

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

264
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 200 1000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-111730-00013-0000

Fecha: 2010-02-03 16:39:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 28

Señor Superintendente de la
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 03111730
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPOSICION DE
LIBERACION SOSTENIDA Y PROCESO PARA
PRODUCIRLA**
Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Clase : A61K 009/000
Fecha solicitud: 22 de diciembre de 2003

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **69904** del 31 de diciembre de 2009, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y PROCESO PARA PRODUCIRLA**" a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. **69904** del 31 de diciembre de 2009, fue notificada mediante edicto No. **1172** desfijado el veintisiete (27) de enero de dos mil diez (2010), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el tres (03) de febrero de dos mil diez (2010). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención "**COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y PROCESO PARA PRODUCIRLA**".

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

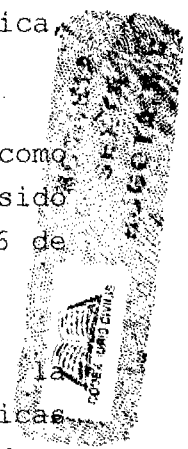
3.2.1 "[...] D1 enseña un proceso para producir un polímero biodegradable donde se elimina el solvente en solución con un péptido, el uso del proceso para facilitar el control del peso molecular del polímero biodegradable y su contenido de carboxilos libres lo cual facilita la eficiencia de producción del polímero de alta pureza y la posibilidad de ser contaminado con remanentes para ser utilizado junto con una sustancia fisiológicamente activa (LH-RH) para prevención o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas, entre otras.

3.2.2 "Ahora bien, al comparar lo divulgado por la anterioridad con los elementos característicos de las reivindicaciones independientes 8, 11, 18, es decir, el proceso para la composición, la preparación farmacéutica y la microesfera, se observa que ya habían sido divulgados previamente en el estado de la técnica, tal como puede verificarse en la siguiente tabla [...].

3.2.3 "Se concluye entonces, que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 8 a 11 y 18 a 21 ya ha sido revelado por D1 y, en consecuencia, al tenor del artículo 16 de la Decisión 486, no cumplen con el requisito de novedad.

3.2.4 "[...] Con base en la información suministrada por la anterioridad [D1] es posible concluir que las características técnicas de la presente solicitud ya se encontraban anticipadas, tal como se muestra a continuación [...].

3.2.5 "Se observa entonces, que la solicitud difiere con D1 en la reivindicación 1, pues aquí se enseñan unas relaciones peso a



266
266

peso con valores diferentes a los ejemplificados en la anterioridad. Asimismo, la reivindicación 12 de la solicitud enseña una relación específica para el polímero de ácido láctico-ácido glicólico, mientras que la reivindicación 17 selecciona una relación de pesos del polímero en relación de peso molecular medio en peso a peso específico.

3.2.6 "No obstante lo anterior, estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado, pues el efecto logrado con ellas es obtener una preparación de una microcápsula para liberación sostenida de un mes, suprimiendo la liberación inicial excesiva de una sustancia fisiológica activa en alto contenido, velocidad constante, concentración en sangre estable con actividad y eficacia.

3.2.7 "Por otro lado, la solución ofrecida al problema técnico objetivo, la cual es, lograr una preparación de una microcápsula para liberación sostenida de un mes suprimiendo la liberación inicial excesiva de una sustancia fisiológica activa en alto contenido, velocidad constante, concentración en sangre estable con actividad y eficacia, resulta obvia para el experto medio en la materia, pues éste a partir de los conocimientos encontrados en el estado de la técnica haría lo enseñado por D1, el cual indica claramente que no hay restricciones respecto a los valores para las relaciones del polímero, que también se encontraban sugerido y donde además se enseñan ejemplos para liberación de meses, a partir de lo cual se logra inferir una liberación de meses. De esta manera, un experto medio en la materia podría llegar a la relación de pesos que ahora quiere proteger.

3.2.8 "Dado lo anterior, la propuesta de la solicitud no puede acceder al privilegio solicitado, toda vez que al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **69904** del 31 de diciembre de 2009.

