiologically active substance is added into a water phase, to form an O (oil phase)/W (water phase) emulsion, then, a solvent in the oil phase is evaporated, to prepare
10 a microcapsule. The volume of the water phase in this case is generally from about 1-fold to about 10000-fold, more preferably from about 5-fold to about 5000-fold, particularly preferably from about 10-fold to about 2000-fold of the oil phase volume.

15

The above-mentioned emulsifier, osmotic pressure controlling agent which may be added into the outer water phase and the subsequent preparation method are the same as in section (I)(i).

20

As the method of removing an organic solvent, a method known per se or pursuant method is used. For example, a method in which an organic solvent is evaporated while stirring by a propeller type stirrer or magnetic stirrer and the like at normal pressure or reduced pressure
25 gradually reducing, a method in which an organic solvent is

evaporated while controlling the degree of vacuum using a rotary evaporator and the like, and other methods are listed.

The thus obtained microsphere is separated by centrifugation or filtration, then, free physiologically active substances, hydroxynaphthoic acid, emulsifier and the like adhered to the surface of a microsphere are washed several times repeatedly with distilled water, dispersed again into distilled water and the like and freeze-dried.

In the production process, a coagulation preventing agent may be added for preventing mutual coagulation of particles. As the coagulation preventing agent, for example, water-soluble polysaccharides such as mannitol, lactose, glucose, starches (for example, corn starch and the like) and the like, amino acids such as glycine and the like, proteins such as fibrin, collagen and the like, are used. Of them, mannitol is suitable.

Further, after freeze drying, if necessary, water and an organic solvent in microspheres may be removed by heating under conditions causing no mutual fusion of microspheres under reduced pressure.

Though the heating time varies depending on the amount of microspheres and the like, it is from about 12 hours to about 168 hours, preferably from about 24 hours to about 120 hours, particularly preferably from about 48 hours to

about 96 hours, after the microsphere itself reaches a given temperature.

The heating method is not particularly restricted provided that a set of microcapsules can be uniformly heated.

As the heat drying method, for example, a method of heat drying in a constant temperature chamber, fluidized chamber, moving chamber or kiln, a method of heat drying by microwave, and the like are used. Among them, a method of heat drying in a constant temperature chamber is preferable. The resultant microsphere is in the form of relatively uniform sphere, causes little resistance in injection administration, and does not cause needle clogging easily. Since a slim injection needle can be used, injection into a patient is less painful.

(V) One step method

A physiologically active substance or salt thereof is added to an organic solvent solution of hydroxynaphthoic acid or salt thereof so that the weight ratio shown in the above-mentioned definition of the compounding amount of a physiologically active substance is satisfied, to make an organic solvent solution containing a hydroxynaphthoate of a physiologically active substance, and a controlled release composition (microsphere or fine particle) is

produced.

This organic solvent is the same as described in section (I)(i). When a mixed organic solvent is used, the ratio of them is the same as described in the above-mentioned section (I)(i).

Next, an organic solvent solution containing a hydroxynaphthoate of a physiologically active substance is added into a water phase, to form an O (oil phase)/W (water phase) emulsion, then, a solvent in the oil phase is evaporated, to prepare a microsphere. The volume of the water phase in this case is generally from about 1-fold to about 10000-fold, more preferably from about 5-fold to about 5000-fold, particularly preferably from about 10-fold to about 2000-fold of the oil phase volume.

The above-mentioned emulsifier, osmotic pressure controlling agent which may be added into the outer water phase and the subsequent preparation method are the same as in section (IV).

The controlled release composition of the present invention may be any form such as microsphere, microcapsule, fine particle (micro particle) and the like, and a microcapsule is suitable.

The controlled release composition of the present invention can be administered itself or can be used as a

raw material substance and made into various drug forms before administration, as an injection or implantable agent into muscle, subcutaneous, organs and the like, permucosal agents into nose, rectum, uterus and the like, oral agents (for example, capsules (hard capsule, soft capsule and the like), solid drugs such as granules, powder and the like, liquid drugs such as syrup, emulsion, suspension and the like) and the like.

For example, for use of the controlled release compositions of the present invention as an injection, these can be made into an aqueous suspension together with a dispersing agent (for example, surfactants such as Tween 80, HCO-60 and the like, polysaccharides such as sodium hyaluronate, carboxymethylcellulose, sodium alginate and the like), preservative (for example, methylparaben, propylparaben and the like), isotonization agent (for example, sodium chloride, mannitol, sorbitol, glucose, proline and the like), or dispersed together with vegetable oil such as sesame oil, corn oil and the like to give an oily suspension, which can be actually used as a controlled release injection.

The particle size of the controlled release composition of the present invention, when used as a suspended injection, may advantageously be in the range satisfying the degree of dispersion and needle passing

property, and for example, from about 0.1 to 300 μ m, preferably from about 0.5 to 150 μ m, further preferably from about 1 to 100 μ m as the average particle size.

For sterilizing the controlled release composition of the present invention, a method of sterilizing the production whole process, a method of sterilization by γ -ray, a method of adding a preservative, and the like are listed, but the sterilization method is not limited to them.

The controlled release composition of the present invention can be used as a safe medicine and the like for mammals (for example, human, cattle, pig, dog, cat, mouse, rat, rabbit and the like) since it has low toxicity.

The dosage of the controlled release composition of the present invention differs variously depending on the kind and content of a physiologically active substance which is the main drug, drug form, duration time of release of a physiologically active substance, object diseases, object animals and the like, and may advantageously be the effective amount of a physiologically active substance. The dose per administration of a physiologically active substance which is a main drug is, when the controlled release composition is 6-month preparation, selected preferably within the range from about 0.01 mg to 10 mg/kg, further preferably within the range from about 0.05 mg to 5 mg/kg per adult person.

The dose of the controlled release composition per administration is selected in the range of preferably from about 0.05 mg to 50 mg/kg, further preferably from about 0.1 mg to 30 mg/kg per one adult.

5 The dose frequency can be appropriately selected depending on the kind and content of a physiologically active substance which is the main drug, drug form, duration time of release of a physiologically active substance, object diseases, object animals and the like,
10 such as once per several weeks, once per month, once per several months (for example, 3, 4 or 6 months, and the like) and the like.

 The controlled release composition of the present invention can be used as a preventive or curative agent for
15 various diseases depending on the kind of a physiologically active substance contained, and when the physiologically active substance is a LH-RH derivative for example, can be used as a preventive or curative drug for hormone-dependent diseases, particularly, sex hormone-dependent diseases such
20 as sex hormone-dependent cancers (e.g., prostatic cancer, uterine cancer, breast cancer, pituitary tumor and the like), prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, precocious puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome, multilocular ovary syndrome and the like, as a
25 preventive drug for recurrence of breast cancer after the

operation for premenopausal breast cancer, as a preventive or curative drug for Alzheimer disease and immune deficiency and the like, and as a contraceptive agent (or, when rebound effect after drug withdrawal is utilized, prevention and curing of infertility), and the like. Further, the controlled release composition of the present invention can be used also as a preventive or curative drug for benign or malignant tumor which is LH-RH dependent though sex hormone non-dependent.

Therefore, hormone dependent diseases, in particular, sex hormone dependent cancers (for example, prostate cancer, uterine cancer, breast cancer, pituitary gland tumor and the like), sex hormone dependent diseases such as prostatomegaly, endometriosis, hystero myoma, precocious puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome, multilocular ovary syndrome and the like can be prevented or treated; and pregnancy can be prevented by administering to a mammal an effective dose of the treating or preventing agent according to this invention, and also recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer can be prevented thereby.

The following examples and reference examples will illustrate the present invention in detail, but do not limit the scope of the invention at all.

[Examples]

The weight-average molecular weight and the content of each polymer in the following examples and reference examples are the weight-average molecular weight in terms of polystyrene measured by gel permeation chromatography (GPC) using mono-dispersed polystyrene as a standard substance and the content of each polymer calculated from it. Measurements were all conducted by a high performance GPC apparatus (manufactured by Tosoh Corp.; HLC-8120 GPC), and Super H 4000X2 and Super H 2000 (all manufactured by Tosoh Corp.) were used as the column and tetrahydrofuran was used at a flow rate of 0.6 mL/min as the mobile phase. The detection method is based on differential refractive index.

Reference Example A1: Synthesis of lactic acid polymer of higher molecular weight

To 230 mL of dehydrated xylene was added 4.1 mL of 1.0 mol/L diethylzinc hexane solution, 1.35 g of tert-butyl lactate and 230 g of DL-lactide, and they were polymerization-reacted at 120 to 130°C for about 2 hours. After completion of the reaction, 120 mL of dichloromethane was poured into the reaction solution, and to this was added 230 mL of trifluoroacetic acid to cause a deprotection reaction. After completion of the reaction, 300 mL of

dichloromethane was added to the reaction solution, then, the reaction solution was poured into 2800 mL of isopropyl ether to cause precipitation of the intended substance, then, a re-precipitation operation was repeated with
5 dichloromethane/isopropyl ether, to obtain a lactic acid polymer having a weight-average molecular weight of about 40000.

Reference Example B1

10 The polymer obtained in Reference Example A1 was dissolved in 600 mL of dichloromethane, and washed with water until the solution became neutral, then, 70 g of a 90% lactic acid aqueous solution was added, and they were reacted at 40°C. When the weight-average molecular weight
15 of the polymer dissolved in the reaction solution reached about 20000, the solution was cooled to room temperature, and 600 mL of dichloromethane was poured to stop the reaction, and the solution was washed with water until the reaction solution became neutral. After washing with water,
20 the reaction solution was concentrated and dried to obtain a lactic acid polymer. The amount of the end carboxyl groups of the resulting lactic acid polymer was about 80 μ mol per 1 g of the polymer, and the content of polymers having molecular weights of 5000 or less was 7.29 wt%.

Reference Example C1

The polymer obtained in Reference Example A1 was dissolved in 600 mL of dichloromethane, and washed with water until the solution became neutral, then, 70 g of a 90% lactic acid aqueous solution was added, and they were reacted at 40°C. When the weight-average molecular weight of the polymer dissolved in the reaction solution reached about 20000, the solution was cooled to room temperature, and 600 mL of dichloromethane was poured to stop the reaction, and the solution was washed with water until the reaction solution became neutral, then, the reaction solution was dropped into 2800 mL of isopropyl ether, to cause precipitation of the intended lactic acid polymer. The precipitate obtained by decantation was dissolved in 600 mL of dichloromethane, then, the solution was concentrated and dried to obtain 160 g of a lactic acid polymer. The amount of the end carboxyl groups of the resultant lactic acid polymer was about 70 μ mol per 1 g of the polymer. The weight-average molecular weight of the lactic acid polymer of higher molecular weight used, the weight-average molecular weight of the lactic acid polymer after hydrolysis treatment, the weight-average molecular weight of the resultant intended lactic acid polymer and the molecular fractions are shown in Table 1.

Reference Examples C2 to 6

Lactic acid polymers of the present invention were obtained in the same manner as in Reference Example C1. The weight-average molecular weight of the lactic acid polymer of higher molecular weight used, the weight-average molecular weight of the lactic acid polymer after hydrolysis treatment, the weight-average molecular weight of the resultant intended lactic acid polymer and the molecular fractions are shown in Table 1.

[Table 1]

		Reference Example C					
		1	2	3	4	5	6
Mw of lactic acid polymer of higher molecular weight		40500	43600	40400	43300	38600	55000
Mw after hydrolysis		22200	22200	22700	22200	18600	27200
Mw of resulted lactic acid polymer		22900	22200	21900	22300	19400	28200
Molecular weight fractions(%)	1~1000	0.03	0.07	0.00	0.01	0.08	0.04
	1~3000	0.95	1.12	0.87	0.09	1.45	0.62
	1~5000	3.86	4.17	3.89	3.92	4.89	2.50

As apparent from Table 1, it is known that the lactic acid polymer of the present invention obtained according to the method of the present invention has a fraction of polymer having molecular weights of 5000 or less of about 5% by weight or less, a fraction of polymer having molecular weights of 3000 or less of about 1.5% by weight or less and a fraction of polymer having molecular weights of 1000 or less of about 0.1% by weight or less.

[Example A] Composition containing hydroxynaphthoic acid

Example A1

A solution prepared by dissolving 144.4 g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 22500, carboxyl group amount by a labeling quantification method: 66.7 $\mu\text{mol/g}$) into 111.7 g of dichloromethane, and 147.2 g of a solution prepared by dissolving 7.5 g of 3-hydroxy-2-naphthoic acid into 175.1 g of dichloromethane and 13.5 g of ethanol, were mixed and controlled to 28.7°C. 274.4 g of a portion of this organic solvent solution was weighed, and mixed with an aqueous solution obtained by dissolving 24.89 g of an acetate of peptide A into 23.47 g of distilled water and heating to 54.5°C, and the mixture was stirred for 5 minutes for rough emulsification, then, emulsified by using a homogenizer under conditions of 10046 rpm for 5 minutes, to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was cooled to 15.0°C, then, poured into 25 L of a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) aqueous solution controlled previously to 15.0°C over 3 minutes and 26 seconds, and stirred at 7000 rpm by using HOMOMIC LINE FLOW (manufactured by Tokushu Kika K.K.) to give a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was temperature-controlled for 30 minutes at about 15°C, then, stirred for 2 hours and 30 minutes without temperature-controlling to evaporate

dichloromethane and ethanol or scatter dichloromethane and ethanol into the outer water phase, causing solidification of the oil phase, then, sieved through a sieve having an opening of 75 μ m, then, microcapsules were continuously precipitated at 2000 rpm using a centrifugal separator (H-600S, manufactured by Kokusanenshinki) and the precipitated microcapsules were collected. The collected microcapsules were re-dispersed in a small amount of distilled water, and sieved through a sieve having an opening of 90 μ m, then, to this was added 15.4 g of mannitol causing dissolution, then, the solution was freeze-dried to give a powder. The recovered weight of the microcapsule powder was 101.6 g, meaning a recovery of 72.7%, and the peptide A content was 15.88%, and 3-hydroxy-2-naphthoic acid content was 2.82%.

Experiment Example A1

About 45 mg of the microcapsules described in Example A1 were dispersed in 0.3 ml of a dispersion medium (distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were

removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 2.

[Table 2]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	92.1%
One week after	87.4%
Two weeks after	78.1%
Four weeks after	64.8%
Eight weeks after	51.5%
Twelve weeks after	38.7%
Sixteen weeks after	25.6%
Twenty weeks after	11.8%
Twenty six weeks after	2.0%

5 As apparent from Table 2, it is known that the microcapsule of Example A1 produced by adding 3-hydroxy-2-naphthoic acid can contain a physiologically active substance in high content even if produced at a scale of about 125 g, and simultaneously has the effect of
10 suppressing extremely efficiently the initial excess release of a physiologically active substance. Further, this microcapsule allows release of a physiologically active substance at a constant speed for a very long period of time.

15

[Example B] Composition containing no hydroxynaphthoic acid
Example B1

4.00 g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 18300, carboxyl group amount by a

labeling quantification method: 86 μ mol/g) was dissolved in 6.77 g of dichloromethane to give a solution. All of this organic solvent solution was weighed, and mixed with an aqueous solution obtained by dissolving 1.04 g of an acetate of peptide A into 0.92 g of distilled water and heated to 60°C, and the mixture was emulsified by using a homogenizer under conditions of 25000 rpm and 20 seconds, to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was poured into 1 L of a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) aqueous solution controlled previously to 18.0°C over 20 seconds, and stirred at 7000 rpm by using a homomixer to give a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was stirred at room temperature for 3 hours to evaporate dichloromethane and ethanol or scatter dichloromethane and ethanol into the outer water phase, causing solidification of the oil phase, then, sieved through a sieve having an opening of 75 μ m, then, washed with purified water and the microcapsules were precipitated using a centrifugal separator (05PR-22: HITACHI) at 2500 rpm over 5 minutes and the precipitated microcapsules were collected. The collected microcapsules were re-dispersed in a small amount of distilled water, and to this was added 0.50 g of mannitol causing dissolution, then, the solution was freeze-dried to give a powder. The recovered weight of the microcapsule powder was 2.12 g,

94

meaning a recovery of 38.2%, and the peptide A content was 12.98%.

Experiment Example B2

5 4.40 g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 18300, carboxyl group amount by a labeling quantification method: 86 μ mol/g) was dissolved in 7.40 g of dichloromethane to give a solution. All of this organic solvent solution was weighed, and mixed with
10 an aqueous solution obtained by dissolving 0.60 g of an acetate of peptide A into 0.552 g of distilled water and heated to 60°C, and the mixture was emulsified by using a homogenizer under conditions of 25000 rpm and 20 seconds, to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was poured
15 into 1 L of a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) aqueous solution controlled previously to 18.0°C over 20 seconds, and stirred at 7000 rpm by using a homomixer to give a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was stirred at
20 room temperature for 3 hours to evaporate dichloromethane and ethanol or scatter dichloromethane and ethanol into the outer water phase, causing solidification of the oil phase, then, sieved through a sieve having an opening of 75 μ m, then, washed with purified water and the microcapsules were
25 precipitated using a centrifugal separator (05PR-22:

HITACHI) at 2500 rpm over 5 minutes and the precipitated microcapsules were collected. The collected microcapsules were re-dispersed in a small amount of distilled water, and to this was added 0.50 g of mannitol causing dissolution, then, the solution was freeze-dried, then dried in vacuo at about 50°C for 48 hours to give a powder. The recovered weight of the microcapsule powder was 3.04 g, meaning a recovery of 55.3%, and the peptide A content was 9.21%.