287
267

2. Conceder el privilegio de patente de invención para "COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y PROCESO PARA PRODUCIRLA" a favor de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso. En particular, nos encontramos en desacuerdo con el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo tal como se demostrará a continuación

5.1 La presente solicitud sí cumple con el requisito de novedad

De acuerdo con el Artículo 16 de la Decisión 486:

Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Consecuentemente, una anterioridad relacionada con una invención podrá afectar su novedad únicamente si revela todas las características técnicas esenciales de la misma. Adicionalmente, para que un documento sea considerado una anterioridad debe cumplir con el requisito de haber sido accesible al público antes de la fecha de la prioridad reconocida.

En el presente caso, el Examinador citó como anterioridad el documento D1: WO 00/35990 titulado "PROCESS FOR PRODUCING POLYMER" publicado con fecha 22 de junio de 2000.

Sin embargo, es relevante poner de presente que los argumentos del Examinador están basados en la patente estadounidense US 6,756,472 B1 publicada con fecha 29 de junio de 2004, como puede ser establecido a partir de las citas indicadas en los oficios expedidos durante el trámite. Si bien la patente estadounidense corresponde a la familia de patentes del documento D1, posee una fecha de publicación posterior a la presentación de la presente solicitud y por ende, podría contener



268
268

nueva materia patentable con respecto a D1. Por lo tanto, consideramos que el análisis de patentabilidad debió realizarse a la luz de las enseñanzas del documento D1 (el cual corresponde realmente a la anterioridad) y no del documento de la patente US 6,756,472 B1. Es importante señalar que en los dos oficios se citan párrafos de columnas que el documento WO 00/35990 no posee.

Con el fin de complementar estos argumentos, se anexa al presente recurso la carátula de la patente estadounidense mencionada.

Ahora bien, a pesar de lo anterior y con el fin de demostrar la novedad de la presente solicitud, solicitamos atentamente tener en cuenta lo siguiente:

5.1.1 Las prioridades reivindicadas en la presente solicitud han sido concedidas por la Oficina Europea de Patentes con fecha 29 de abril de 2009 bajo el número EP 1399133 B1 y por la Oficina Española de Patentes bajo el número ES 2324156 T3 con fecha 31 de julio de 2009. Si bien consideramos que cada país es autónomo sobre sus decisiones, sí es importante mencionar que el análisis de novedad y nivel inventivo cumple en todas las oficinas de patentes con la determinación del estado de la técnica y la evaluación de los requisitos de patentabilidad. Por consiguiente, son de resaltar las patentes concedidas, ya que su protección indica que su objeto es considerado novedoso e inventivo. Con el objeto de complementar estos argumentos, se adjuntan al presente memorial las carátulas y las reivindicaciones de las patentes mencionadas.

5.1.2 El proceso reivindicado en la presente solicitud es diferente al proceso revelado por D1 o por la patente US 6,756,472 B1. De hecho, la composición obtenida en cada uno de ellos es diferente por cuanto el polímero empleado también lo es.

5.1.3 El polímero de la reivindicación 8 corresponde a un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio en peso de 8000 a 15000 y una relación de peso molecular medio en peso a peso de 1,40 a 1,90 y en donde la relación de la fracción de bajo peso molecular, para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con peso molecular no mayor a 3000 es de no más de 9%.

269
269

5.1.4 De acuerdo con los argumentos del Examinador, se ha considerado que la composición reivindicada carece de nivel inventivo más no de novedad, por lo que su proceso debería también ser considerado como novedoso, dado que los resultados obtenidos por el mismo también lo son. A este respecto, citamos al Manual Andino de Patentes, empleado también por la Superintendencia de Industria y Comercio en el análisis de los requerimientos de patentabilidad, página 70, punto 9.4.4.1:

"En el caso de un antecedente que menciona el proceso de fabricación, para que haya falta de novedad dicho antecedente tiene que indicar los productos de partida y un proceso que con esos productos de partida lleve obligatoriamente al producto reivindicado" [subrayado fuera del texto].

De esta forma es claro, que para que una anterioridad pueda afectar la novedad de un proceso debe mencionar los productos de partida y debe llegar además al mismo producto reivindicado. Por lo tanto, el proceso de la presente solicitud debe ser considerado novedoso ya que los resultados obtenidos por el mismo determinan la obtención de una composición diferente a la obtenida por el proceso revelado en D1 o en la patente US 6,756,472 B1. Notamos que esta condición no ha sido tenida en cuenta por el Examinador, ya que al emplearse el mismo proceso revelado por D1 se esperarían las mismas composiciones como resultado y éste no es el caso.