10 Experiment Example B3

8.10 g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 21900, carboxyl group amount by a labeling quantification method: 75.8 $\mu\text{mol/g}$) was dissolved in 14.15 g of dichloromethane to give a solution. All of this organic solvent solution was weighed, and mixed with an aqueous solution obtained by dissolving 0.93 g of an acetate of peptide A into 0.95 g of distilled water and heated to 60°C, and the mixture was emulsified by using a homogenizer under conditions of 25000 rpm and 20 seconds, to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was poured into 1 L of a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) aqueous solution controlled previously to 18.0°C over 20 seconds, and stirred at 7000 rpm by using a homomixer to give a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was stirred at

room temperature for 3 hours to evaporate dichloromethane and ethanol or scatter dichloromethane and ethanol into the outer water phase, causing solidification of the oil phase, then, sieved through a sieve having an opening of 75 μ m, then, washed with purified water and the microcapsules were precipitated using a centrifugal separator (05PR-22: HITACHI) at 2500 rpm over 5 minutes and the precipitated microcapsules were collected. The collected microcapsules were re-dispersed in a small amount of distilled water, and to this was added 1.00 g of mannitol causing dissolution, then, the solution was freeze-dried, then dried in vacuo at about 50°C for 30 hours to give a powder. The recovered weight of the microcapsule powder was 5.44 g, meaning a recovery of 54.17%, and the peptide A content was 8.03%.

Experiment Example B4

205.5 g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 21400, carboxyl group amount by a labeling quantification method: 76.1 μ mol/g) was dissolved in 354.3 g of dichloromethane to give a solution which was filtered under pressure through a 0.2 μ m filter (EMFLOW, DFA4201FRP), and the temperature was controlled to 28.8°C. 380.4 g of this organic solvent solution was weighed, and mixed with an aqueous solution obtained by dissolving 16.11 g of an acetate of peptide A into 16.22 g of distilled

water and heated to 55.4°C, and the mixture was coarsely emulsified by stirring for 1 minute, then, emulsified by using a minimixer under conditions of 10150 rpm and 2 minutes, to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion
5 was cooled to 18°C, then, poured into 25 L of a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) aqueous solution controlled previously to 18.7°C over 3 minutes and 10 seconds, and stirred at 7001 rpm by using HOMOMIC LINE FLOW
10 (manufactured by Tokushu Kika K.K.) to give a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was temperature-controlled for 30 minutes at about 18.5°C, then, stirred for 2 hours and 30 minutes without temperature-controlling to evaporate dichloromethane and ethanol or scatter dichloromethane and
15 ethanol into the outer water phase, causing solidification of the oil phase, then, sieved through a sieve having an opening of 75 μ m, then, microcapsules were continuously precipitated at 2000 rpm using a centrifugal separator (H-600S, domestic centrifugal separator) and the precipitated
20 microcapsules were collected. The collected microcapsules were re-dispersed in a small amount of distilled water, and sieved through a sieve having an opening of 90 μ m, then, to this was added 18.85 g of mannitol causing dissolution, then, the solution was freeze-dried to give a powder. The
25 recovered weight of the microcapsule powder was 117.6 g,

meaning a recovery of 68.54%, and the peptide A content was 7.76%.

Experiment Example B5

5 4.80 g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 28800, carboxyl group amount by a labeling quantification method: 78.1 $\mu\text{mol/g}$) was dissolved in 7.8 g of dichloromethane to give a solution. All of this organic solvent solution was weighed, and mixed with
10 an aqueous solution obtained by dissolving 1.20 g of an acetate of peptide A into 1.2 g of distilled water, and the mixture was emulsified by using a homogenizer under conditions of 25000 rpm and 20 seconds, to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was poured into 1.2 L of
15 a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) aqueous solution controlled previously to 15.0°C over 20 seconds, and stirred at 7000 rpm by using a homomixer to give a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was stirred at room
20 temperature for 3 hours to evaporate dichloromethane and ethanol or scatter dichloromethane and ethanol into the outer water phase, causing solidification of the oil phase, then, sieved through a sieve having an opening of 75 μm , then, washed with purified water and the microcapsules were
25 precipitated using a centrifugal separator (05PR-22:

HITACHI) at 2200 rpm over 5 minutes and the precipitated microcapsules were collected. The collected microcapsules were re-dispersed in a small amount of distilled water, and to this was added 0.30g of mannitol causing dissolution, then, the solution was freeze-dried to give a powder. The recovered weight of the microcapsule powder was 3.42 g, meaning a recovery of 53.56%, and the peptide A content was 11.08%.

Experiment Example B1

About 69 mg of the microcapsules described in Example B1 were dispersed in 0.3 ml of a dispersion medium (distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 3.

[Table 3]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	89.7%

As apparent from Table 3, the microcapsule of Example

100

B1 produced by compounding peptide A excessively can contain a physiologically active substance in high content, and simultaneously has the effect of efficiently suppressing the initial excess release of a physiologically active substance. Further, from another lot of the same formulation, this microcapsule achieves release of a physiologically active substance at a constant speed for a very long period of time.

Experiment Example B2

About 73 mg of the microcapsules described in Example B2 were dispersed in 0.3 ml of a dispersion medium (distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 4.

[Table 4]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	95.2%
Two weeks after	86.2%

As apparent from Table 4, the microcapsule of Example B2 produced by compounding only peptide A can contain a physiologically active substance, suppresses sufficiently the initial release of a physiologically active substance, and releases the drug at approximately a constant speed over a long period of time.

Experiment Example B3

About 112 mg of the microcapsules described in Example B3 were dispersed in 0.3 ml of a dispersion medium (distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 5.

[Table 5]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	87.7%

As apparent from Table 5, the microcapsule of Example B3 produced by compounding only peptide A can contain a physiologically active substance, suppresses sufficiently

the initial release of a physiologically active substance, and releases the drug at approximately a constant speed over a long period of time.

5 Experiment Example B4

About 116 mg of the microcapsules described in Example B4 were dispersed in 0.3 ml of a dispersion medium (distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 6.

[Table 6]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	84.7%

As apparent from Table 6, the microcapsule of Example B4 produced by compounding only peptide A can contain a physiologically active substance, suppresses sufficiently the initial release of a physiologically active substance, and releases the drug at approximately a constant speed over a long period of time.

Experiment Example B5

About 48.7 mg of the microcapsules described in Example B5 were dispersed in 0.3 ml of a dispersion medium (distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 7.

[Table 7]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	83.1%
Two weeks after	73.0%
Four weeks after	65.3%
Eight weeks after	49.1%
Twelve weeks after	37.5%
Sixteen weeks after	25.7%
Twenty weeks after	13.6%
Twenty six weeks after	2.4%
Twenty eight weeks after	1.4%

As apparent from Table 7, the microcapsule of Example B5 produced by compounding only peptide A can contain a physiologically active substance, and suitably suppressed the initial excess release of a physiologically active

104

substance. Further, this microcapsule achieved release of a physiologically active substance at a constant speed for a very long period of time.

5 Reference Example C7

A solution prepared by dissolving 206.6g of a DL-lactic acid polymer (weight-average molecular weight: 21,900) into 354.8 g of dichloromethane was warmed and maintained at approximately 30°C. 381.5g of a portion of
10 this solution was weighed out, and mixed with an aqueous solution obtained by dissolving 15.8g of leuproreline acetate into 16.6g of aqueous glacial acetic acid solution (0.6g of glacial acetic acid was dissolved into 31.75g of distilled water) and heating to about 55°C, and then,
15 emulsified by using a minimixer (manufactured by Tokushu Kika K.K.) to form a W/O emulsion (rotation rate: approximately 10,000 rpm). Then, this W/O emulsion was cooled to 18.0°C, poured into 25 L aqueous solution containing 0.1%(w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured
20 by Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) and 1% mannitol which was controlled previously to about 18.0°C, and then emulsified secondarily by using HOMOMIC LINE FLOW (manufactured by Tokushu Kika K.K.) to form a W/O/W emulsion (rotation rate of turbine: about 7,000 rpm;
25 rotation rate of circulation pump: about 2,000rpm). This

105

W/O/W emulsion was dried in water for about 3 hours, sieved through a standard sieve having an opening of 75 μ m, and then, microspheres were continuously precipitated using a centrifugal separator (H-600S, domestic centrifugal separator) (rotation rate: about 2,000rpm; flow rate: about 600ml/min) and the precipitated microspheres were collected. The collected microspheres were re-dispersed in a small amount of distilled water, sieved through a standard sieve having an opening of 90 μ m, which was added 18.9g of mannitol, and lyophilized by using lyophilizer (TRIOMASTER, manufactured by Kyouwa Sinkuu K.K.) to obtain a powder (microsphere powder). The leuproreline acetate content of the microsphere obtained was 8.2% and the recovery was about 75%. A W/O emulsion can be obtained successfully by adding acetic acid, and the dispersibility of microcapsule obtained can be improved by adding mannitol into the outer water phase.

Experiment Example C1

About 110mg of the microcapsule obtained in Reference Example C7 was dispersed into 0.3ml of dispersion medium(distilled water containing 0.15 mg of carboxymethylcellulose, 0.3 mg of Polysorbate 80 and 15 mg of mannitol, dissolved), and the dispersion was administered via a 22G injection needle to 7 week old male

106

SD rat subcutaneously in its back. In a given time after administration, the rat was sacrificed and the microcapsules remaining at the administration point were removed, and peptide A contained in them was quantified and divided by the initial content to give remaining ratio shown in Table 8.

[Table 8]

Remaining ratio: peptide A	
One day after	96.6%
Two weeks after	89.8%
Four weeks after	84.1%

As apparent from Table 2, the microcapsule of Reference Example C7 produced by adding only peptide A can contain a physiologically active substance with high trap efficiency, and it has good dispersibility and also suppressed the initial excess release of a physiologically active substance. Further, this microcapsule releases the physiologically active substance at a constant speed for a very long period of time.

Industrial Applicability

A sustained-release composition of the present invention can contain a physiologically active substance at high content, suppresses the initial excess release, and achieves a stable release speed over a long period of time.

107

CLAIMS

1. A controlled release composition comprising (1) a physiologically active substance or salt thereof in an amount of about 14% (w/w) to about 24% (w/w) based on the total composition weight, (2) hydroxynaphthoic acid selected from the group consisting of 3-hydroxy-2-naphthoic acid and 1-hydroxy-2-naphthoic acid or salt thereof, and (3) a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less, wherein the molar ratio of said hydroxynaphthoic acid or salt thereof to said physiologically active substance or salt thereof is from 3:4 to 4:3.
2. The controlled release composition according to Claim 1 wherein the lactic acid polymer has a weight-average molecular weight of 15000 to 30000.
3. The controlled release composition according to Claim 1 wherein the physiologically active substance is a LH-RH derivative.
4. The controlled release composition according to Claim 3 wherein the LH-RH derivative is a peptide of the formula:
- 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
- [wherein, Y represents DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal or DHis(ImBzl), and Z represents NH-C₂H₅ or Gly-NH₂.], or a

salt thereof.

5. The controlled release composition according to Claim 1 wherein the physiologically active substance or salt thereof is a LH-RH derivative of the formula:

5 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅,
or an acetate salt thereof, and the hydroxynaphthoic acid is 3-hydroxy-2-naphthoic acid or 1-hydroxy-2-naphthoic acid.

6. A medicine comprising the controlled release composition according to Claim 1.

10 7. A preventive or curative drug for prostatic cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer or a contraceptive agent, comprising the controlled release composition according to Claim 3.

15 8. An agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, which comprises the sustained-release composition according to claim 3.

20 9. A method of preventing or curing prostatic cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer or a method of contraception, comprising administering an effective amount of the controlled release composition according to Claim 3 to mammals.

25 10. A method for preventing recurrence of breast cancer

after the operation for premenopausal breast cancer, which comprises administering to a mammal an effective dose of the sustained-release composition according to claim 3.

11. A controlled release composition comprising a
5 physiologically active substance or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less.

10 12. A controlled release composition comprising a physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers
15 having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less.

13. The controlled release composition according to Claim 11, comprising (1) a physiologically active substance or salt thereof in an amount of about 3% (w/w) to about 24%
20 (w/w) based on the total composition weight, and (2) a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less.

25 14. The controlled release composition according to any of



Claims 11 to 13 wherein the lactic acid polymer has a content of polymers having molecular weights of 3000 or less is about 1.5% by weight or less.

15. The controlled release composition according to any of
5 Claims 11 to 13 wherein the lactic acid polymer has a content of polymers having molecular weights of 1000 or less is about 0.1% by weight or less.

16. The controlled release composition according to any of
10 Claims 11 to 15 wherein the lactic acid polymer has a weight-average molecular weight of 15000 to 40000.

17. The controlled release composition according to any of
Claims 11 to 15 wherein the lactic acid polymer has a weight-average molecular weight of 17000 to 26000.

18. The controlled release composition according to Claim
15 12 wherein the hydroxynaphthoic acid is 3-hydroxy-2-naphthoic acid or 1-hydroxy-2-naphthoic acid.

19. The controlled release composition according to Claim
11 or 13 wherein the physiologically active substance is a physiologically active peptide.

20. The controlled release composition according to Claim
20 12 wherein the physiologically active substance is a physiologically active peptide.

21. The controlled release composition according to Claim
19 wherein the physiologically active substance is a LH-RH
25 derivative.

22. The controlled release composition according to Claim 20 wherein the physiologically active substance is a LH-RH derivative.

23. The controlled release composition according to Claim 5 21 or 22 wherein the LH-RH derivative is a peptide of the formula:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

10 [wherein, Y represents DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal or DHis(ImBzl), and Z represents NH-C₂H₅ or Gly-NH₂.], or a salt thereof.

24. The controlled release composition according to Claim 21 wherein the LH-RH derivative or salt thereof is contained in an amount of 3% (w/w) to 24% (w/w) in the controlled release composition.

15 25. The controlled release composition according to Claim 22 wherein the molar ratio of the hydroxynaphthoic acid or salt thereof to the LH-RH derivative or salt thereof is from 3:4 to 4:3.

20 26. The controlled release composition according to Claim 22 wherein the LH-RH derivative or salt thereof is contained in an amount of 14% (w/w) to 24% (w/w) in the controlled release composition.

27. The controlled release composition according to any of Claims 11 to 13 which is used for injection.

25 28. A method of producing the controlled release

112

composition according to Claim 11, comprising removing a solvent from a mixed solution of a physiologically active substance or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less.

29. A method of producing the controlled release composition according to Claim 12, comprising removing a solvent from a mixed solution of a physiologically active substance or salt thereof, hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less.

30. The method of producing a controlled release composition according to Claim 29, comprising mixing and dispersing a physiologically active substance or salt thereof into an organic solvent solution containing hydroxynaphthoic acid or salt thereof, and a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less, then, removing said organic solvent.

31. The method of producing a controlled release

composition according to Claim 30 wherein the physiologically active substance or salt thereof is an aqueous solution containing a physiologically active substance or salt thereof.

5 32. The production method according to Claim 30 wherein the salt of a physiologically active substance is a salt with a free base or acid.

33. A medicine comprising the controlled release composition according to any of Claims 11 to 13.

10 34. A preventive or curative drug for prostatic cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer or a contraceptive agent, comprising the controlled release composition according to Claim 21 or 22.

15 35. An agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, comprising the controlled release composition according to Claim 21 or 22.

20 36. A method of preventing or curing prostatic cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine myoma, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer or a method of contraception, comprising administering an effective amount of the controlled release composition for mammals according to Claim 21 or 22,
25 to mammals.

114

37. A method of preventing recurrence of breast cancer
after the operation for premenopausal breast cancer,
comprising administering an effective amount of the
controlled release composition for mammals according to
5 Claim 21 or 22, to mammals.

ABSTRACT

A controlled release composition containing a physiologically active substance in high content, suppressing the initial excess release, and achieving a stable release speed over a long period of time is provided.

A controlled release composition comprising (1) a physiologically active substance or salt thereof in an amount of about 14% (w/w) to about 24% (w/w) based on the total composition weight, (2) hydroxynaphthoic acid selected from the group consisting of 3-hydroxy-2-naphthoic acid and 1-hydroxy-2-naphthoic acid or salt thereof, and (3) a lactic acid polymer or salt thereof having a weight-average molecular weight of 15000 to 50000 in which the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less, wherein the molar ratio of said hydroxynaphthoic acid or salt thereof to said physiologically active substance or salt thereof is from 3:4 to 4:3.

③

1111

116

PCT REQUEST

663250

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.06.2002 02:14:39 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition	
0-5	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Japan Patent Office (RO/JP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	663250
I	Title of invention	CONTROLLED RELEASE COMPOSITION AND METHOD OF PRODUCING THE SAME
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	Takeda Chemical Industries, Ltd.
II-5	Address:	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, . Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	YAMAMOTO, Kazumichi
III-1-5	Address:	341-11-1109, Shimizu-cho, Kawaramachi-dori Niijo-agaru, Nakagyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-0911 Japan
III-1-6	State of nationality	JP
III-1-7	State of residence	JP

PCT REQUEST

2/5

983260

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.08.2002 02:14:38 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	YAMADA, Akiko
III-2-5	Address:	313-501, Sashimono-cho, Kawaramachi-dori Ebisugawa-agaru, Nakagyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-0903 Japan
III-2-6	State of nationality	JP
III-2-7	State of residence	JP
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HATA, Yoshio
III-3-5	Address:	531-161, Azahonbetsu, Shikabe-cho, Kayabe-gun, Hokkaido 041-1404 Japan
III-3-6	State of nationality	JP
III-3-7	State of residence	JP
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	AOYAMA, Tamotsu
IV-1-2	Address:	AOYAMA & PARTNERS IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0001. Japan
IV-1-3	Telephone No.	06-6949-1261
IV-1-4	Facsimile No.	06-6949-0361
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KAWAMIYA, Osamu; TANAKA, Mitsuo

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	29 June 2001 (29.06.2001)
VI-1-2	Number	Patent application No. 2001-199484
VI-1-3	Country	JP
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	06 November 2001 (06.11.2001)
VI-2-2	Number	Patent application No. 2001-340993
VI-2-3	Country	JP

PCT REQUEST

4/5

083250

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.08.2002 02:14:39 PM

VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	94	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	108	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Revenue stamps of transmittal fee for receiving office	-
IX-18	Other (specified):	Certificate of payment of basic & designation fee for International Bureau	-
IX-18	Other (specified):	Certificate of payment of search fee for EPO	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

120

PCT REQUEST

683250

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.06.2002 02:14:39 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name (LAST, First)	TANAKA, Mitsuo

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 663250	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/JP 02/06527	International filing date (day/month/year) 28/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/06/2001
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

**CONTROLLED RELEASE COMPOSITION COMPRISING LACTIC ACID POLYMER AND
HYDROXYNAPHTHOIC ACID, AND METHOD OF PRODUCING THE SAME**

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 02/06527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P5/06 A61P15/00 A61K9/16 A61K47/12

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)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 05380 A (HATA YOSHIO ; IGARI YASUTAKA (JP); TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD () 25 January 2001 (2001-01-25) claims; examples	1-37
X	EP 1 048 301 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 November 2000 (2000-11-02) claims; examples	1-37
X	WO 00 35990 A (HATA YOSHIO ; IGARI YASUTAKA (JP); TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD () 22 June 2000 (2000-06-22) examples	1-37
	— — — — — -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2002

Date of mailing of the international search report

30/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skj5ldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

123

International Application No PCT/JP 02/06527

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200259 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2002-557525 XP002224755 & WO 02 43766 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 6 June 2002 (2002-06-06) abstract	1-37
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200264 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 2002-599485 XP002224756 & WO 02 47722 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 20 June 2002 (2002-06-20) abstract	1-37

1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-37

Present claims 1-37 relate to a composition defined (inter alia) by reference to the following parameters:

P1: the amount of the active agent of "about 14% (w/w) to about 24% (w/w)"

P2: Mw of "15000 to 50000"

P3: "the content of polymers having molecular weights of 5000 or less is about 5% by weight or less"

P4: "the molar ratio of of said hydroxynaphthoic acid or salt thereof to said physiologically active substance is from 3:4 to 4:3"

The use of these parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. This is particularly valid for P3, as "the content of polymers having a molecular weight of 5000 or less" does not seem to be a parameter frequently used for PLA compositions. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art as these parameters are not necessarily explicitly disclosed. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Moreover, controlled release composition based on lactic acid polymers are so frequently used in the art, that the search had to be restricted to LH-RH derivatives, because the term "a physiologically active substance" is a definition which is considered unclear and insufficiently disclosed (Art. 5 and 6 PCT). Otherwise an overflow of potentially novelty-destroying documents were retrieved.

Consequently, the search has been restricted to:

Controlled release compositions comprising lactic acid polymers and a LH-RH derivative, in combination with keywords relating to the Mw.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 02/06527

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:
Although claims 9, 10, 36, 37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-37
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 02/06527

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0105380	A	25-01-2001	AU 5853000 A BR 0012400 A CN 1361685 T CZ 20020114 A3 EP 1197208 A1 WO 0105380 A1 JP 2001081043 A NO 20020084 A SK 342002 A3	05-02-2001 21-05-2002 31-07-2002 17-04-2002 17-04-2002 25-01-2001 27-03-2001 14-03-2002 09-05-2002
EP 1048301	A	02-11-2000	AU 1889799 A BR 9906903 A CA 2316273 A1 EP 1048301 A1 HR 20000471 A1 HU 0100221 A2 NO 20003530 A PL 341733 A1 SK 10272000 A3 CN 1288387 T JP 11269094 A WO 9936099 A1 TR 200002059 T2	02-08-1999 12-12-2000 22-07-1999 02-11-2000 31-12-2000 28-06-2001 14-09-2000 07-05-2001 18-01-2001 21-03-2001 05-10-1999 22-07-1999 22-01-2001
WO 0035990	A	22-06-2000	AU 1797800 A CN 1334834 T EP 1158014 A1 WO 0035990 A1 JP 2000234016 A	03-07-2000 06-02-2002 28-11-2001 22-06-2000 29-08-2000
WO 0243766	A	06-06-2002	AU 1849402 A WO 0243766 A1	11-06-2002 06-06-2002
WO 0247722	A	20-06-2002	AU 2113902 A WO 0247722 A1 JP 2002326960 A	24-06-2002 20-06-2002 15-11-2002

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP02/06527

7

127 65 29

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
JAPON

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

Date of mailing (day/month/year) 07 August 2002 (07.08.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 663250	International application No. PCT/JP02/06527

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)
YAMAMOTO, Kazumichi et al (for US)

International filing date : 28 June 2002 (28.06.02)
Priority date(s) claimed : 29 June 2001 (29.06.01)
06 November 2001 (06.11.01)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 19 July 2002 (19.07.02)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,
EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,
MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,
TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

Form PCT/IB/301 (April 2002)

005028552

外国方式

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

128

Date of mailing (day/month/year) 07 August 2002 (07.08.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 663250	International application No. PCT/JP02/06527

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19826, 19832 and 19834, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

⑧

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
Japan

Date of mailing (day/month/year) 22 October 2002 (22.10.02)	
Applicant's or agent's file reference 663250	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP02/06527	International filing date (day/month/year) 28 June 2002 (28.06.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 June 2001 (29.06.01)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 June 2001 (29.06.01)	2001-199484	JP	23 Augu 2002 (23.08.02)
06 Nove 2001 (06.11.01)	2001-340993	JP	23 Augu 2002 (23.08.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Fabienne LAMPIS (Fax 338 7010)
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

9

31

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

AOYAMA, Tamotsu
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building, 3-7, Shikomi 1-chome
Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
JAPON

Date of mailing(day/month/year)

09 January 2003 (09.01.03)

Applicant's or agent's file reference

663250

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/JP02/006527

International filing date(day/month/year)

28 June 2002 (28.06.02)

Priority date(day/month/year)

29 June 2001 (29.06.01)

Applicant

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EG, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 09 January 2003 (09.01.03) under No. WO 03/002082.

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

WIPO

Descripción

Composición de liberación controlada y método para producirla

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición de liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa, a un método para producirla y a un uso como medicamento y similares.

Arte previo

Los polímeros biodegradables que tienen una propiedad de liberación controlada son útiles, por ejemplo, como materiales de base de microcápsulas y similares por contener una sustancia fisiológicamente activa. Se sabe que, como tales polímeros biodegradables, son útiles los polímeros que contienen ácido poliláctico, un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, y similares (JP-A N° 11-269094 y similares).

Como tales polímeros biodegradables, se usaron los producidos por sí mismos mediante síntesis convencional, sin embargo, se halló que los que se producen por sí mismos tienen baja disponibilidad como material de base de liberación controlada, ya que tienen un bajo contenido de grupos carboxilo finales. En consecuencia, se estudió hidrolizar un polímero biodegradable tal como se describió con anterioridad que tiene un mayor peso molecular para controlar el peso molecular medio en peso del mismo a un nivel apropiado, antes de usarlo como un material de base para una preparación de liberación controlada.

Sin embargo, los polímeros que se obtienen por hidrólisis y lavado con agua tienden a causar una explosión inicial de la sustancia fisiológicamente activa, convirtiéndolos en inapropiados como material de base de liberación controlada, aun si tienen un peso molecular medio en peso apropiado y un contenido de grupo carboxilo final. En consecuencia, se desea una mejora de las condiciones corrientes.

La JP-A N° 7-97334 revela a preparación de liberación controlada compuesta por un péptido fisiológicamente activo o una sal del mismo y un polímero biodegradable que tiene un grupo carboxilo libre al final, y un método para producirlos.

La GB2209937, la GB2234169, la GB2234896, la 682257909 y la EP626170A2 revelan una composición que contiene como material de base un polímero biodegradable que contiene una sal indisoluble en agua como pamoatos de péptido y proteína preparada por separado, y un método para producir esta composición.

La WO 95/15767 revela un embonato (pamoato) de cetorelix (antagonista de la LH-RH) y un método para producir el mismo, y describe simultáneamente que, aun cuando el pamoato está incluido en un polímero biodegradable, la propiedad de liberación del péptido es la misma que para el pamoato solo.

Objetos de la invención

Un objeto de la presente invención consiste en proveer una nueva composición que contiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido y capaz de lograr una velocidad de liberación estable durante un largo período, suprimiendo la liberación inicial en exceso de la sustancia fisiológicamente activa, y un método para producirla.

Resumen de la invención

Los presentes inventores investigaron intensivamente en vista de las condiciones anteriormente mencionadas, y finalmente tuvieron produciendo un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que no causa fácilmente la liberación inicial excesiva, reduciendo el contenido de un polímero de ácido láctico de menor peso molecular, en particular, que tiene un peso molecular medio en peso de 5000 ó menos en un polímero biodegradable, y hallaron que una preparación de liberación controlada que contiene este polímero de ácido láctico o una sal del mismo puede incorporar una sustancia fisiológicamente activa en un contenido inesperadamente alto y que se puede lograr una velocidad de liberación estable durante un largo período suprimiendo la liberación inicial en exceso.

Además, los presentes inventores hallaron que si una sustancia fisiológicamente activa se incorpora en alto contenido en una composición permitiendo que coexistan una sustancia fisiológicamente activa y ácido hidroxinaftoico en la formación de la composición y ambos están incluidos en un polímero de ácido láctico o sal del mismo, entonces la sustancia fisiológicamente activa se libera a una velocidad diferente de la velocidad de liberación de una sustancia fisiológicamente activa de una composición

formada por una sustancia fisiológicamente activa y ácido hidroxinaftoico preparado en ausencia de un polímero de ácido láctico o sal del mismo, y la velocidad de liberación puede controlarse por medio de la propiedad de un polímero biodegradable y la cantidad de adición de ácido hidroxinaftoico, e incluso en alto contenido, la liberación inicial en exceso puede suprimirse en forma efectiva y puede lograrse la liberación sostenida durante un período muy prolongado.

Los presentes inventores estudiaron, además, en base a este conocimiento, y completaron la presente invención como resultado.

Es decir, la presente invención provee

(1). Una composición de liberación controlada que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente el 14 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en base al peso total de la composición, (2) ácido hidroxinaftoico seleccionado del grupo que consiste en ácido 3-hidroxi-2-naftoico y ácido 1-hidroxi-2-naftoico o sal del mismo, y (3) un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000 en donde el contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000

ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos, donde la relación molar del ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo respecto de la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es de 3:4 a 4:3,

(2). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (1), donde el polímero de ácido láctico tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 30000,

(3). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (1), donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH,

(4). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (3), donde el derivado de la LH-RH es un péptido de la fórmula:



[donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂.], o una sal del mismo,

(5). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (1), donde la sustancia

fisiológicamente activa o sal de la misma es un derivado de la LH-RH de la fórmula:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ o

una sal de acetato del mismo, y el ácido hidroxinaftoico es ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico,

(6). un medicamento que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (1),

(7). una droga preventiva o curativa para cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (3),

(8). un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (3),

(9). un método para prevenir o curar cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o

cáncer de mama o un método anticonceptivo que comprende la administración a mamíferos de una cantidad efectiva de la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (3),

(10). un método para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la administración a un mamífero de una dosis efectiva de la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (3),

(11). Una composición de liberación controlada que comprende una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos,

(12). una composición de liberación controlada que comprende una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos,

(13). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (11), que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente el 3 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en base al peso total de la composición, y (2) un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos,

(14). la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de los puntos (11) a (13), donde el polímero de ácido láctico que tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3000 ó menos es de aproximadamente el 1,5 % en peso o menos,

(15). la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de los puntos (11) a (13), donde el polímero de ácido láctico que tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 1000 ó menos es de aproximadamente el 0,1 % en peso o menos,

(16). la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de los puntos (11) a (15), donde el

polímero de ácido láctico tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 40000,

(17). la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de los puntos (11) a (15), donde el polímero de ácido láctico tiene un peso molecular medio en peso de 17000 a 26000,

(18). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (12), donde el ácido hidroxinaftoico es ácido 3-hidroxí-2-naftoico o ácido 1-hidroxí-2-naftoico,

(19). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (11) o (13), donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo,

(20). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (12), donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo,

(21). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (19), donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH,

(22). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (20), donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH,

(23). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (21) o (22), donde el derivado de la LH-RH es un péptido de la fórmula:



[donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂.], o una sal del mismo,

(24). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (21), donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo está contenido en una cantidad del 3 % (p/p) al 24 % (p/p) en la composición de liberación controlada,

(25). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (22), donde la relación molar del ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo respecto del derivado de la LH-RH o una sal del mismo es de 3:4 a 4:3,

(26). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (22), donde el derivado de la LH-RH o una sal de la misma está contenido en una cantidad del 14 % (p/p) al 24 % (p/p) en la composición de liberación controlada,

(27). la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de los puntos (11) a (13) que se usa para inyección,

(28). un método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (11), que comprende la eliminación de un solvente de una solución mixta de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, y un polímero de ácido láctico o sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos,

(29). un método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (12), que comprende la eliminación de un solvente de una solución mixta de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso

molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos,

(30). el método para producir una composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (29), que comprende el mezclado y la dispersión de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma en una solución de solvente orgánico que contiene ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos, y luego la eliminación de dicho solvente orgánico,

(31). el método para producir una composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (30), donde la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es una solución acuosa que contiene una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma,

(32). el método de producción de acuerdo con el punto (30), donde la sal de una sustancia fisiológicamente activa es una sal con una base o un ácido libre,

(33). un medicamento que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de los puntos (11) a (13),

(34). Una droga preventiva o curativa para cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo, que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (21) o (22),

(35). un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (21) o (22),

(36). Un método para prevenir o curar cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un método anticonceptivo que comprende la administración a mamíferos de una cantidad efectiva de la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (21) o (22), y

(37). un método para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama

premenopáusico, que comprende la administración a mamíferos de una cantidad efectiva de la composición de liberación controlada para mamíferos de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.

Además, la presente invención provee

(38). la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (12) donde la cantidad de ácido hidroxinaftoico o sal del mismo comprendida es de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 moles, de preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles en base a 1 mol de un péptido fisiológicamente activo o sal del mismo,

(39) el método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (29) que comprende la producción de una emulsión de tipo A/O en donde el líquido que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es una fase acuosa interior y una solución que contiene un polímero de ácido láctico o una sal del mismo y ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo es una fase oleosa, luego la eliminación de un solvente,

(40) el método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (29) que comprende la producción de una emulsión de tipo A/O en donde el líquido que contiene ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo es una fase acuosa interior y una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo es una fase oleosa, luego la eliminación de un solvente, y

(41) el método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con el punto (39) o (40), donde el método de eliminación de un solvente es un método de secado en agua, y similares.

Descripción detallada de la invención

La sustancia fisiológicamente activa usada en la presente invención no está restringida en particular siempre que sea farmacéuticamente útil, y puede ser un compuesto no peptídico, o un compuesto peptídico. Como compuestos no peptídicos se mencionan los agonistas, antagonistas, compuestos que tienen una acción inhibidora de enzimas y similares. Como compuestos peptídicos se prefieren, por ejemplo, los péptidos fisiológicamente activos, y son adecuados los péptidos fisiológicamente

activos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 300 a aproximadamente 90000, de preferencia, de aproximadamente de 900 a aproximadamente 30000, de mayor preferencia, de aproximadamente 500 a aproximadamente 20000, y similares.

Como péptido fisiológicamente activo se mencionan, por ejemplo, la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), insulina, somatostatina, hormona del crecimiento, hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GH-RH), prolactina, eritropoyetina, hormona adenocorticotrópica, hormona estimulante de los melanocitos, hormona de liberación de la hormona tiroidea, hormona estimulante del tiroides, hormona luteinizante, hormona estimulante de los folículos, vasopresina, oxitocina, calcitonina, gastrina, secretina, pancreozimina, colecistoquinina, angiotensina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, encefalina, endorfina, ciotrofina, tuftsina, timopoyetina, timosina, timotimurina, factor humoral tímico, factor tímico sanguíneo, factor de necrosis tumoral, factor inductor de colonias, motilina, dinorfina, bombesina, neurotensina, ceruleína, bradiquinina, factor natriurético atrial, factor del crecimiento nervioso, factor del crecimiento celular, factor nutricional nervioso, péptidos y similares que tienen una acción antagónica de la endoserina, y derivados de los mismos,

/ 14

además, fragmentos de los mismos o derivados de los fragmentos y similares.

La sustancia fisiológicamente activa usada en la presente invención puede ser ella misma o puede ser una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como esta sal, cuando la sustancia fisiológicamente activa anteriormente mencionada tiene un grupo básico como un grupo amino, se citan sales con ácidos inorgánicos (también llamados ácido inorgánico libre) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y similares) y ácidos orgánicos (también llamados ácidos orgánicos libres) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y similares) y otros.

Cuando la sustancia fisiológicamente activa tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo y similares, se citan sales con bases inorgánicas (también llamadas bases inorgánicas libres) (por ejemplo, metales alcalinos como sodio, potasio y similares, metales alcalinotérreos como calcio, magnesio y similares) y bases orgánicas (también llamadas bases orgánicas libres) (por ejemplo, aminas orgánicas como trietilamina y similares, aminoácidos básicos como arginina y similares) y otros. El péptido



fisiológicamente activo puede formar un compuesto de complejo metálico (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de cinc y similares).

Como ejemplos preferibles de 1 péptido fisiológicamente activo, se mencionan los derivados de la LH-RH o sales de los mismos efectivos en las enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedades dependientes de las hormonas sexuales como hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, y anticoncepción (o cuando se usa la actividad rebote luego del cese de la administración, infertilidad), recurrencia de cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico. Además, se mencionan los derivados de la LH-RH o sales de los mismos que son efectivos para tumores benignos o malignos sensibles a la LH-RH, a pesar de ser independientes de las hormonas sexuales.

Los ejemplos específicos de los derivados de la LH-RH o sales de los mismos incluyen péptidos descritos en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives

/5/

[publicado por The Partenon Publishing Group Ltd., 1996], publicación nacional de solicitud de patente japonesa (pendiente) N° 3-503165, y JP-A Nros. 3-101695, 7-97334 y B-259460, y similares.