5.1.5 "El Examinador ha afirmado que el proceso de D1 se caracteriza por la eliminación de un solvente en solución con un péptido. No obstante, dicha característica corresponde a un paso incluido dentro de un método de obtención de un proceso de la composición de liberación sostenida de la presente solicitud y teniendo en cuenta que dicha composición es diferente (novedosa) respecto a la del arte previo y que en el proceso reivindicado se utiliza un polímero diferente, D1 no podría afectar su novedad ya que al emplearse polímeros diferentes para la obtención de una composición diferente se está hablando también de un proceso diferente."

5.1.6 Como ya se ha puesto de presente, "las microesferas de la presente solicitud están compuestas por un polímero diferente que no ha sido revelado por D1 o por la patente US 6,756,472 B1." Por lo tanto deben ser consideradas novedosas a la luz de los lineamientos del Artículo 16

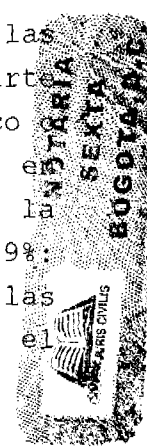
de la Decisión 486, por cuanto proveen al menos una diferencia técnica con respecto al arte previo.

5.1.7 El Examinador ha considerado que la composición contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con PM 11600-14000. Sin embargo esta característica no puede ser examinada de manera aislada, ya que la composición reivindicada, el proceso para prepararla y la microcápsula se refieren a un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con PM 18000-15000 y que posee una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de 1,40 a 1,90 o una sal del mismo y en donde la relación de la fracción de bajo peso molecular, para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con peso molecular no mayor a 3000 es de no más de 9%. Como se deriva de estos datos la composición reivindicada, su proceso de preparación y la microcápsula emplean un componente que posee características técnicas diferentes y además, otorga un efecto técnico diferente al del arte previo, lo cual avala el mérito inventivo de la presente solicitud.

5.1.8 En el análisis realizado por el Examinador se indica que la composición contiene un péptido 5-oxo-Pro-His-Trp-Set-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z. Tal como se puede establecer a partir del arte previo, dicho péptido corresponde a una sustancia farmacológicamente activa ampliamente conocida. En concordancia con lo anterior, consideramos que su empleo no puede invalidar la novedad de la composición, del proceso para prepararla y de la microcápsula que la contiene, toda vez que las características técnicas que diferencian la presente invención del arte previo son: el empleo de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo que posee una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio determinada y en donde la relación de la fracción de bajo peso molecular no mayor que 3000 es de no más de 9%; todas estas son características técnicas son novedosas a la luz de las enseñanzas de D1 o de la patente US 6,756,472 B1 empleada por el Examinador para este análisis.

5.1.9 En adición a lo anterior, es relevante poner nuevamente de presente que el hecho de que la composición no comprenda gelatina no constituye una característica técnica que diferencia la presente composición del arte previo, sino tal como se mencionó anteriormente: el polímero empleado es la diferencia técnica que otorga novedad a la presente solicitud.

270
270



271

Dado todo lo anterior, consideramos que la composición, el proceso de preparación y la microcápsula de la presente solicitud deben ser consideradas novedosas, por cuanto todos poseen características técnicas diferenciables respecto a D1. Tal como se mencionó anteriormente, el Examinador no ha citado explícitamente los apartes del documento D1 (sino de la patente estadounidense señalada), de los cuales se puede derivar claramente que dicho documento afecta la novedad de la presente solicitud.

Por lo tanto, solicitamos atentamente tener en cuenta estos argumentos que demuestran la novedad de la presente solicitud frente al arte previo.

5.2 La presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo

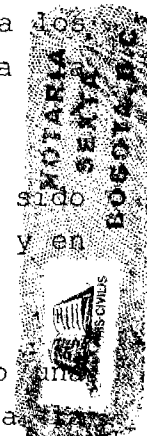
El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Con el fin de evitar la subjetividad en el análisis de la obviedad de la invención frente a las enseñanzas del estado del arte, fue necesario que la Doctrina internacional desarrollara un método que delimitara claramente el papel del examinador y le diera certeza a los solicitantes de patentes sobre la forma cómo se estudiaría patentabilidad de sus invenciones.

Este método se denomina el método problema-solución y ha sido acogido por las Oficinas de Patentes, la jurisprudencia en general y en nuestro caso, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

A este respecto, se considera entonces que un documento o una combinación de éstos sólo deben ser considerados válidos para la afectación de este requisito, cuando una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras sobre la manera como se resuelve el problema técnico, es decir, sobre la invención tal como se encuentra reivindicada.



272

Para los anteriores efectos, el método problema solución enseña que el primer paso en el estudio del nivel inventivo de una invención es determinar cuál es el estado del arte más próximo a la invención frente al cual ésta última debe ser comparada.

Dicho estado del arte más próximo es, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, aquel que resuelve el mismo problema técnico que pretende resolver la invención bajo estudio. Lo anterior, por cuanto esta sería la información a la cual normalmente accedería quien pretende resolver dicho problema técnico.

La aplicación de este método para el estudio del nivel inventivo de las solicitudes a su cargo por parte de las oficinas de patentes de los países miembros de la Comunidad Andina resulta obligatoria teniendo en cuenta la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

Adicionalmente es importante poner de presente que el estudio de nivel inventivo llevado a cabo por el Examinador no puede ser un análisis en retrospectiva, toda vez que su tarea debe estar encaminada a ponerse en el lugar del inventor en el momento en el que él busca la solución al problema técnico y sin utilizar la solución reivindicada como punto de partida de dicho análisis.

En resumen, una anterioridad afectaría el nivel inventivo de una solicitud si una persona medianamente versada en la materia, en el momento de buscar la solución al problema técnico, encontrase en dicha anterioridad un problema técnico comparable y asimismo, encontrara enseñanzas o sugerencias que le llevaran de manera obvia a la solución reivindicada.

En el presente caso, el Examinador ha considerado que el documento D1 afecta el nivel inventivo de la composición de liberación sostenida, de la preparación farmacéutica que comprende la composición reivindicada, del proceso para producir el polímero y el polímero como tal.

Tal como se indicó en el anterior punto, la presente solicitud difiere de D1 en la reivindicación 1 por tanto enseña unas relaciones peso a peso con valores diferentes a los ejemplificados en la



213
273

anterioridad. Asimismo, la reivindicación 12 de la presente solicitud enseña una relación específica para el polímero de ácido láctico-ácido glicólico, mientras que la reivindicación 17 selecciona una relación de pesos del polímero en relación de peso molecular medio en peso a peso específica.

El Examinador, con base en su conocimiento y en las enseñanzas del documento D1, afirma que dichas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado y que la solución ofrecida al problema técnico es obvia. No obstante, respetuosamente disintimos de dichas afirmaciones, toda vez que la presente solicitud sí ofrece un efecto técnico inesperado y además no resulta obvia a la luz de las enseñanzas del documento D1, a saber:

5.2.1 Las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con PM 8000-15000 y con relación de peso molecular medio en peso a peso de 1,40 -1,90 mientras que D1 se refiere a una relación mol a mol, indicando diferentes opciones (sin restricciones). La anterioridad citada introduce un PM normal de 3000-100000 y una relación de peso molecular medio en peso a peso de 1,20-4,0 ó 1,5-3,5. Ahora bien, a pesar de que se declara que no hay restricciones, no se encuentran explícitamente reveladas composiciones con el polímero de ácido glicólico-ácido láctico con PM 8000-15000 y con relación de peso molecular medio en peso a peso de 1,40 -1,90 y en donde la relación de la fracción de bajo peso molecular, para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con peso molecular no mayor a 3000 es de no más de 9%.

Tal como se indicó anteriormente es necesario que una persona medianamente versada en la materia encuentre enseñanzas o sugerencias claras y/o explícitas. La simple determinación de 'no restricción' en ningún momento sugiere rangos o valores específicos de las características mencionadas y no se puede por lo tanto obviar una característica específica.