Como derivado de la LH-RH, se mencionan un agonista de la LH-RH y un antagonista de la LH-RH, y como antagonista de la LH-RH se usan, por ejemplo, péptidos fisiológicamente activos de la fórmula general [I]



[donde, X representa N(4H₂-furoil)Gly o NAc, A representa un residuo seleccionado de NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) y NMeAph(Atz), B representa un residuo seleccionado de DLys(Nic), DCit, DLys(AzagliNic), DLys(AzagliFur), DhArg(Etz), DAph(Atz) y DhCi, y C representa Lys(Nisp), Arg o hArg(Et₂), respectivamente.]

o sales de los mismos y similares.

Como agonista de la LH-RH se usan, por ejemplo, péptidos fisiológicamente activos de la fórmula general [II]



152

[donde, Y representa un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, respectivamente.]

o sales de los mismos y similares. En particular, es apropiado un péptido en donde Y representa DLeu y Z representa NH-C₂H₅ (es decir, péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅; leuprolina) o sales del mismo (por ejemplo, acetato).

Estos péptidos pueden producirse por métodos descritos en la bibliografía o las publicaciones antes mencionadas, o métodos relacionados con ellos.

Las abreviaturas usadas en esta memoria tienen los siguientes significados.

Abreviatura	Nombre
N(4H ₂ -furoil)Gly	residuo de N-tetrahidrofuroilglicina
NAc	grupo N-acetilo
D2Nal	residuo de D-3-(2-naftil)alanina

D4ClPhe	residuo de D-3-(4-cloro) fenilalanina
D3Pal	residuo de D-3-(3-piridil) alanina
NMeTyr	residuo de N-metiltirosina
Aph (Atz)	residuo de N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)] fenilalanina
NMeAph (Atz)	residuo de N-metil-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)] fenilalanina
DLys (Nic)	residuo de D-(e-N-nicotinoil) lisina
Dcit	residuo de D-citrulina
DLys (AzagliNic)	residuo de D-(azaglicilnicotinoil) lisina
DLys (AzagliFur)	residuo de D-(azaglicilfuranil) lisina
DhArg (Et ₂)	residuo de D-(N,N'-dietil) homoarginina
DAph (Atz)	residuo de D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)] fenilalanina

154

DhCi	residuo de D-homocitrulina
Lys(Nisp)	residuo de (ε-N-isopropil)lisina
hArg(Et ₂)	residuo de (N,N'-dietyl)homoarginina

Cuando los otros aminoácidos están representados por abreviaturas, se basan en las abreviaturas de la "IUPAC-IUB Commission of Biochemical Nomenclature" (European Journal of Biochemistry), vol. 138, págs. 9 a 37 (1984) y las abreviaturas convencionales en el arte, y cuando los aminoácidos tienen isómero ópticos, están en forma de L-aminoácidos, salvo que se especifique otra cosa.

El ácido hidroxinaftoico usado en la presente invención se prepara enlazando un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo a diferentes carbonos en naftaleno. En consecuencia, en total están presentes 14 isómeros, donde la posición de un grupo hidroxilo varía por grupo carboxilo situado en la posición 1 y la posición 2 de un anillo de naftaleno. Puede usarse cualquier isómero entre ellos, también puede emplearse una mezcla de ellos en cualquier relación. Tal como se describe más adelante, se prefieren aquellos que tienen mayores constantes de disociación de ácidos, o aquellos que tienen pKas pequeños ($pK_a = -\log_{10}K_a$, K_a representa la constante de disociación de

ácidos). Se prefieren los que tienen una ligera solubilidad en agua.

Además, se prefieren los solubles en alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares). El término "soluble en alcoholes" significa que la solubilidad en metanol es de 10 g/l o más.

Como pKa del isómero del ácido hidroxinaftoico isómero antes mencionado, sólo se conoce el valor del ácido 3-hidroxí-2-naftoico (pKa = 2.708, Chemical Handbook, Basic II, The Chemical Society of Japan, publicado el 25 de septiembre de 1969), sin embargo, se obtiene conocimiento útil comparando los pKas de tres tipos de isómeros de ácido hidroxibenzoico. Es decir, los pKas del ácido m-hidroxibenzoico y del ácido p-hidroxibenzoico son 4 ó más, mientras que el pKa del ácido o-hidroxibenzoico (ácido salicílico) es extremadamente pequeño (= 2,754). En consecuencia, entre los isómeros anteriormente mencionados, se prefieren el ácido 3-hidroxí-2-naftoico, el ácido 1-hidroxí-2-naftoico y el ácido 2-hidroxí-1-naftoico, en donde un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo están enlazados con átomos de carbono adyacentes en un anillo de naftaleno. Además, es apropiado el ácido 3-hidroxí-2-naftoico en donde un grupo hidroxilo está enlazado al

carbono en la posición 3 en el naftaleno y un grupo carboxilo está enlazado al carbono en la posición 2.

El ácido hidroxinaftoico puede ser una sal. Como sal se mencionan, por ejemplo, sales con bases inorgánicas (por ejemplo, metales alcalinos como sodio, potasio y similares, metales alcalinotérreos como calcio, magnesio y similares) y bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas como trietilamina y similares, aminoácidos básicos como arginina y similares) y otros, o sales y sales complejas con metales de transición (por ejemplo, cinc, hierro, cobre y similares) y otros.

Un método para preparar un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa se ejemplifica más abajo.

(1) Una solución de solvente orgánico con contenido de agua de ácido hidroxinaftoico se pasa a través de una columna de intercambio iónico ligeramente básica a ser adsorbida, y se satura. Luego, se elimina el ácido hidroxinaftoico en exceso pasándolo a través del solvente orgánico que contiene agua, después se lleva a cabo el intercambio iónico a través de la solución de solvente orgánico que contiene agua de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma, y se puede eliminar ventajosamente un solvente del efluente

resultante. Como solvente orgánico en este solvente orgánico que contiene agua, se usan alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, y similares), acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares. Como método para eliminar el solvente para depositar la sal, se usan los métodos conocidos per se o métodos relacionados con ellos. Por ejemplo, se menciona un método de evaporación de un solvente mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo y similares, y otros métodos.

(2) Se realiza un intercambio iónico en una columna de intercambio iónico fuertemente básica previamente con un ión hidróxido, y se pasa una solución de solvente orgánico que contiene agua de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma a través de ella para convertir el grupo básico en un grupo de tipo hidróxido. Se agrega ácido hidroxinaftoico en una cantidad no mayor a la equivalente y se disuelve en el efluente recuperado, luego se concentra la solución para precipitar una sal que se lava con agua de ser necesario y se seca.

El polímero de ácido láctico usado en la presente invención (de aquí en adelante, abreviado como polímero de ácido láctico de la presente invención, en algunos casos) incluye un polímero compuesto solamente por ácido láctico o copolímeros de ácido láctico y otros monómeros (por

ejemplo, ácido glicólico y similares), y tiene usualmente un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos de aproximadamente el 5 % en peso o menos, preferentemente tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos de aproximadamente el 5 % en peso o menos y un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3000 ó menos de aproximadamente el 1,5 % en peso o menos, de mayor preferencia, tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos de aproximadamente el 5 % en peso o menos, un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3000 ó menos de aproximadamente el 1,5 % en peso o menos y un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 1000 ó menos de aproximadamente el 0,1 % en peso o menos.

El polímero de ácido láctico de la presente invención tiene un peso molecular medio en peso de usualmente 15000 a 50000, preferentemente de 15000 a 30000, más preferentemente, de 17000 a 26000, de particular preferencia, de 17500 a 25500.

Además, cuando el ácido hidroxinaftoico no está contenido en la preparación de liberación controlada de la presente invención, el polímero de ácido láctico de la presente invención tiene un peso molecular medio en peso de usualmente 15000 a 50000, preferentemente de 15000 a 40000.

El polímero de ácido láctico de mayor peso molecular, que es un material crudo del polímero de ácido láctico de la presente invención, puede ser un producto disponible en el mercado o un polímero polimerizado por un método conocido, y tiene un peso molecular medio en peso que va usualmente de 15000 a 500000, preferentemente de 30000 a 100000. Como método de polimerización conocido, se mencionan, por ejemplo, los métodos en donde el ácido láctico y, de ser necesario, el ácido glicólico se polimerizan por condensación, por ejemplo, un método en donde la lactida se polimeriza por apertura de anillo, de ser necesario, junto con el glicólido usando un catalizador como ácidos de Lewis o sales metálicas como, por ejemplo, dietilcinc, trietilaluminio, octilato de estaño y similares, un método en donde la lactida se polimeriza por apertura de anillo en presencia de un derivado de ácido hidroxicarboxílico cuyo grupo carboxilo está protegido, en el método anteriormente mencionado (por ejemplo, International Patent Publication WO 00/35990 y similares), adicionalmente, un método en donde se agrega un catalizador bajo calentamiento a la lactida para provocar la polimerización por apertura de anillo (por ejemplo, J. Med. Chem., 16, 897 (1973) y similares), por ejemplo, un método de copolimerización de lactidas con glicólidos, y otros métodos.

Como método de polimerización, se mencionan la polimerización a granel en la cual las lactidas y otros se funden y someten a una reacción de polimerización, y la polimerización de la solución en donde la lactida y otros se disuelven en un solvente apropiado y se someten a una reacción de polimerización, y entre otros, desde un punto de vista de la producción industrial, se prefiere utilizar un polímero obtenido por polimerización de solución como material crudo de un polímero de ácido láctico de la presente invención.

Como solvente que disuelve la lactida en la polimerización de solución, por ejemplo, se mencionan hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno y similares, decalina, dimetilformamida y similares.

Para la hidrólisis del polímero de ácido láctico de mayor peso molecular obtenido tal como se describió con anterioridad, se usa un método de hidrólisis conocido per se, por ejemplo, es ventajoso que el polímero de ácido láctico de mayor peso molecular se disuelva en un solvente apropiado, luego se agregue agua y, de ser necesario, un ácido para provocar una reacción.

El solvente para disolver el polímero de ácido láctico de mayor peso molecular puede ser ventajosamente aquél capaz de disolver este polímero en una cantidad de 10 veces en peso o menos del polímero de ácido láctico, y específicamente, se mencionan hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, cloroformo, diclorometano y similares, hidrocarburos aromáticos como, por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno y similares, éteres cíclicos como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares, acetona, N,N-dimetilformamida y similares. Cuando un solvente que puede usarse en la hidrólisis de un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular se usa en la polimerización de un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular, pueden realizarse operaciones de polimerización e hidrólisis en forma sucesiva sin aislar el polímero de ácido láctico polimerizado de mayor peso molecular.

La cantidad de uso del solvente que disuelve un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular es, usualmente, de 0,1 a 100 veces, preferentemente de 1 a 10 veces en base a un polímero de ácido láctico que es un soluto.

La cantidad de agua a agregar va usualmente de 0,001 a 1 vez en peso, preferentemente de 0,01 a 0,1 vez en peso en

base a un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular.

Como ácidos agregados de ser necesario se mencionan, por ejemplo, ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares, ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, y se menciona como preferido el ácido láctico.

La cantidad de ácido a agregar va usualmente de 0 a 10 veces en peso, preferentemente de 0,1 a 1 vez en peso en base a un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular.

La temperatura de reacción para la hidrólisis va usualmente de 0 a 150° C, preferentemente de 20 a 80° C.

El tiempo de reacción de la hidrólisis difiere según el peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular y la temperatura de reacción, y es usualmente de 10 minutos a 100 horas, preferentemente de 1 a 20 horas.

El período de terminación del tratamiento por hidrólisis se juzga en base al peso molecular medio en peso

de un producto hidrolizado. Es decir, se efectúa apropiadamente un muestreo en el tratamiento por hidrólisis, se mide el peso molecular medio en peso del producido hidrolizado en la muestra por cromatografía de permeación al gel (GPC), y se detiene el tratamiento por hidrólisis si se confirma que el peso molecular es de aproximadamente 15000 a 50000, de preferencia, de aproximadamente 15000 a 30000, de mayor preferencia, de aproximadamente 17000 a 26000, de particular preferencia, de 17500 a 25500.

Como método para precipitar el polímero de ácido láctico pretendido contenido a partir de una solución que contiene un producto hidrolizado obtenido al someter un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular a una operación de hidrólisis tal como se describió con anterioridad, se menciona un método en donde la solución que contiene este producto hidrolizado se pone en contacto con un solvente capaz de precipitar el polímero de ácido láctico obtenido contenido allí, y otros métodos más.

Como forma de realización preferible de la solución que contiene el producto hidrolizado, se mencionan aquellas que se obtienen disolviendo aproximadamente el 10 al 50 % en peso de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, preferentemente

BX

de 15000 a 30000, más preferentemente, de 17000 a 26000, de particular preferencia, de 17500 a 25500 en un solvente capaz de disolver un polímero de ácido láctico de mayor peso molecular, como un grupo hidrocarburo halogenado como, por ejemplo, cloroformo, diclorometano y similares, un grupo hidrocarburo aromático como, por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno y similares, un éter cíclico como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares, acetona, N,N-dimetilformamida, diclorometano, xileno y similares. Cuando el ácido hidroxinaftoico no está contenido en la composición de liberación controlada de la presente invención, se mencionan aquellas que contienen aproximadamente el 10 al 50 % en peso de polímeros de ácido láctico disueltos que tienen pesos moleculares medios en peso de 15000 a 50000, preferentemente de 15000 a 90000.

Como solvente que puede depositar el polímero de ácido láctico pretendido contenido en una solución que contiene el producto hidrolizado, se mencionan alcoholes como, por ejemplo, metanol, etanol y similares, éteres de cadena como, por ejemplo, éter isopropílico y similares, hidrocarburos alifáticos como, por ejemplo, hexano y similares, agua, y otros.

La cantidad de uso del solvente que puede depositar el polímero de ácido láctico pretendido va usualmente de 0,1 a

165

100 veces en peso, preferentemente de 1 a 10 veces en peso en base al solvente de una solución que contiene el producto hidrolizado.

Como ejemplo específico preferible de las combinaciones de este tipo de solventes y la cantidad de uso de los mismos, se mencionan, por ejemplo, una forma de realización en donde, a una solución que contiene el producto hidrolizado usando como solvente diclorometano en una cantidad de 1 a 5 veces en peso en base al soluto, se usa éter isopropílico como solvente para reducir la solubilidad en una cantidad de 2 a 10 veces en peso en base a este diclorometano, y otras formas de realización.

La temperatura del solvente cuando el solvente que puede depositar el soluto de polímero de ácido láctico pretendido se puso en contacto con una solución que contiene el producto hidrolizado es, usualmente, de -20 a 60° C, preferentemente, de 0 a 90° C, y la temperatura de la solución que contiene el producto hidrolizado es, usualmente de 0 a 90° C, preferentemente de 10 a 30° C.

Como método para poner en contacto un solvente con una solución que contiene el producto hidrolizado, se mencionan un método en donde una solución que contiene el producto hidrolizado se agrega de golpe en un solvente, un método en

donde una solución que contiene el producto hidrolizado se vierte por goteo en un solvente, un método en donde un solvente se agrega de golpe en una solución que contiene el producto hidrolizado, un método en donde un solvente se vierte por goteo en una solución que contiene el producto hidrolizado, y similares.

El polímero de ácido láctico de la presente invención obtenido tal como se describió con anterioridad es apropiado como material de base para una composición de liberación controlada, ya que la cantidad de grupos carboxilo finales está dentro del rango adecuado para un material de base para una composición de liberación controlada.

La relación de peso de una sustancia fisiológicamente activa en la composición de la presente invención difiere según el tipo de sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacéutico deseado y el período de duración del efecto y similares, y en el caso de un péptido fisiológicamente activo o sal del mismo, va de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 50 % en peso, de preferencia, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 90 % en peso, de mayor preferencia, aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 0,1 a

aproximadamente el 29 % en peso, de máxima preferencia, de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 29 % en peso, y en el caso de una sustancia no peptídica fisiológicamente activa o sal de la misma, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 80 % en peso, de preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso, en base a toda la composición.

La relación en peso de una sustancia fisiológicamente activa en la composición de la presente invención que contiene ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo varía según el tipo de sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacéutico deseado y el periodo de duración del efecto y similares, y en el caso de una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa o sal del mismo, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y polímero de ácido láctico o sal del mismo, la relación en peso es, en el caso de un péptido fisiológicamente activo o sal del mismo, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 50 % en peso, de preferencia, de aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 90 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30 % en peso, de máxima preferencia, de aproximadamente el 14 a aproximadamente el 24 % en peso, y en el caso de una sustancia no peptídica fisiológicamente activa o sal de la

misma, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 80 % en peso, de preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso, en base a la suma de tres componentes.

Aun si está contenido un hidroxinaftoato, que es una sustancia fisiológicamente activa, se aplica la misma relación en peso. En el caso de una composición de liberación controlada que contiene una sal de un péptido fisiológicamente activo (llamado temporariamente (A)) y ácido hidroxinaftoico (llamado temporariamente (B)), la relación de peso de (A) va, usualmente, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 90 % en peso, de preferencia, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 85 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 % en peso, de particular preferencia, de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 80 % en peso, en base a la sal de (A) y (B).

En el caso de una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y polímero de ácido láctico o sal del mismo, la cantidad del compuesto de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo va de aproximadamente $1/2$ a aproximadamente 2 moles, de aproximadamente $3/4$ a aproximadamente $4/3$ moles, de

particular preferencia, de aproximadamente $4/5$ a aproximadamente $6/5$ moles, en base a un mol de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma.

El diseño de una composición de la presente invención se describirá a continuación en una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa, ácido hidroxinaftoico y polímero de ácido láctico donde la sustancia fisiológicamente activa es básica. En este caso, una sustancia fisiológicamente activa como una base y ácido hidroxinaftoico como un ácido coexisten en la composición, y en cualquiera de los casos de combinación entre sí como cuerpos libres en la composición o en el caso de la combinación entre sí como una sal en la composición, el equilibrio de disociación se ve satisfecho en cada caso en condiciones acuosas o en presencia de una ligera cantidad de agua en cierto punto de la producción de la composición. Como la sal formada por ácido hidroxinaftoico que es ligeramente hidrosoluble y una sustancia fisiológicamente activa que se cree que es ligeramente hidrosoluble a pesar de que varía según la propiedad de la sustancia fisiológicamente activa, el equilibrio de la disociación se desplaza hacia el lado de la formación de esta sal ligeramente hidrosoluble.