No resulta entonces evidente para la persona medianamente versada en la materia que el empleo de las características técnicas tal como se encuentran reivindicadas, permite obtener composiciones que ofrecen una liberación sostenida de un mes, cuando la liberación planteada en el documento D1 revela tiempos de 6 meses. La persona

medianamente versada en el arte nunca podría plantearse a partir de D1 o de la patente US 6,756,472 B1, empleada por el Examinador como D1, la posibilidad de obtener una regulación de la velocidad de liberación con el fin de obtener una dosificación total de la sustancia activa en un mes cuando dicho documento habla de 6 meses. Adicionalmente, esta liberación sólo se da cuando un polímero de ácido láctico-ácido glicólico como el reivindicado es empleado. Dado que las características técnicas del polímero como lo son: PM 8000-15000 y con relación de peso molecular medio en peso a peso de 1,40 -1,90 y en donde la relación de la fracción de bajo peso molecular, para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con peso molecular no mayor a 3000 es de no más de 9% no son deducibles a partir de D1, toda vez que este documento no sugiere esta posibilidad, resulta a todas luces imposible asociarlas a una liberación total y a una velocidad constante de un mes.

A este respecto llamamos la atención sobre el párrafo de la patente US 6,756,472 B1 señalado por el Examinador, donde se especifica que el polímero empleado permite la liberación de la sustancia fisiológicamente durante en el transcurso de al menos 6 meses (lapso de tiempo mucho mayor al buscado en la presente solicitud: un mes).

5.2.2 Ni el documento D1 ni la patente US 6,756,472 B1 revelan o sugieren una fracción de bajo peso molecular de no más de 9% para un PM de un polímero no mayor que 3000. Por lo tanto, no se entiende por que el Examinador así lo ha considerado, de acuerdo con la tabla incluida en el análisis de nivel inventivo.

5.2.3 Otro de los puntos analizados en la tabla se refiere a la preparación farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida. En este sentido, nuevamente manifestamos que ni D1 ni la patente US 6,756,472 B1 enseñan o sugieren una preparación farmacéutica como la reivindicada, puesto que en dichos documentos no se menciona que utilizando un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con PM 8000-15000 y con relación de peso molecular medio en peso a peso de 1,40 -1,90 y en donde la relación de la fracción de bajo peso molecular, para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico con peso molecular no mayor a 3000 es de no más de 9%, se puede llegar a una preparación farmacéutica capaz de liberar el péptido fisiológicamente activo en un mes."

275
275

5.2.4 El Examinador se refiere al proceso para preparar el polímero de ácido láctico - ácido glicólico correspondiente a la reivindicación 12. Dicho proceso permite la obtención de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que posee una relación determinada de peso molecular 8000-15000 no explícitamente revelada en la anterioridad y lo más importante, una relación determinada de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en un número de 1,40 a 1,90 y en donde la fracción de bajo peso molecular de un peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico no mayor que 3000 es de no más de 9%. Una persona medianamente versada en la materia no podría llegar a considerar este proceso como el generador del polímero reivindicado a la luz de D1 o de la patente US 6,756,472 B1 utilizada por el Examinador como D1, dado que no existían en las anterioridades referencias a obtención de polímeros que puedan producir la liberación del péptido fisiológicamente activo en al menos un mes.

5.2.5 De acuerdo con el Examinador, la adición de agua a un solvente orgánico que contiene el polímero de ácido láctico-ácido glicólico en relación 5 a 50 respecto a 100 de dicho solvente es similar a la materia revelada en D1 o en las columnas citadas de la patente US 6,756,472 B1. Sin embargo esto no es cierto y permite confirmar la diferencia del proceso reivindicado para la obtención del polímero con las características ya mencionadas. Dado que se establece un proceso diferente, se obtiene un polímero diferente que otorga a las composiciones propiedades de liberación específicas.

5.2.6 Adicionalmente, la anterioridad no revela un rango seleccionado de peso molecular entre 8000 y 15000 junto con las relaciones anteriormente señaladas. Por lo tanto, no puede inferirse a partir de D1 o de las columnas citadas de US 6,756,472 B1, la obtención de un polímero como el reivindicado que pueda otorgar a las composiciones las propiedades de liberación contempladas.

5.2.7 De la misma manera, el rango de relación de PM 1,40 a 1,90 tampoco ha sido divulgado o sugerido por D1 o por las columnas citadas de US 6,756,472 B1 y mucho menos, dicha relación combinada con la fracción de bajo peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico no mayor de 3000, con un valor no mayor al 9%, los cuales son responsables de la obtención de un polímero que permite la liberación sostenida de un péptido fisiológicamente activo en una composición por

un periodo de un mes, con velocidad constante, con concentración estable en sangre y con actividad y eficacia. "

5.2.8 Finalmente, el Examinador hace referencia a la relación molar de ácido láctico-ácido glicólico de 100:0 a 40:60. En este punto el Examinador no consideró que esta característica técnica debe ser considerada junto con las otras características técnicas responsables del resultado buscado, que es la obtención de una composición que contiene un polímero de ácido glicólico-ácido láctico que produce la liberación de un péptido farmacológicamente activo en una composición por un periodo de un mes en alto contenido, velocidad constante, concentración en sangre estable con actividad y eficacia cuando dicho polímero se encuentra en relaciones de peso molecular y fracciones determinadas.

Los anteriores argumentos permiten concluir que la presente invención sí ofrece un efecto técnico inesperado y que además no es obvia a la luz de las enseñanzas del documento D1 o de la patente US 6,756,472 B1.

De otro lado, nos referimos ahora a los argumentos mencionados por el Examinador en relación a la respuesta presentada al oficio donde resumidamente expone: "[...] cabe decir que la característica a la que se refiere el solicitante [característica técnica del polímero] ya se encontraba reivindicada antes de la modificación, pues en el pliego se especificaba que el peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico no mayor que 3000 era entre 3-9%, por lo tanto el argumento anterior no conducirá a variaciones en cuanto a los conceptos ya emitidos en lo que respecta a dicha característica, pues contrariamente a restringir, lo está ampliando a cualquier rango que abarque hasta el 9%. Ahora bien, el control sobre el peso molecular del polímero [...] ya había sido diseñado en D1, toda vez que en la anterioridad también se requiere liberación sostenida en el tiempo hasta por 6 meses, indicando también que para lograr ese objetivo se requieren pesos moleculares de 20000-50000 y sugiere un proceso que facilita el control del peso molecular del polímero para lograr dicha característica".

De este modo, siguiendo los argumentos ya presentados, respetuosamente manifestamos que todas las reivindicaciones de la presente solicitud mantienen al menos una característica técnica

277
277

diferente con respecto al documento D1 o en su defecto, a los párrafos citados de la patente US 6,756,472 B1. Dichas diferencias han sido ampliamente discutidas arriba y demuestran que la presente solicitud es novedosa e inventiva frente a dichos documentos. Entonces, si bien las características ya discutidas se encontraban en pliegos originalmente presentados, no se detallaban de la misma manera como en la actual reivindicación principal y por lo tanto, constituyen una limitación válida. Lo anterior, por cuanto al incluirse más de una característica técnica en la reivindicación principal, ésta se encuentra más limitada que cuando incorpora una sola característica.

Consecuentemente se entiende que los rangos cuya protección se reclama no han sido ampliados sino limitados por características técnicas que deben cumplirse al mismo tiempo.

Por lo anteriormente expuesto, consideramos que la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud debieron ser reconocidos. Tales requerimientos también han sido evaluados en el trámite de la patente europea EP 1399133 B1 que reivindica las mismas prioridades que la presente y el resultado ha sido su concesión.

5.3 Conclusión

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, los cuales demuestran la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

De esta manera, se tiene que:

- D1 ó la patente US 6,756,472 B1 no revelan todas las características técnicas esenciales de la invención;
- La presente invención no es obvia a partir de las enseñanzas de D1 ó la patente US 6,756,472 B1; y
- La presente invención ofrece un efecto técnico inesperado con respecto al arte previo

Adicionalmente, deseamos informar que se presentarán argumentos adicionales que buscan sustentar lo anteriormente expuesto y que rogamos sean tenidos en cuenta para la reevaluación de los argumentos que han sido objeto de la negación de la patente.