Para producir una composición que contenga una sustancia básica fisiológicamente activa en alto contenido, se desea que la mayor cantidad de sustancias fisiológicamente activas se protonen para obtener la sal ligeramente hidrosoluble anteriormente mencionada, desde el punto de vista del equilibrio de disociación antes citado. Para este propósito, es deseable combinar al menos una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y una cantidad aproximadamente equivalente de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo.

A continuación, el mecanismo de liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa contenida en la composición se describirá a continuación. En la composición combinada antes mencionada, la mayor parte de las sustancias fisiológicamente activas están protonadas y existen en presencia de contraiones. La mayoría de los contraiones son ácido hidroxinaftoico (preferentemente, ácido hidroxinaftoico). Luego de administrar la composición en un organismo, se forman oligómeros y monómeros debido a la descomposición de un polímero de ácido láctico, sin embargo, cuando el polímero es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, el oligómero producido (oligómero de ácido láctico-ácido glicólico) y monómero (ácido láctico o ácido glicólico) tienen necesariamente un grupo carboxilo que también pueden ser contraiones de una sustancia

fisiológicamente activa. La liberación de una sustancia fisiológicamente activa no va acompañada del movimiento de una carga eléctrica, es decir, se libera en forma de una sal manteniendo un contraión, y como especies de contraiones móviles se mencionan ácido hidroxinaftoico, oligómero de ácido láctico-ácido glicólico (tal peso molecular como para permitir el movimiento) y monómero (ácido láctico o ácido glicólico), tal como se describió con anterioridad.

Cuando coexiste una pluralidad de ácidos, se forma en general de manera predominante una sal ácida fuerte, a pesar de diferir según la relación de la composición. En cuanto al pKa de ácido hidroxinaftoico, por ejemplo, el ácido 3-hidroxí-2-naftoico tiene un pKa de 2,708 (CHEMICAL HANDBOOK, BASIC BOOK II, The Chemical Society of Japan, publicado el 25 de septiembre de 1969). Por otro lado, a pesar de que no se conoce el pKa de un grupo carboxilo de un oligómero de ácido láctico-ácido glicólico, puede calcularse en base al pKa de ácido láctico o ácido glicólico (= 3,86 ó 3,83) de acuerdo con el principio "cambio de energía libre por introducción de un sustituyente puede aproximarse por la ley aditiva". Se halló la contribución por un sustituyente a la constante de disociación y puede utilizarse (tabla 4.1 en "pKa Prediction for Organic Acid and Bases", D. D. Perrin, B.

Dempsey y E. P. Serjeant, 1981). Como los pKas para un grupo hidroxilo y un enlace de éster son

$$\Delta pK_a (\text{OH}) = -0,90 \text{ y}$$

$$\Delta pK_a (\text{enlace de éster}) = -1,7$$

respectivamente, se calcula el pKa de un grupo carboxilo de un oligómero de ácido láctico-ácido glicólico, en vista a contribuir mediante un enlace de éster con el grupo de disociación, de la siguiente manera: $pK_a = pK_a (\text{ácido láctico o ácido glicólico}) - \Delta pK_a (\text{OH}) + \Delta pK_a (\text{enlace de éster}) = 3,06 \text{ ó } 3,03$. Como resultado, como el ácido hidroxinaftoico es un ácido más fuerte que el ácido láctico ($pK_a = 3,86$), ácido glicólico ($pK_a = 3,83$), y además, oligómero de ácido láctico-ácido glicólico, se supone que en la composición anteriormente mencionada, se forma predominantemente una sal de ácido hidroxinaftoico y una sustancia fisiológicamente activa, y que la propiedad de esta sal determina principalmente la propiedad de liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa en la composición. Como sustancia fisiológicamente activa antes mencionada, se mencionan las sustancias fisiológicamente activas antes citadas y similares.

En este caso, se forma una sal de ácido hidroxinaftoico con una sustancia fisiológicamente activa que es ligeramente hidrosoluble, pero no ser hidrosoluble ejerce preferentemente una influencia sobre el mecanismo de liberación controlada. Es decir, tal como se clarificó en la consideración de la constante de disociación del ácido antes mencionada, la sal de ácido hidroxinaftoico que es un ácido más fuerte que el oligómero de ácido láctico-ácido glicólico antes mencionado y monómero existe en forma dominante en el período inicial de la liberación como la sal hidrolizable de una sustancia fisiológicamente activa, y como resultado, las propiedades de solubilidad y distribución de la sal en el tejido orgánico se tornan factores determinantes de la velocidad de liberación de una sustancia fisiológicamente activa; en consecuencia, el diseño de liberación inicial de una droga puede controlarse por medio de la cantidad de combinación de ácido hidroxinaftoico. Luego, con la disminución en ácido hidroxinaftoico y el aumento en oligómeros y monómeros generado por la hidrólisis de un polímero de ácido láctico, el mecanismo de liberación de una sustancia fisiológicamente activa que tiene un oligómero y un monómero como contraiónes se vuelve dominante en forma gradual, y aun si el ácido hidroxinaftoico desaparece sustancialmente de la "composición", se conserva la liberación de una sustancia fisiológicamente activa

estable. Además, también se puede explicar la mejora de la eficiencia de la incorporación de una sustancia fisiológicamente activa en la producción de una composición de liberación controlada, y la capacidad de supresión de la liberación inicial en exceso luego de administrar una sustancia fisiológicamente activa incorporada.

El papel del ácido hidroxinaftoico en una composición de liberación controlada que contiene un hidroxinaftoato de un péptido fisiológicamente activo también puede explicarse por medio del mecanismo anteriormente mencionado.

El término "indisolubilidad en agua" en esta memoria implica un caso donde, cuando la sustancia anteriormente mencionada se agitó a una temperatura de 40° C o menos en agua destilada durante 9 horas, el peso de una sustancia disuelta en 1 litro de esta solución es de 25 mg o menos.

El término "ligera solubilidad en agua" en esta memoria significa un caso donde el peso antes mencionado es superior a 25 mg y 5 g, o menos. Cuando la sustancia antes mencionada es una sal de una sustancia fisiológicamente activa, el peso de una sustancia fisiológicamente activa disuelta en la operación anteriormente mencionada se usa para la aplicación de la definición antes citada.

A pesar de que la forma de una composición de liberación controlada en esta memoria no está restringida en particular, se prefiere la forma de una partícula fina, y se prefiere particularmente la forma de una microesfera (también llamada microcápsula en el caso de una composición de liberación controlada que contiene un polímero de ácido láctico). El término microesfera significa una partícula fina inyectable en forma de esfera que puede dispersarse en una solución. La verificación de la forma puede llevarse a cabo, por ejemplo, observando con un microscopio electrónico de tipo barrido.

El método para producir una composición de liberación controlada (por ejemplo, microcápsula) que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma de la presente invención y el polímero de ácido láctico o sal del mismo de la presente invención se ejemplifica a continuación.

En el siguiente proceso de producción, pueden agregarse agentes de agentes que retienen la droga (por ejemplo, gelatina, ácido salicílico y similares), de ser necesario, mediante un método conocido per se.

(I) Método de secado en agua

(i) Método O/A

En este método, se produce en primer lugar una solución de solvente orgánico del polímero de ácido láctico de la presente invención (de aquí en adelante, descripto como polímero biodegradable de la presente invención en algunos casos). El solvente orgánico usado para producir la composición de liberación controlada de la presente invención tiene un punto de ebullición preferentemente de 120° C o menos.

Como solvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares), acetonitrilo y similares. De ellos, se prefieren los hidrocarburos halogenados, y en particular, es apropiado el diclorometano. Pueden usarse en mezcla de una proporción apropiada. En este caso, se prefieren las soluciones mixtas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, y en particular, es apropiada una solución mixta de diclorometano y etanol.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una solución de solvente orgánico varía según el peso molecular del polímero biodegradable de la presente invención y el tipo de solvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 70 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 % en peso, de particular preferencia, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 % en peso.

Cuando se usa etanol como solvente orgánico mezclado con diclorometano, la relación de los dos solventes es, en general, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 50 % (v/v), de mayor preferencia, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 90 % (v/v), de particular preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30 % (v/v).

En la solución de solvente orgánico del polímero biodegradable de la presente invención obtenido de esta manera, se agrega y se disuelve o dispersa una sustancia fisiológicamente activa. En este procedimiento, la cantidad de adición de una sustancia fisiológicamente activa está controlada de modo que el límite superior de la relación de peso de sustancia fisiológicamente activa respecto del

polímero biodegradable de la presente invención es de hasta aproximadamente 1 : 1, de preferencia, de hasta aproximadamente 1 : 2.

Subsecuentemente, la solución de solvente orgánico resultante que contiene una composición compuesto por una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y el polímero biodegradable de la presente invención se agregan a una fase acuosa, para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora el solvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

Puede agregarse un emulsionante a la fase acuosa exterior antes mencionada. Este emulsionante puede ser cualquier compuesto con la condición de que forme una emulsión O/A generalmente estable. Específicamente se usan, por ejemplo, surfactantes aniónicos (oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares), surfactantes no iónicos (ésteres grasos de polioxietilensorbitán [Tween 80, Tween 60, fabricados por

Atlas Powder] y similares), derivados de aceite de castor hidrogenado polioxietileno [HCO-60, HCO-50, fabricados por NIKKO Chemicals K.K], polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina, ácido hialurónico y similares. Pueden usarse uno o varios de ellos en combinación. La concentración de uso está, preferentemente, en el rango de aproximadamente el 0,01 al 10 % en peso, de mayor preferencia, en el rango de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5 % en peso.

Puede agregarse un agente de control de la presión osmótica en la fase acuosa exterior anteriormente mencionada. El agente de control de la presión osmótica puede ser ventajoso siempre que presente presión osmótica cuando se convierte en una solución acuosa.

Como agente de control de la presión osmótica se mencionan, por ejemplo, alcoholes polihídricos, alcoholes monohídricos, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos y derivados de los mismos y similares.

Como alcoholes polihídricos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, alcoholes trihídricos como glicerina y similares, alcoholes pentahídricos como arabitol, xilitol, adonitol y similares, alcoholes hexahídricos como manitol, sorbitol, dulcitol y similares, y otros alcoholes.

De ellos se prefieren los alcoholes hexahídricos, y en particular, es apropiado el manitol.

Como alcoholes monohídricos anteriormente mencionados se indican, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares, y de ellos se prefiere el etanol.

Como monosacáridos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, pentosas como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa y similares, y hexosas como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa y similares, y de ellos se prefieren las hexosas.

Como oligosacáridos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, triosas como maltotriosa, rafinosa y similares, tetrasas como estaquiosa y similares, y de ellas se prefieren las triosas.

Como derivados de los monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico y similares.

Puede usarse cualquiera de los aminoácidos anteriormente mencionados siempre que sean L-aminoácidos, y

por ejemplo, glicina, leucina, arginina y similares. De ellos, se prefiere la L-arginina.

Estos agentes de control de la presión osmótica pueden usarse solos o en mezcla.

Estos agentes de control de la presión osmótica se usan en concentraciones tales que la presión osmótica de la fase acuosa exterior sea de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, de preferencia, de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica del suero fisiológico. Cuando se usa manitol como agente regulador de la presión osmótica, su concentración es, de preferencia, del 0,5 % al 1,5 %.

Como método para eliminar un solvente orgánico, se utiliza un método conocido per se o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde se evapora un solvente orgánico mientras se agita con un agitador de tipo hélice o un agitador magnético y similares a presión normal o a baja presión gradualmente reducida, un método en donde un solvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo y similares, y otros métodos.

La microcápsula obtenida de esta manera se separa por centrifugación o filtración, luego se lavan las sustancias libres fisiológicamente activas, el emulsionante y similares adheridos a la superficie de una microcápsula varias veces en forma repetida con agua destilada, se dispersan nuevamente en agua destilada y similares, y se liofiliza.

En el proceso de producción, puede agregarse un agente de prevención de la coagulación para prevenir la coagulación mutua de partículas. Como agente de prevención de la coagulación se usan, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles como manitol, lactosa, glucosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz y similares) y otros, aminoácidos como glicina y similares, proteínas como fibrina, colágeno y similares. De ellos, es apropiado el manitol.

La cantidad de adición del agente de prevención de la coagulación como manitol y similares es, usualmente, del 0 a aproximadamente el 29 % en peso en base al peso total de la microcápsula.

Luego de la liofilización, de ser necesario, pueden eliminarse el agua y un solvente orgánico en microcápsulas calentando bajo las condiciones de no causar una fusión

mutua de microcápsulas a presión reducida. De preferencia, las microcápsulas se calientan a una temperatura que es cercana o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea media de un polímero biodegradable medida con un calorímetro diferencial de barrido bajo las condiciones de una velocidad de aumento de temperatura de 10 a 20° C por minuto. De mayor preferencia, el calentamiento se lleva a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura de transición vítrea media de un polímero biodegradable o dentro del rango de la temperatura de transición vítrea media del mismo a una temperatura superior en aproximadamente 30° C a la temperatura de transición vítrea media. En particular, cuando un polímero de ácido láctico-ácido glicólico se usa como polímero biodegradable, el calentamiento se lleva a cabo, de preferencia, a temperaturas dentro del rango de aproximadamente la temperatura de transición vítrea media a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea media en 10° C, de mayor preferencia, a temperaturas dentro del rango de aproximadamente la temperatura de transición vítrea media a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea media en 5° C.

A pesar de que el tiempo de calentamiento varía según la cantidad de microcápsulas y similares, es de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 168 horas, de

preferencia, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, de particular preferencia, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas, luego de que la microcápsula misma alcance una temperatura dada.

El método de calentamiento no está restringido en particular, con la condición de que pueda calentarse un grupo de microcápsulas de manera uniforme.

Como método de calentamiento y secado se usa, por ejemplo, un método de calentamiento y secado en una cámara termostática, una cámara de lecho fluido, una cámara de lecho móvil o un horno, y un método de calentamiento y secado con un microondas. Entre ellos, se prefiere un método de calentamiento y secado en una cámara termostática.

(ii) Método A/O/A

En primer lugar, se produce una solución de solvente orgánico del polímero biodegradable de la presente invención.

Como solvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de

carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares), acetonitrilo y similares. De ellos se prefieren los hidrocarburos halogenados, y en particular, es apropiado el diclorometano. Pueden usarse en mezclas con las proporciones apropiadas. En este caso, se prefieren las soluciones mixtas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, y en particular, es adecuada una solución mixta de diclorometano y etanol.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una solución de solvente orgánico varía según el peso molecular del mismo y el tipo de solvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 70 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 % en peso, de particular preferencia, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 % en peso.

Subsiguientemente, se agrega una solución de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma [como el solvente, agua, una solución mixta de agua y

alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares)] a una solución de solvente orgánico (fase acuosa) del polímero biodegradable de la presente invención. Esta mezcla se emulsiona con un método conocido por medio de un homogeneizador o ultrasonido y similares, para formar una emulsión A/O.

Un volumen de una fase oleosa a ser mezclado es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 veces, preferentemente 2 a 100 veces, de mayor preferencia, aproximadamente 3 a 10 veces respecto de un volumen de una fase acuosa interna.

Un rango de la viscosidad de la emulsión A/O resultante es, en general, de aproximadamente 10 a 10.000 cp, de preferencia, de aproximadamente 100 a 5.000 cp, de particular preferencia, de aproximadamente 500 a 2.000 cp en aproximadamente 12 a 25° C.

Luego, la emulsión A/O resultante compuesta de una sustancia fisiológicamente activa y el polímero biodegradable de la presente invención se agregan a una fase acuosa para formar una A (fase acuosa interior)/O (fase oleosa)/A (fase acuosa exterior), luego se evapora un solvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. En esta operación, el volumen de la fase acuosa exterior

es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante anteriormente mencionado, el agente de control de la presión osmótica que pueden agregarse a la fase acuosa exterior y el método de preparación posterior son los mismos que en la sección (I) (i).

(II) Método de separación de fases

Cuando se produce una microcápsula mediante este método, se agrega gradualmente un agente coacervante mientras se agita en una solución de solvente orgánico que contiene una composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa descrita en el método de secado en agua de la sección (I) y el polímero biodegradable de la presente invención, para precipitar y solidificar una microcápsula. La cantidad de agente coacervante es de aproximadamente 0,01 a 1000 veces, de preferencia, de aproximadamente 0,05 a 500 veces, en particular, de preferencia, de aproximadamente 0,1 a 200 veces el volumen de la fase oleosa.

El agente coacervante no está restringido en particular, con la condición de que se seleccione de compuestos a base de polímeros, a base de aceite mineral o a base de aceite vegetal que son miscibles con un solvente orgánico y que no disuelven el polímero biodegradable de la presente invención. Específicamente se usan, por ejemplo, aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de poroto de soja, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de coco, aceite de lino, aceite mineral, n-hexano, n-heptano y similares. Pueden usarse en mezcla de dos o más agentes.

La microcápsula obtenida de esta manera se separa, luego se lava con heptano repetidamente para eliminar el agente coacervante y similares distintos de la composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa y el polímero biodegradable de la presente invención, y el residuo se seca a presión reducida. Alternativamente, el lavado se efectúa de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I)(i), luego se liofiliza, posteriormente se seca con calor.

(III) Método de secado por pulverización

Para producir una microcápsula por este método, se pulveriza una solución de solvente orgánico o dispersión

que contiene una composición compuesta por el polímero biodegradable de la presente invención y la sustancia fisiológicamente activa descrita en el método de secado en agua de la sección (I) antes mencionado en un ambiente de secado de un secador por pulverización (máquina de secado por pulverización) usando una boquilla, y se evapora un solvente orgánico en gotas de líquido micronizadas en un período de tiempo extremadamente corto para preparar una microcápsula. Como boquilla, se mencionan, por ejemplo, el tipo de boquilla de dos fluidos, tipo de boquilla a presión, tipo de disco rotativo y similares. Luego de esto, de ser necesario, se puede realizar un lavado de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I), luego se liofiliza, posteriormente se seca con calor.