~~208~~
278

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **69904** del 31 de diciembre de 2009, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para:
"COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y PROCESO PARA PRODUCIRLA" a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son los siguientes:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 541-0045
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

ANEXOS

1. Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor Emilio FERRERO.
2. Copia de la carátula de la patente estadounidense US 6,756,472 B1
3. Copia de la carátula y de las reivindicaciones de la patente europea EP 1399133 B1

CAVELIER

ABOGADOS

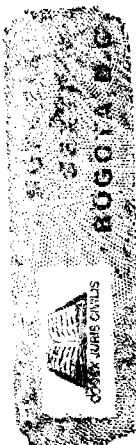
4. Copia de la carátula y de las reivindicaciones de la patente española ES 2324156 T3

Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-845-001-0
COLO-01763-841-002-1
JMS\JMS\ID-164929\WPC14656
No. M-2010-164929\JMS



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Año mil ANIPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE

BOGOTA, D.C.

Comunicación

03 FEB 2010

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

Quien(es) exhibi(er)on(es) D.C.

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
en el presente documento ostentan la(s) soy(s), y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

[Handwritten signature]
TP # 23VVV



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

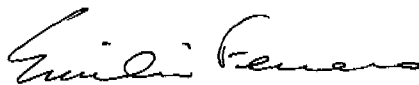
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

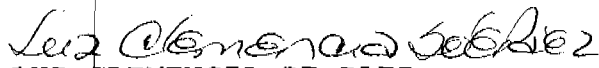


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

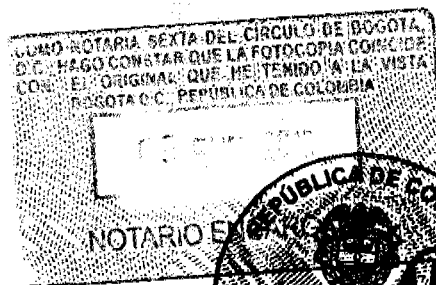
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

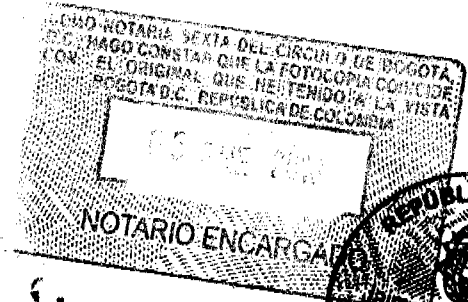
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



17

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C.
Comparendo(eron) *Guillermo Femenia*
Williamson Lopez Chantencia
Suarez de Paez
Quien(as) exhibió(eron) la(s) C.C.
438019 TP 31929
35466304 TP 23565
Y declaró(eron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Guillermo Femenia
Luz Clemencia Suarez de Paez



(19)



(11)

EP 1 399 133 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
29.04.2009 Bulletin 2009/18

(51) Int Cl:
A61K 9/16^(2006.01) A61K 38/09^(2006.01)
A61P 5/06^(2006.01) A61P 15/00^(2006.01)
A61K 9/50^(2006.01)

(21) Application number: 02738837.0

(86) International application number:
PCT/JP2002/006526

(22) Date of filing: 28.06.2002

(87) International publication number:
WO 2003/002091 (09.01.2003 Gazette 2003/02)

(54) **SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION COMPRISING LACTIC ACID-GLYCOLIC ACID
COPOLYMER AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME**

PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG MIT VERZÖGERTER WIRKSTOFF-FREISETZUNG
ENTHALTEND MILCHSÄURE-GLYCOLSÄURE COPOLYMER, UND VERFAHREN ZU DEREN
HERSTELLUNG

COMPOSITION A LIBERATION PROLONGEE ET PROCEDE DE PRODUCTION DE LADITE
COMPOSITION

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(74) Representative: Wright, Robert Gordon McRae
Elkington and Fife LLP,
Prospect House,
8 Pembroke Road
Sevenoaks,
Kent TN13 1XR (GB)