Teniendo en cuenta la forma de agente distinta de la microcápsula antes mencionada, se puede secar una solución de solvente orgánico o dispersión que contiene una composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa descrita en el método de secado en agua en el método de producción de la microcápsula (I) y el polímero biodegradable de la presente invención hasta volverse sólido evaporando un solvente orgánico o agua mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo,

después se tritura con un molino a chorro y similares para obtener partículas finas (micropartículas).

Además, las partículas finamente trituradas pueden lavarse de la misma manera que en el método de secado en agua del método de producción de la microcápsula (I), luego se liofilizan, posteriormente se secan con calor.

El método para producir una composición de liberación controlada (por ejemplo, microcápsula) que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma de la presente invención, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y el polímero de ácido láctico o una sal de la misma de la presente invención se ejemplifica más abajo, sin embargo, también en el caso sin inclusión de ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, la producción se puede llevar a cabo de la misma manera.

(I) Método de secado en agua

(i) Método O/A

En este método, se produce primero una solución de solvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo. El solvente orgánico usando para producir la composición de

liberación controlada de la presente invención tiene un punto de ebullición preferentemente de 120° C o menos.

Como solvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares), acetonitrilo y similares.

Como solvente orgánico para un polímero de ácido láctico o sal del mismo, es apropiado en particular el diclorometano. Como solvente orgánico para el ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo, se prefieren los alcoholes. Pueden disolverse por separado antes de mezclar, o pueden disolverse dos materiales en un solvente orgánico mixto en una proporción apropiada. De ellos, se prefieren las soluciones mixtas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, y en particular, es apropiada una solución mixta de diclorometano y etanol.

Cuando se usa etanol como solvente orgánico mixto con diclorometano, el contenido de etanol en un solvente

orgánico mixto de diclorometano y etanol es, en general, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 50 % (v/v), de mayor preferencia, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 40 % (v/v), de particular preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30 % (v/v).

La concentración de un polímero de ácido láctico en una solución de solvente orgánico varía según el peso molecular del polímero de ácido láctico y el tipo de solvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como un solvente orgánico, por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 70 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 % en peso, de particular preferencia, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 % en peso.

La concentración de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo en un solvente orgánico es, en general, cuando una mezcla de diclorometano y etanol se usa como un solvente orgánico, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso, de particular preferencia, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 % en peso.

En la solución de solvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y un polímero de ácido láctico obtenido de esta manera, se agrega una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma y se disuelve o dispersa. Subsiguientemente, se agrega la solución de solvente orgánico resultante que contiene una composición compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y polímero de ácido láctico o una sal de la misma a una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora un solvente en la fase oleosa o se dispersa en la fase acuosa para preparar una microcápsula. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces del volumen de la fase oleosa.

Puede adicionarse un emulsionante a la fase acuosa exterior antes mencionada. Este emulsionante puede ser cualquier compuesto siempre que pueda formar una emulsión O/A generalmente estable. Específicamente se usan, por ejemplo, surfactantes aniónicos (oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares), surfactantes no iónicos (ésteres grasos de polioxietilensorbitán [Tween

S0, Tween 60, fabricados por Atlas Powder], derivados de aceite de castor hidrogenado polioxi-etileno [HCO-60, HCO-50, fabricados por Nikko Chemicals] y similares), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina, ácido hialurónico y similares. Pueden emplearse uno o varios de ellos en combinación. La concentración en uso está, de preferencia, dentro del rango de aproximadamente el 0,01 al 10 % en peso, de mayor preferencia, dentro del rango de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5 % en peso.

Puede agregarse un agente de control de la presión osmótica en la fase acuosa exterior antes mencionada. El agente de control de la presión osmótica puede ser ventajoso siempre que muestre la presión osmótica cuando se transforma en solución acuosa.

Como agente de control de la presión osmótica se mencionan, por ejemplo, alcoholes polihídricos, alcoholes monohídricos, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos y derivados de los mismos y similares.

Como alcoholes polihídricos antes mencionados se usan, por ejemplo, alcoholes trihídricos como glicerina y similares, alcoholes pentahídricos como arabitol, xilitol, adonitol y similares, alcoholes hexahídricos como manitol,

sorbitol, dulcitol y similares, y otros alcoholes. De ellos, se prefieren los alcoholes hexahídricos, y en particular, es apropiado el manitol.

Como alcoholes monohídricos antes mencionados se mencionan, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares, y de ellos, se prefiere el etanol.

Como monosacáridos antes mencionados se usan, por ejemplo, pentosas como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa y similares, y hexosas como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa y similares, y de ellos, se prefieren las hexosas.

Como oligosacáridos antes mencionados se usan, por ejemplo, triosas como maltotriosa, rafinosa y similares, tetrasas como estaquiosa y similares, y de ellas, se prefieren las triosas.

Como derivados de los monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos antes mencionados se usan, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico y similares.

Puede usarse cualquiera de los aminoácidos antes mencionados con la condición de que sean L-aminoácidos, y se mencionan, por ejemplo, glicina, leucina, arginina y similares. De ellas, se prefiere la L-arginina.

Estos agentes de control de la presión osmótica pueden usarse solos o en mezcla.

Estos agentes de control de la presión osmótica se usan en concentraciones tales que la presión osmótica de la fase acuosa exterior sea de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, de preferencia, de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica del suero fisiológico. Cuando se usa manitol como agente de control de la presión osmótica, su concentración es, preferentemente, del 0,5 % al 1,5 %.

Como método de eliminación de un solvente orgánico, se usa un método conocido *per se* o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde un solvente orgánico se evapora mientras se agita con un agitador tipo hélice o un agitador magnético, aparato generador de ondas ultrasónicas y similares a presión normal o baja presión gradualmente reducida, un método en donde un solvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo y similares, un método en

donde un solvente orgánico se elimina gradualmente usando una película de diálisis, y otros métodos.

La microcápsula obtenida de esta manera se separa por centrifugación o filtración, luego se lavan las sustancias libres fisiológicamente activas o sal de las mismas, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, droga que retiene la sustancia, emulsionante y similares adheridos a la superficie de una microcápsula se lavan varias veces en forma repetida con agua destilada, se dispersan nuevamente en agua destilada y similares y se liofilizan.

En el proceso de producción, puede agregarse un agente de prevención de la coagulación para prevenir la coagulación mutua de las partículas. Como agente de prevención de la coagulaciones se usan, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles como manitol, lactosa, glucosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz y similares) y similares, aminoácidos como glicina y similares, proteínas como fibrina, colágeno y similares. De ellos, es apropiado el manitol.

La cantidad de adición de agente de prevención de la coagulación como manitol y similares es, usualmente, del 0 a aproximadamente el 24 % en peso en base al peso total de la microcápsula. Luego de la liofilización, de ser

necesario, se pueden eliminar el agua y un solvente orgánico en microcápsulas calentando en condiciones tales que no causen la fusión mutua de microcápsulas a presión reducida. De preferencia, las microcápsulas se calientan a una temperatura cercana o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea media de un polímero de ácido láctico medido con un calorímetro diferencial de barrido en condiciones de una velocidad de aumento de temperatura de 10 a 20° C por minuto. De mayor preferencia, el calentamiento se lleva a cabo a temperaturas cercanas a la temperatura de transición vítrea media de un polímero de ácido láctico o dentro del rango de la temperatura de transición vítrea media de un polímero de ácido láctico a una temperatura superior en aproximadamente 30° C a la temperatura de transición vítrea media del mismo. En particular, cuando se usa un polímero de ácido láctico-ácido glicólico como un polímero de ácido láctico, el calentamiento se lleva a cabo de preferencia a temperaturas que están dentro del rango de aproximadamente la temperatura de transición vítrea media a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea media en 10° C , de mayor preferencia, a temperaturas que están dentro del rango de aproximadamente la temperatura de transición vítrea media a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea media en 5° C.

A pesar de que el tiempo de calentamiento varía según la cantidad de microcápsulas y similares, es de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 168 horas, de preferencia, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, de particular preferencia, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas, luego de que la microcápsula alcanza una temperatura dada.

El método de calentamiento no está restringido en particular, con la condición de que se caliente un grupo de microcápsulas de modo uniforme.

Como método de secado por calor se usan, por ejemplo, un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante, cámara de lecho fluidizado, cámara de lecho móvil u horno, un método de secado por calor con microondas, y similares. Entre ellos, es preferible un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante.

(ii) Método A/O/A

(1) En primer lugar, se produce una solución de solvente orgánico de un polímero de ácido láctico o una sal del mismo. El solvente orgánico y la concentración de un polímero de ácido láctico o una sal del mismo en la

solución de solvente orgánico son los mismos que en la sección (1) (i) antes mencionada. Cuando se usa un solvente orgánico mixto, la proporción de los dos materiales es la misma que en la sección (1) (i) antes mencionada.

Una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma se disuelve o dispersa en la solución de solvente orgánico obtenida de esta manera de un polímero de ácido láctico o sal del mismo. Luego, a la solución de solvente orgánico (fase acuosa) que contiene una composición compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico o sal del mismo, se agrega una solución de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo [como solvente, agua, solución acuosa de alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares), solución acuosa de piridina, solución acuosa de dimetilacetamida y similares]. Esta mezcla se emulsiona con un método conocido con un homogeneizador o ultrasonido y similares para formar una emulsión A/O.

Luego, la emulsión A/O resultante compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y un polímero de ácido láctico o una sal de la misma se agrega a una fase acuosa, para formar una A (fase acuosa interior)/O (fase oleosa)/A (fase acuosa exterior), luego se evapora un solvente en la

fase oleosa para preparar una microcápsula. En esta operación, el volumen de la fase acuosa exterior es, en general, de aproximadamente 1 vez a 10 aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante antes mencionado, agente de control de la presión osmótica que puede adicionarse a la fase acuosa exterior y el posterior método de preparación son los mismos que en la sección (I) (i).

(iii) Método A/O/A (2)

En primer lugar, se produce una solución de solvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo, y la solución de solvente orgánico obtenida de esta manera se llama fase acuosa. Este método de producción es el mismo que en la sección (I) (i) antes mencionada. Alternativamente, pueden producirse ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y un polímero de ácido láctico por separado como soluciones de solvente orgánico antes de mezclarlos. La concentración de un polímero de ácido láctico en una solución de solvente orgánico varía según el

peso molecular del polímero de ácido láctico y el tipo de un solvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 70 % en peso, de mayor preferencia, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 % en peso, de particular preferencia, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 % en peso.

A continuación, se produce una solución o dispersión de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma [como solvente, agua, mezclas de agua y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares) y similares].

La concentración de adición de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es, en general, de 0,001 mg/ml a 10 g/ml, más preferentemente, de 0,1 mg/ml a 5 g/ml, de mayor preferencia, de 10 mg/ml a 3 g/ml.

Cuando la sustancia fisiológicamente activa anteriormente descrita tiene un grupo básico como grupo amino, las sales de una sustancia fisiológicamente activa incluyen una sal con ácido inorgánico (también mencionados como ácido inorgánico libre) (por ejemplo, ácido carbónico, carbonato ácido, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico etc.), ácido orgánico (también

mencionado como ácido orgánico libre) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc.).

Cuando una sustancia fisiológicamente activa tiene un grupo ácido como grupo carboxilo, las sales de una sustancia fisiológicamente activa incluyen una sal con una base inorgánica (también mencionada como base inorgánica libre) (por ejemplo, metales alcalinos como sodio, potasio, metales alcalinotérreos como calcio, magnesio, etc.), base orgánica (también mencionada como base orgánica libre) (por ejemplo, aminas orgánicas como trietilamina, aminoácidos básicos como arginina, etc.). Además, los péptidos fisiológicamente activos pueden formar un compuesto de complejo metálico (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de cinc etc.). Cuando una sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH, se agrega de preferencia particular el ácido acético.

Como auxiliar de solución y estabilizante, pueden emplearse materiales conocidos. Pueden efectuarse calentamiento, batido, agitación y similares para la disolución y la dispersión de una sustancia fisiológicamente activa y aditivos en una cantidad tal que no deterioren la actividad, y esta solución acuosa obtenida se llama fase acuosa interior.

La fase acuosa interior y fase acuosa obtenida descriptas con anterioridad se emulsionaron con un método conocido como homogeneizador u onda ultrasónica y similares para formar una emulsión A/O.

El volumen de la fase oleosa mixta es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 veces, preferentemente, de 2 a 100 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 3 a 10 veces el volumen de la fase acuosa interior.

La viscosidad de la emulsión A/O resultante es, en general, de aproximadamente 10 a 10000 cp, de preferencia, de aproximadamente 100 a 5000 cp, de mayor preferencia, de aproximadamente 500 a 2000 cp a aproximadamente 12 a 25° C.

Luego, la emulsión A/O resultante compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo se agrega a una fase acuosa para formar una A (fase acuosa interior)/O (fase oleosa)/A (fase acuosa exterior), luego se evapora un solvente en la fase oleosa o se dispersa en la fase acuosa exterior para preparar una microcápsula. En esta operación, el volumen de la fase acuosa exterior es, en general, de aproximadamente

1 vez a aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante antes mencionado, agente de control de la presión osmótica que puede agregarse en la fase acuosa exterior y el posterior método de preparación son los mismos que en la sección (I) (i).

(II) Método de separación de fases

Cuando se produce una microcápsula por este método, se agrega gradualmente un agente coacervante mientras se agita en una solución de solvente orgánico que contiene una composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma descrita en el punto método de secado en agua de (I), ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y polímero de ácido láctico o sal del mismo para precipitar y solidificar una microcápsula. La cantidad de el agente coacervante va de aproximadamente 0,01 a 1000 veces, de preferencia, de aproximadamente 0,05 a 500 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 0,1 a 200 veces el volumen de la fase oleosa.

El agente coacervante no está restringido en particular con la condición de que esté seleccionado de entre compuestos a base de polímero, a base de aceite mineral o a base de aceite vegetal que son miscibles con un solvente orgánico pero que no disuelven la sustancia fisiológicamente activa o sal del mismo, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo y polímero de ácido láctico o sal del mismo. Específicamente se usan, por ejemplo, aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de poroto de soja, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de coco, aceite de semillas de lino, aceite mineral, n-hexano, n-heptano y similares. Pueden usarse en mezcla de dos o más agentes.

La microcápsula obtenida de esta manera se separa, luego se lava repetidamente con heptano para eliminar el agente coacervante y similares distintos de la composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa o sal del mismo, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y polímero de ácido láctico o sal del mismo, y el residuo se seca a presión reducida. Alternativamente, el lavado se efectúa de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I) (i), después se liofilizan, posteriormente se secan con calor.

(III) Método de secado por pulverización

Para producir una microcápsula por este método, se pulveriza una solución de solvente orgánico que contiene la sustancia fisiológicamente activa o sal del mismo, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo y polímero de ácido láctico o una sal de la misma descrita en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I) en un ambiente de secado de un secador por pulverización (máquina de secado por pulverización) usando una boquilla, y un solvente orgánico en gotas de líquido micronizadas se evapora en un período de tiempo extremadamente corto para preparar una microcápsula. Como boquilla se mencionan, por ejemplo, tipo de boquilla de dos fluidos, tipo de boquilla a presión, tipo de disco rotativo y similares. Luego de esto, de ser necesario, puede efectuarse el lavado de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I), después se liofilizan, posteriormente se secan con calor.

Teniendo en cuenta la forma diferente de la microcápsula antes mencionada, la solución de solvente orgánico que contiene la sustancia fisiológicamente activa o sal del mismo, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y polímero de ácido láctico o una sal de la misma descrita en el método de secado en agua en la método de producción de la microcápsula (I) puede secarse para formar un sólido,

evaporando un solvente orgánico o agua mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo y similares, luego se trituran en un molino a chorros y similares para obtener partículas finas (también llamadas micropartículas).

Además, las partículas finamente molidas pueden lavarse de la misma manera que en el método de secado en agua del método de producción de la microcápsula (I), luego se liofilizan, posteriormente se secan con calor.

La microcápsula o polvo fino obtenidos de esta manera pueden lograr la liberación de la droga correspondiente a la velocidad de descomposición de un polímero de ácido láctico o un polímero de ácido láctico-ácido glicólico usados.

Entonces, se ejemplificará el método para producir una composición de liberación controlada que contiene un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa de la presente invención. En el método de producción, se usa un péptido fisiológicamente activo, de preferencia, como sustancia fisiológicamente activa.

(IV) Método en dos etapas

Se agrega una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma a una solución de solvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una sal de la misma de modo tal que se satisfaga la relación en peso en la definición anteriormente mencionada de la cantidad compuesta de una sustancia fisiológicamente activa para hacer una solución de solvente orgánico que contiene un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa.

Este solvente orgánico es el mismo que se describió en la sección (I) (i). Cuando se usa un solvente orgánico mixto, la relación de ellos es la misma que se describió en la sección (I) (i) antes mencionada.

Como método para eliminar un solvente orgánico para precipitar una composición que contiene un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa, se usa un método conocido per se o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde un solvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo y similares, y otros métodos.

Se produce nuevamente la solución de solvente orgánico de una composición que contiene un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa obtenida de esta

manera, y puede prepararse una composición de liberación controlada (microesfera de partícula fina).

Como solvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares) y otros. Pueden usarse en mezcla en la proporción apropiada. De ellos se prefieren los hidrocarburos halogenados, y en particular, es apropiado el diclorometano.

A continuación, la solución de solvente orgánico resultante que contiene una composición con un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa se agrega en una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora un solvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, de particular preferencia, de

aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante antes mencionado, agente de control de la presión osmótica que puede agregarse en la fase acuosa exterior y el posterior método de preparación son los mismos que en la sección (I)(i).

Como método de eliminación de un solvente orgánico, se usa un método conocido *per se* o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde un solvente orgánico se evapora mientras se agita con un agitador tipo hélice o un agitador magnético y similares a presión normal o baja presión gradualmente reducida, un método en donde un solvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotativo y similares, y otros métodos.

La microesfera obtenida de esta manera se separa por centrifugación o filtración, luego se lavan repetidamente las sustancias libres fisiológicamente activas, ácido hidroxinaftoico, emulsionante y similares adheridos a la superficie de una microesfera con agua destilada, se dispersan nuevamente en agua destilada y similares y se liofilizan.

En el proceso de producción, puede agregarse un agente de prevención de la coagulación para prevenir la coagulación mutua de las partículas. Como agente de prevención de la coagulación se usan, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles como manitol, lactosa, glucosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz y similares) y similares, aminoácidos como glicina y similares, proteínas como fibrina, colágeno y similares. De ellos, es apropiado el manitol.

Además, luego de la liofilización, de ser necesario, se pueden eliminar el agua y un solvente orgánico en microesferas calentado en condiciones tales que no causen una fusión mutua de microesferas a presión reducida.

A pesar de que el tiempo de calentamiento varía según la cantidad de microesferas y similares, es de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 168 horas, de preferencia, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, de particular preferencia, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas, luego de que la microesfera misma alcance una temperatura dada.

El método de calentamiento no está restringido en particular con la condición de que se pueda calentar un grupo de microcápsulas de modo uniforme.

Como método de secado por calor se usan, por ejemplo, un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante, cámara de lecho fluidizado, cámara de lecho móvil u horno, un método de secado por calor con microondas, y similares. Entre ellos, se prefiere un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante. La microesfera resultante tiene forma de esfera relativamente uniforme, produce una cierta resistencia en la administración de la inyección y no causa el atoramiento de la aguja fácilmente. Como puede usarse una aguja delgada para inyección, ésta última es menos dolorosa para el paciente.

(V) Método en un solo paso

Se agrega una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma a una solución de solvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo de modo que se satisface la relación en peso indicada en la definición antes mencionada de la cantidad compuesta de una sustancia fisiológicamente activa para hacer una solución de solvente orgánico que contiene un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa, y se produce una composición de liberación controlada (microesfera o partícula fina).

Este solvente orgánico es el mismo que se describió en la sección (I) (i). Cuando se usa un solvente orgánico mixto, la relación de ellos es la misma que se describió en la sección (I) (i) antes mencionada.

A continuación, se agrega una solución de solvente orgánico que contiene un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa en una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora un solvente en la fase oleosa para preparar una microesfera.

El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante antes mencionado, agente de control de la presión osmótica que puede agregarse en la fase acuosa exterior y el posterior método de preparación son los mismos que en la sección (IV).

La composición de liberación controlada de la presente invención puede ser de cualquier forma, como microesfera,

microcápsula, partícula fina (micropartícula) y similares, y se apropiada una microcápsula.

La composición de liberación controlada de la presente invención puede administrarse en sí o puede usarse como una sustancia de material crudo y transformarse en varias formas farmacéuticas antes de la administración, como un agente para inyectables o implante en músculos, órganos y similares, agentes permucósicos en nariz, recto, útero y similares, agentes orales (por ejemplo, cápsulas (cápsula dura, cápsula blanda y similares), drogas sólidas como gránulos, polvo y similares, drogas líquidas como jarabe, emulsión, suspensión y similares) y otros. Por ejemplo, para el uso de las composiciones de liberación controlada de la presente invención como una inyección, pueden hacerse una suspensión acuosa junto con un dispersante (por ejemplo, surfactantes como Tween 15 80, HCO-60 y similares, polisacáridos como hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa, alginato de sodio y similares), conservantes (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno y similares), agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, prolina y similares), o dispersas con aceite vegetal como aceite de sésamo, aceite de maíz y similares para obtener una suspensión oleosa que puede usarse realmente como una inyección de liberación controlada.

El tamaño de partícula de la composición de liberación controlada de la presente invención, cuando se usa como una inyección en suspensión, puede estar ventajosamente dentro del rango que satisface el grado de dispersión y la propiedad del pasaje de la aguja, y por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 300 μm , de preferencia, de aproximadamente 0,5 a 150 μm , de mayor preferencia, de aproximadamente 1 a 100 μm como tamaño de partícula promedio.

Para esterilizar la composición de liberación controlada de la presente invención, se menciona un método de esterilización de todo el proceso de producción, un método de esterilización por rayos γ , un método de adición de un conservante, y similares, pero el método de esterilización no está limitado a ellos.

La composición de liberación controlada de la presente invención puede usarse como medicamento seguro y similares para mamíferos (por ejemplo, seres humanos, vacas, cerdos, perros, ratones, ratas, conejos y similares), ya que tiene una baja toxicidad.

La dosis de la composición de liberación controlada de la presente invención difiere según el tipo y el contenido

de una sustancia fisiológicamente activa que es la droga principal, la forma farmacéutica, la duración de la liberación de una sustancia fisiológicamente activa, las enfermedades diana, los animales objeto y similares, y puede ser ventajosamente la cantidad efectiva de una sustancia fisiológicamente activa. La dosis por administración de una sustancia fisiológicamente activa que es una droga principal es seleccionada preferentemente, cuando la composición de liberación controlada es una preparación para 6 meses, dentro del rango de aproximadamente 0,01 mg a 10 mg/kg, de mayor preferencia, dentro del rango de aproximadamente 0,05 mg a 5 mg/kg por persona adulta.

La dosis de la composición de liberación controlada por administración se selecciona, de preferencia, en el rango de aproximadamente 0,05 mg a 50 mg/kg, de mayor preferencia, de aproximadamente 0,1 mg a 30 mg/kg por adulto.

La frecuencia de la dosis puede seleccionarse apropiadamente según el tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa que es la droga principal, la forma farmacéutica, la duración de la liberación de una sustancia fisiológicamente activa, las enfermedades diana, los animales objeto y similares, como

una vez en varias semanas, una vez por vez, una vez en varios meses (por ejemplo, 3, 9 ó 6 meses, y similares) y otros.

La composición de liberación controlada de la presente invención puede usarse como agente de prevención o curación para varias enfermedades según el tipo de sustancia fisiológicamente activa contenida, y cuando la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH por ejemplo, puede usarse como droga preventiva o curativa para las enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales como los cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor pituitario y similares), hiperplasia de próstata; endometriosis, mioma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, como droga preventiva para la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, como droga preventiva o curativa para el mal de Alzheimer y la deficiencia inmune y similares, y como agente anticonceptivo (o, cuando se usa el efecto rebote luego de la abstención de la droga, prevención y curación de infertilidad), y similares. Además, la composición de liberación controlada de la presente invención puede usarse

como droga preventiva o curativa para un tumor benigno o maligno que es dependiente de la LH-RH a pesar de no depender de las hormonas sexuales.

En consecuencia, pueden prevenirse o curarse las enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, los cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedades dependientes de las hormonas sexuales como prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares; y el embarazo puede prevenirse administrando al mamífero una dosis efectiva del agente de tratamiento o prevención de acuerdo con esta invención, y también puede prevenirse de este modo la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia ilustrarán la presente invención detalladamente, pero sin limitar el alcance de la invención.

[Ejemplos]

El peso molecular medio en peso y el contenido de cada polímero en los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia son el peso molecular medio en peso en cuanto al poliestireno medido mediante cromatografía por permeación en gel (GPC), para lo cual se ha utilizado poliestireno monodisperso como sustancia estándar y el contenido de cada polímero calculado a partir de dicho peso. La totalidad de las mediciones fueron realizadas mediante un equipo GPC de alto rendimiento (fabricado por Tosoh Corp.; HLC-8120 GPC); se utilizaron el Super H 4000 x 2 y el Super H 2000 (fabricados por Tosoh Corp.) como columna, y tetrahidrofurano a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min como fase móvil. El método de detección se basa sobre el índice de refracción diferencial.

Ejemplo de referencia A1: Síntesis del polímero de ácido láctico de mayor peso molecular

Se tomaron 230 ml de xileno deshidratado a lo cual se agregaron 4,1 ml de solución en hexano de dietilcinc de 1,0 mol/L, 1,35 g de lactato de terbutilo y 230 g de DL-lactida, y se sometió dicha mezcla a una reacción de polimerización a una temperatura de entre 120 y 130° C durante alrededor de 2 horas. Una vez finalizada la reacción, se vertieron 120 ml de diclorometano a la solución de reacción, a lo cual se agregó a su vez 230 ml

de ácido trifluoroacético de modo tal de provocar una reacción de desprotección. Al finalizar la reacción, se agregaron 300 ml de diclorometano a la solución de reacción, luego se introdujo dicha solución de reacción en 2800 ml de éter isopropílico para precipitar la sustancia que se deseaba obtener; y posteriormente se repitió una operación de reprecipitación con diclorometano / éter isopropílico de modo tal de obtener un polímero de ácido láctico con un peso molecular medio en peso de alrededor de 40000.

Ejemplo de referencia B1:

El polímero obtenido en el ejemplo de referencia A1 se disolvió en 600 ml de diclorometano y se lavó con agua hasta que la solución se tornó neutra; luego se procedió a agregar 70 g de una solución acuosa de ácido láctico al 90 % y se sometió a una reacción a 40° C. Una vez que el peso molecular medio en peso del polímero disuelto en la solución de reacción se redujo a un valor de alrededor de 20000, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente; luego se vertieron 600 ml de diclorometano con el fin de detener la reacción, y se lavó la solución con agua hasta que la solución de reacción se tornó neutra. Luego del lavado con agua, la solución de reacción se concentró y secó para obtener un polímero de ácido láctico. La cantidad

de grupos carboxilo terminales del polímero de ácido láctico resultante fue de alrededor de 80 μmol por 1 g de polímero, y el contenido de los polímeros con un peso de 5000 ó menos fue de 7,29 % en peso.

Ejemplo de referencia C1:

El polímero obtenido en el ejemplo de referencia A1 se disolvió en 600 ml de diclorometano y se lavó con agua hasta que la solución se tornó neutra. Posteriormente, se agregaron 70 g de una solución acuosa de ácido láctico al 90 %, y se sometió a una reacción a 40° C. Una vez que el peso molecular medio en peso del polímero disuelto en la solución de reacción se redujo a un valor de alrededor de 20000, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente; luego se agregaron 600 ml de diclorometano con el fin de detener la reacción, y se lavó la solución con agua hasta que la solución de reacción se tornó neutra. Luego, dicha solución de reacción se vertió por goteo en 2800 ml de éter isopropílico de modo tal de provocar la precipitación del polímero de ácido láctico que se deseaba obtener. El precipitado obtenido por decantación se disolvió en 600 ml de diclorometano, se concentró y se secó la solución para obtener 160 g de un polímero de ácido láctico. La cantidad de los grupos carboxilo terminales del polímero de ácido láctico resultante fue de alrededor de 70 μmol por 1 g de

polímero. El peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico de mayor peso molecular utilizado, el peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico luego del proceso de hidrólisis, el peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico resultante, y las fracciones moleculares se encuentran detallados en la tabla 1.

Ejemplos de referencia C2 a 6

Los polímeros de ácido láctico de esta invención se obtuvieron del mismo modo que en el ejemplo de referencia C1. El peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico de mayor peso molecular utilizado, el peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico luego del tratamiento de hidrólisis, el peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico resultante, y las fracciones moleculares se encuentran detallados en la tabla 1.

[Tabla 1]

	Ejemplo de referencia C					
	1	2	3	4	5	6
Peso molecular del polímero de	40500	43600	40400	43300	38600	55000

ácido láctico de mayor peso molecular							
Peso molecular luego de la hidrólisis		22200	22200	22700	22200	18600	27200
Peso molecular del polímero de ácido láctico resultante		22900	22200	21900	22300	19400	28200
Fracciones de peso molecular (%)	1 ~ 1000	0,03	0,07	0,00	0,01	0,08	0,04
	1 ~ 3000	0,95	1,12	0,87	0,09	1,45	0,62
	1 ~ 5000	3,86	4,17	3,89	3,92	4,89	2,50

Como lo demuestra la tabla 1, es sabido que el polímero de ácido láctico de la presente invención obtenido de conformidad con el método de esta invención posee una fracción de polímero de peso molecular de 5000 ó menor de alrededor del 5 % en peso o menor, una fracción de polímero de peso molecular de 3000 ó menor de alrededor de 1,5 % en peso o menor, y una fracción de polímero de peso molecular de 1000 ó menor, de alrededor de 0,1 % en peso o menor.

[Ejemplo A] Composición con ácido hidronaftoico

Ejemplo A1

Una solución preparada mediante la disolución de 144,4 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 22500, cantidad de grupos carboxilo mediante un método de cuantificación por rotulación: 66,7 mmol/g) en 111,7 g de diclorometano, y 147,2 g de una solución preparada al disolver 7,5 g de ácido 3-hidroxi-2-naftoico en 175,1 g de diclorometano y 13,5 g de etanol fueron mezclados y sometidos a una temperatura controlada de 28,7° C. Luego se procedió a pesar 274,4 g de una porción de dicha solución de solvente orgánico, y dicha porción se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 24,89 g de un acetato del péptido A en 23,47 g de agua destilada, y calentándolo a 54,5° C. Dicha mezcla fue luego trabajada durante 5 minutos hasta lograr una emulsión no perfecta, luego se la emulsionó mediante el uso de un homogeneizador a 10046 rpm durante 5 minutos hasta formar una emulsión de agua en aceite. Posteriormente, dicha emulsión de agua en aceite se enfrió a 15,0° C, se agregó a 25 l de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) sometida previamente a una temperatura controlada de 15,0° C durante 3 minutos y 26 segundos, y mezclada a 7000

rpm mediante el uso del HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika K.K.) de modo tal de obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A fue sometida a una temperatura controlada de 15° C durante 30 minutos y luego mezclada durante 3 horas y 30 minutos sin control de temperatura con el fin de evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol a la fase acuosa exterior, provocando la solidificación de la fase oleosa. Luego la emulsión fue tamizada mediante un tamiz con poros de 75 µm; las microcápsulas fueron precipitadas continuamente a 2000 rpm mediante el uso de una centrífuga (H-600S fabricado por Kokusanenshinski) y las microcápsulas precipitadas fueron recuperadas. Luego las microcápsulas recuperadas fueron resuspendidas en una pequeña cantidad de agua destilada y tamizadas mediante un tamiz con poros de 90 µm; luego, a esto se agregaron 15,4 g de manitol que causó la disolución, y finalmente la solución se secó a una temperatura debajo de los 0° C para obtener un polvo. El peso recuperado del polvo de la microcápsula fue de 101,6 g, lo cual significa una recuperación del 72,7 %; el contenido del péptido A fue del 15,88 %; y el contenido de ácido 3-hidroxi-2-naftoico fue del 2,82 %.

Ejemplo experimental A1

Alrededor de 45 mg de las microcápsulas descritas en el ejemplo A1 fueron suspendidas en 0,3 ml de un medio de suspensión (agua destilada en la que se han disuelto 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polisorbato 80, y 15 mg de manitol) y la suspensión se administró a una rata SD macho de 7 semanas de edad mediante una inyección subcutánea en el lomo del animal con una aguja 22G. Luego de un plazo determinado con posterioridad a dicha inyección, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas que permanecían en el punto de administración. El péptido A contenido en dichas microcápsulas fue cuantificado y dividido por el contenido inicial para obtener la relación residual que se incluye en la tabla 2.

[Tabla 2]

Relación residual: péptido A	
Un día después	92,1 %
Una semana después	87,4 %
Dos semanas después	78,1 %
Cuatro semanas después	64,8 %
Ocho semanas después	51,5 %
Doce semanas después	38,7 %
Dieciséis semanas después	25,6 %
Veinte semanas después	11,8 %

Veintiséis semanas después	2,0 %
----------------------------	-------

Como se puede observar en la tabla 2, es sabido que la microcápsula del ejemplo A1 producida al agregar ácido 3-hidroxi-2-naftoico puede poseer un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa, aun cuando sea producida a una escala de alrededor de 125 g, y simultáneamente posee el efecto de suprimir de un modo muy eficiente la liberación inicial en exceso de una sustancia fisiológicamente activa. Asimismo, esta microcápsula permite la liberación de una sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante y durante un período muy extenso.

[Ejemplo B] Composición sin ácido hidronaftoico

Ejemplo B1

Se disolvieron 4,00 g de un Polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 18300, cantidad de grupo carboxilo mediante un método de cuantificación de marcación: 86 $\mu\text{mol/g}$) en 6,77 g de diclorometano para obtener una solución. Toda esta solución de solvente orgánico se pesó y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 1,04 g de un acetato de péptido A en 0,92 g de agua destilada y se calentó a 60° C, y la mezcla

se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25000 rpm y 20 segundos para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se vertió en 1 litro de solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,0° C durante 20 segundos, y se agitó a 7000 rpm usando un homomezclador para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, causando la solidificación de la fase acuosa, luego se pasó por un tamiz que tiene un tamaño de poros de 75 µm, después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2500 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se agregaron 0,50 g de manitol causando la disolución, después la solución se liofilizó para obtener un polvo. El peso recuperado del polvo de la microcápsula fue de 2,12 g, implicando una recuperación del 38,2 %, y el contenido del péptido A fue del 12,98 %.

Ejemplo experimental B2

Se disolvieron 4,40 g de un Polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 18300, cantidad de grupo carboxilo con un método de cuantificación de marcación: 86 $\mu\text{mol/g}$) en 7,40 g de diclorometano para obtener una solución. Toda esta solución de solvente orgánico se pesó y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 0,60 g de un acetato de péptido A en 0,552 g de agua destilada y se calentó a 60° C, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25000 rpm y 20 segundos para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se vertió en 1 litro de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,0° C durante 20 segundos, y se agitó a 7000 rpm usando un homomezclador para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, causando la solidificación de la fase acuosa, luego se pasó por un tamiz que tiene un tamaño de poros de 75 μm , después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2500 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada,

y a esto se agregaron 0,50 g de manitol causando la disolución, luego la solución se liofilizó, después se secó al vacío en aproximadamente 50° C durante 48 horas para obtener un polvo. El peso recuperado de polvo de microcápsula fue de 3,04 g, implicando una recuperación del 55,3 %, y el contenido del péptido A fue del 9,21 %.

Ejemplo experimental B3

Se disolvieron 8,10 g de un Polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 21900, cantidad de grupo carboxilo por un método de cuantificación de marcación: 75,8 $\mu\text{mol/g}$) en 14,15 g de diclorometano para obtener una solución. Toda esta solución de solvente orgánico se pesó, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 0,93 g de un acetato de péptido A en 0,95 g de agua destilada y se calentó a 60° C, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25000 rpm y 20 segundos para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se vertió en 1 litro de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,0° C durante 20 segundos, y se agitó a 7000 rpm usando un homomezclador para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el

diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, causando la solidificación de la fase acuosa, luego se pasó por un tamiz que tiene un tamaño de poros de 75 μm , después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2500 rpm durante 5 minutos y las microcápsulas precipitadas se recogieron. Las microcápsulas recolectadas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se agregó 1,00 g de manitol causando la disolución, luego la solución se liofilizó, después se secó al vacío a aproximadamente 50° C durante 30 horas para obtener un polvo. El peso de recuperación del polvo de microcápsula era de 5,44 g, implicando una recuperación del 54,17 %, y el contenido del péptido A fue del 8,03 %.

Ejemplo experimental B4

Se disolvieron 205,5 g de un Polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 21400, cantidad de grupo carboxilo con un método de cuantificación de marcación: 76,1 $\mu\text{mol/g}$) en 354,3 g de diclorometano para obtener una solución que se filtró a presión a través de un filtro de 0,2 μm (EMFLOW, DFA4201FRP), y la temperatura se controló a 28,8° C. Se pesaron 380,4 g de esta solución de solvente orgánico, y se mezclaron con una solución acuosa

obtenida disolviendo 16,11 g de un acetato de péptido A en 16,22 g de agua destilada y se calentó a 55,4° C, y la mezcla se emulsionó *grosso modo* agitando durante 1 minuto, luego se emulsionó usando un minimezclador en condiciones de 10150 rpm y 2 minutos, para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se enfrió a 18° C, después se vertió en 25 litros de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,7° C durante 3 minutos y 10 segundos, y se agitó a 7001 rpm usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para obtener una emulsión A/O/A. Se controló la temperatura de esta emulsión A/O/A durante 30 minutos a aproximadamente 18,5° C, luego se agitó durante 2 horas 15 y 30 minutos sin control de temperatura para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, causando la solidificación de la fase acuosa, luego se pasó por un tamiz que tiene un tamaño de poros de 75 µm, más tarde se precipitaron continuamente microcápsulas a 2000 rpm usando un separador centrífugo (H 6005, separador centrífugo doméstico) y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, y se pasaron por un tamiz que tiene un tamaño de poros de 90 µm, después se agregaron a esto 18,85 g de manitol causando

la disolución, después la solución se liofilizó para obtener un polvo. El peso recuperado de polvo de microcápsula fue de 117,6 g, implicando una recuperación del 68,54 %, y el contenido del péptido A fue del 7,76 %.

Ejemplo experimental B5

Se disolvieron 4,80 g de un Polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 28800, cantidad de grupo carboxilo con un método de cuantificación de marcación: 78,1 $\mu\text{mol/g}$) en 7,8 g de diclorometano para obtener una solución. Toda esta solución de solvente orgánico se pesó, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 1,20 g de un acetato de péptido A en 1,2 g de agua destilada, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25000 rpm y 20 segundos, para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se vertió en 1,2 litros de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 15,0° C durante 20 segundos, y se agitó a 7000 rpm usando un homomezclador para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, causando la solidificación de la fase acuosa,

luego se pasó por un tamiz que tiene un tamaño de poros de 75 μm , después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2200 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se agregaron 0,30 de manitol causando la disolución, después la solución se liofilizó para obtener un polvo. El peso recuperado de polvo de microcápsula fue de 3,42 g, implicando una recuperación del 53,56 %, y el contenido del péptido A fue del 11,08 %.

Ejemplo experimental B1

Aproximadamente 69 mg de las microcápsulas descritas en el ejemplo B1 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD de 7 semanas de edad por vía subcutánea en su lomo. En un punto dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se eliminaron las microcápsulas restantes en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en

ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación restante indicada en la tabla 3.

[Tabla 3]

Relación restante: péptido A	
Un día después	89,7 %

Tal como resulta aparente en la tabla 3, la microcápsula del ejemplo B1 producida por la composición del péptido A en exceso puede contener una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido, y simultáneamente tiene un efecto de suprimir en forma eficaz la liberación inicial en exceso de una sustancia fisiológicamente activa. Además, de otra cantidad de la misma formulación, esta microcápsula logra la liberación de una sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un período muy prolongado.

Ejemplo experimental B2

Aproximadamente 73 mg de las microcápsulas descritas en el ejemplo B2 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por

medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD de 7 semanas de edad por vía subcutánea en su lomo. En un punto dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se eliminaron las microcápsulas restantes en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación restante indicada en la tabla 4.

[Tabla 4]

Relación restante: péptido A	
Un día después	95,2 %
Dos semanas después	86,2 %

Tal como resulta aparente en la tabla 4, la microcápsula del ejemplo B2 producida por la sola composición del péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, suprime suficientemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa, y libera la droga a aproximadamente una velocidad constante durante un largo período.

Ejemplo experimental B3

Aproximadamente 112 mg de las microcápsulas descritas en el ejemplo 10 B3 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de

dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD de 7 semanas de edad por vía subcutánea en su lomo. En un punto dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se eliminaron las microcápsulas restantes en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación restante indicada en la tabla 5.

[Tabla 5]

Relación restante: péptido A	
Un día después	87,7 %

Tal como resulta aparente en la tabla 5, la microcápsula del ejemplo B3 producida por la sola composición del péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, suprime suficientemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa, y libera la droga a aproximadamente una velocidad constante durante un largo período.

Ejemplo experimental B4

Aproximadamente 116 mg de las microcápsulas descriptas en el ejemplo B4 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión 10 (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD de 7 semanas de edad por vía subcutánea en su lomo. En un punto dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se eliminaron las microcápsulas restantes en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación restante indicada en la tabla 6.

[Tabla 6]

Relación restante: péptido A	
Un día después	84,7 %

Tal como resulta aparente en la tabla 6, la microcápsula del ejemplo B4 producida por la sola composición del péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, suprime suficientemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa, y libera la droga a aproximadamente una velocidad constante durante un largo período.

Ejemplo experimental B5

Aproximadamente 48,7 mg de las microcápsulas descriptas en el ejemplo B5 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD de 7 semanas de edad por vía subcutánea en su lomo. En un punto dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se eliminaron las microcápsulas restantes en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación restante indicada en la tabla 7.

[Tabla 7]

Relación restante: péptido A	
Un día después	83,1 %
Dos semanas después	73,0 %
Cuatro semanas después	65,3 %
Ocho semanas después	49,1 %
Doce semanas después	37,5 %
Dieciséis semanas después	25,7 %
Veinte semanas después	13,6 %
Veintiséis semanas después	2,4 %

Veintiocho semanas después	1,4 %
----------------------------	-------

Tal como resulta aparente en la tabla 7, la microcápsula del ejemplo B5 producida por la sola composición del péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, y suprimió adecuadamente la liberación inicial en exceso de una sustancia fisiológicamente activa. Además, esta microcápsula logró la liberación de una sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un período muy prolongado.

Ejemplo de referencia C7

Una solución preparada por disolución de 206,6 g de un Polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 21.900) en 359,8 g de diclorometano se calentó y se mantuvo a aproximadamente 30° C. Se pesaron 381,5 g de una porción de esta solución, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 15,8 g de acetato de leuprorelina en 16,6 g solución acuosa de ácido acético glacial (0,6 g de ácido acético glacial se disolvió en 31,75 g de agua destilada) y se calentó a aproximadamente 55° C, y luego se emulsionó usando un minimezclador (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para formar una emulsión A/O (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm). Luego, esta emulsión A/O se enfrió a 18,0° C, se vertió en 25 litros de solución

acuosa que contiene alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-90, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) y manitol al 1 % que se controló previamente a aproximadamente 18,0° C, y luego se emulsionó en forma secundaria usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para formar una emulsión A/O/A (velocidad de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm; velocidad de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm). Esta emulsión A/O/A se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, se pasó por un tamiz estándar que tiene una abertura de 75 µm, y luego se precipitaron microesferas en forma continua usando un separador centrífugo (H-6005, separador centrífugo doméstico) (velocidad de rotación: aproximadamente 2.000 rpm; índice de flujo: aproximadamente 600 ml/min) y las microesferas precipitadas se recogieron. Las microesferas recolectadas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, se pasaron por un tamiz estándar que tiene un tamaño de poros de 90 µm, que se agregó a 18,9 g de manitol, y se liofilizó usando un liofilizador (TRIOMASTER, fabricado por Kiouwa Sinkuu K.K.) para obtener un polvo (polvo de microesfera). El contenido de acetato de leuprorelina de la microesfera obtenido fue del 8,2 % y la recuperación fue de aproximadamente el 75 %. Puede obtenerse exitosamente una emulsión A/O agregando ácido acético, y la dispersibilidad de la microcápsula obtenida

puede mejorarse adicionando manitol en la fase acuosa exterior.

Ejemplo experimental C1

Aproximadamente 110 mg de la microcápsula obtenida en el ejemplo de referencia C7 se dispersaron en 0,3 ml de medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD de 7 semanas de edad por vía subcutánea en su lomo. En un punto dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se eliminaron las microcápsulas restantes en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación restante indicada en la tabla 8.

[Tabla 8]

Relación restante: péptido A	
Un día después	96,6 %
Dos semanas después	89,8 %
Cuatro semanas después	84,1 %

Tal como resulta aparente en la tabla 2, la microcápsula del ejemplo de referencia C7 producida por adición de sólo el péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa con una elevada eficacia de trampa, y tiene buena dispersibilidad y también suprime la liberación inicial en exceso de una sustancia fisiológicamente activa. Además, esta microcápsula libera la sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un período muy prolongado.

Aplicabilidad industrial

Una composición de liberación sostenida de la presente invención puede contener una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido, suprime la liberación inicial en exceso, y logra una velocidad de liberación estable durante un largo período.

Reivindicaciones

1. Una composición de liberación controlada que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente el 14 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en base al peso total de la composición, (2) ácido hidroxinaftoico seleccionado del grupo que consiste en ácido 3-hidroxi-2-naftoico y ácido 1-hidroxi-2-naftoico o sal del mismo, y (3) un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000 en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos, donde la relación molar de dicho ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo respecto de dicha sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es de 3:4 a 4:3.

2. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero de ácido láctico tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 30000.

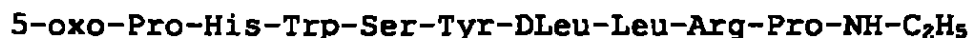
3. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH.

4. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 3, donde el derivado de la LH-RH es un péptido de la fórmula:



[donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa $\text{NH-C}_2\text{H}_5$ o Gly-NH_2], o una sal del mismo.

5. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es un derivado de la LH-RH de la fórmula:



o una sal de acetato del mismo, y el ácido hidroxinaftoico es ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

6. Un medicamento que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Una droga preventiva o curativa para cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o

cáncer de mama o un agente anticonceptivo que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 3.

8. Un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 3.

9. Un método para prevenir o curar cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un método anticonceptivo que comprende la administración a mamíferos de una cantidad efectiva de la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 3.

10. Un método para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la administración a un mamífero de una dosis efectiva de la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 3.

11. Una composición de liberación controlada que comprende una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo

que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos.

12. Una composición de liberación controlada que comprende una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos.

13. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente el 3 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en base al peso total de la composición, y (2) un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000 en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos.

14. La composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el

polímero de ácido láctico que tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3000 ó menos es de aproximadamente 1,5 % en peso o menos.

15. La composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el polímero de ácido láctico que tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 1000 ó menos es de aproximadamente el 0,1 % en peso o menos.

16. La composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, donde el polímero de ácido láctico tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 40000.

17. La composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, donde el polímero de ácido láctico tiene un peso molecular medio en peso de 17000 a 26000.

18. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 12, donde el ácido hidroxinaftoico es ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico.

19. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 11 o 13, donde la sustancia

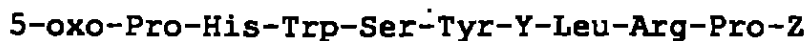
fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo.

20. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 12, donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo.

21. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 19, donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH.

22. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 20, donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH.

23. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, donde el derivado de la LH-RH es un péptido de la fórmula:



[donde Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂], o una sal del mismo.

24. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 21, donde el derivado de la LH-RH o una sal de la misma está contenido en una cantidad del 3 % (p/p) al 24 % (p/p) en la composición de liberación controlada.

25. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 22, donde la relación molar del ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo respecto del derivado de la LH-RH o una sal del mismo es de 3:4 de 4:3.

26. La composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 22, donde el derivado de la LH-RH o sal del mismo está contenido en una cantidad del 14 % (p/p) al 24 % (p/p) en la composición de liberación controlada.

27. La composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que se usa para inyección.

28. Un método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende la eliminación de un solvente de una solución mixta de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000,

en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos.

29. Un método para producir la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende la eliminación de un solvente de una solución mixta de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos.

30. El método para producir una composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende el mezclado y la dispersión de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una solución de solvente orgánico que contiene ácido hidroxinaftoico o sal del mismo, y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos, y luego, la eliminación de dicho solvente orgánico.

31. El método para producir una composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 30, donde la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es una solución acuosa que contiene una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma.

32. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 30, donde la sal de una sustancia fisiológicamente activa es una sal con una base o un ácido libre.

33. Un medicamento que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.

34. Una droga preventiva o curativa para cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.

35. Un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.

36. Un método para prevenir o curar cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un método anticonceptivo que comprende la administración a mamíferos de una cantidad efectiva de la composición de liberación controlada para mamíferos de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.

37. Un método para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la administración a mamíferos de una cantidad efectiva de la composición de liberación controlada para mamíferos de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.

25

Resumen

Se provee una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido, suprime la liberación inicial en exceso, y logra una velocidad de liberación estable durante un largo período.

Una composición de liberación controlada que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente el 14 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en base al peso total de la composición, (2) ácido hidroxinaftoico seleccionado del grupo que consiste en ácido 3-hidroxi-2-naftoico y ácido 1-hidroxi-2-naftoico o sal del mismo, y (3) un polímero de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 15000 a 50000, en donde el contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 ó menos es de aproximadamente el 5 % en peso o menos, donde la relación molar de dicho ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo respecto de dicha sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es de 3:4 a 4:3.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

⑥ 256

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference GW/G19477W0	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPRA/416)
International application No. PCT/ JP 02/ 06527	International filing date (day/month/year) 28/06/2002	Priority date (day/month/year) 29/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P5/06		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement, under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24/09/2002	Date of completion of this report 08/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 spmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPRA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACIÓN SOBRE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN INTERNACIONAL PRELIMINAR
(PCT Artículo 36 y Norma 70)

(Reporte racionalizado de acuerdo con la Noticia del Presidente de la OEP publicada en OJ11/2001)

Referencia Solicitante o Agente GW/G19477WO	Expediente PARA OTRAS ACCIONES	Véase notificación transmisión Informe Examen Internacional Preliminar (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/JP02/06527	Fecha Presentación Internacional (día/mes/año) 28/06/2002	Fecha Prioridad (día/mes/año) 29/06/2001	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61P 5/06			
Solicitante TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. et al.			

1. Este informe de examen internacional preliminar ha sido preparado por la Autoridad encargada de Exámenes Internacionales Preliminares y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este INFORME comprende un total de <u>2</u> páginas, incluyendo esta carátula. ☐ Este informe también lleva ANEXOS, v.g., hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/u hojas con rectificaciones efectuadas ante esta Autoridad (véase norma 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT. Estos anexos consisten en un total de _____ páginas.	
Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos: I ☒ Base del informe II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de concepto sobre novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Declaración fundamentada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que respaldan dicha declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 24/09/2002	Fecha terminación de este informe 08/04/2003
Nombre y dirección postal de IPEA/ Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. (+49-89)2399-0, Tx: 523656 epru d Fax: (+49-89)2399-4465	Funcionario autorizado SEEGERT K Teléfono No. (+49-89)2399 2828

Formato PCT/IPEA/409 (carátula) (julio 1998)

**REP RTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/JP02/08527

I. Base del informe

La base del informe de examen internacional preliminar es la solicitud tal como fue presentada originalmente

III. No establecimiento de concepto sobre novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La pregunta de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo o ser industrialmente aplicable no ha sido sujeto de un examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones a las cuales no se les ha realizado búsqueda (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); ver también el reporte de búsqueda internacional.

V. Declaración fundamentada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

En la medida en que se ha realizado el examen preliminar internacional (ver ítem III arriba), se resalta lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención definida en al menos algunas de las reivindicaciones, que han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, es decir, parece no ser novedosa y/o involucrar nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias a las reivindicaciones correspondientes).

260
==

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 03111729 00000000 Folios: 260

Fecha (GMD): 2003-12-22 17:17:33

Tramite : 011 PAT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 91,163

FECHA : DICIEMBRE 16 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923922	16/12/2003	54,080,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

CON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 01763- 841- 003-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

[Handwritten Signature]

Fecha:

Folios 262, 263 y 264
Extracto publicación



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

Oficio N°
01634

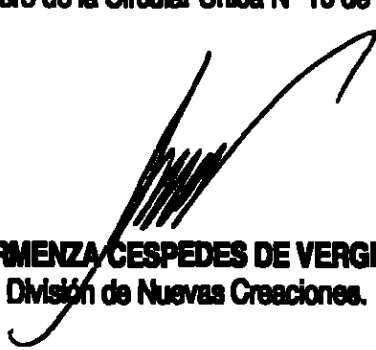
ASUNTO:	Radicación N°	03-111729
	Solicitud internacional	PCT/JP02/08527
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

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