(30) Priority: 29.06.2001 JP 2001199462
06.11.2001 JP 2001340980

(56) References cited:
EP-A- 0 633 020 EP-A- 1 048 301
WO-A-00/35990

(43) Date of publication of application:
24.03.2004 Bulletin 2004/13

(60) Divisional application:
09155256.2

• KOSTANSKI J W ET AL: "Preparation,
characterization, and in vitro evaluation of 1- and
4-month controlled release orotide PLA and
PLGA microspheres." PHARMACEUTICAL
DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY. UNITED
STATES 2000, vol. 5, no. 4, 2000, pages 585-596,
XP009001300 ISSN: 1083-7450

(73) Proprietor: Takeda Pharmaceutical Company
Limited
Osaka (JP)

• OGAWA Y ET AL: "CONTROLLED-RELEASE OF
LEUPROLIDE ACETATE FROM POLYLACTIC
ACID OR COPOLY-LACTIC-GLYCOLIC ACID
MICROCAPSULES INFLUENCE OF MOLECULAR
WEIGHT AND COPOLYMER RATIO OF
POLYMER" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL
BULLETIN (TOKYO), vol. 36, no. 4, 1988, pages
1502-1507, XP001120337 ISSN: 0009-2363

(72) Inventors:
• YAMAMOTO, K.
Nakagyo-ku,
Kyoto-shi,
Kyoto 604-0911 (JP)
• YAMADA, A.
Nakagyo-ku,
Kyoto-shi, Kyoto 604-0903 (JP)
• HATA, Yoshio
Kayabe-gun, Hokkaido 041-1404 (JP)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

agent, resulting reduced additives, and that the preparation can contain a drug at a high concentration without using a drug retaining substance and a thickening agent; a sustained-release composition which releases a drug over at least two weeks can be produced; and the preparation having high stability can be produced owing to the increase of glass transition temperature.

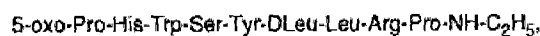
Claims

1. A sustained-release composition containing a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of 1.40 to 1.90, or a salt thereof, wherein the polymer has weight average molecular weight of 8,000 to 15,000, and has a molar ratio of lactic acid to glycolic acid of from 100:0 to 40:60, the polymer or a salt thereof is produced by a method which comprises adding water to an organic solvent containing a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of 5,000 to 15,000 at a ratio of 10 to 45 (ratio by volume) relative to 100 of the organic solvent, and the composition also comprises a physiologically active substance which is a peptide represented by the formula:



wherein Y denotes DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Na1 or DHis (ImBz1), and Z denotes HN-C₂H₅, or Gly-NH₂, or a salt thereof.

2. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the ratio of the low molecular weight fraction of molecular weight of lactic acid-glycolic acid polymer of 3,000 or smaller is 9% or lower.
3. The sustained-release composition according to claim 2, wherein the ratio of the low molecular weight fraction of molecular weight of lactic acid-glycolic acid polymer of 3,000 or smaller is 3% to 9%.
4. The sustained-release composition according to claim 1, wherein said polymer has a molar ratio of lactic acid to glycolic acid of from 70:30 to 80:20.
5. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the peptide is represented by the formula:



or acetate thereof.

6. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the peptide or a salt thereof is contained at 5% (w/w) to 24% (w/w) in the sustained-release composition.
7. The sustained-release composition according to claim 1, which is for injection.
8. The sustained-release composition according to claim 1, which releases the peptide or a salt thereof over at least two weeks.
9. The sustained-release composition according to claim 1, which does not contain a drug retaining substance.
10. The sustained-release composition according to claim 1, which does not contain gelatin.
11. A process for producing the sustained-release composition according to claim 1, which comprises removing a solvent from a mixture containing the peptide or a salt thereof and the lactic acid-glycolic acid polymer according to claim 1, or a salt thereof, said polymer being produced by a method according to claim 1.
12. The process according to claim 11, which comprises mixing and dispersing the peptide or a salt thereof in an organic solvent solution containing the lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof, and removing the organic solvent.
13. The process according to claim 12, wherein the peptide or a salt thereof is used as an aqueous solution thereof.
14. A pharmaceutical comprising the sustained-release composition according to claim 1.

283

15. The pharmaceutical according to claim 14, which is an agent for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty, and dysmenorrhea, or a contraceptive.
16. The pharmaceutical according to claim 14, which is an agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer.
17. Use of the sustained-release composition according to claim 1 for the manufacture of a pharmaceutical for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive.
18. Use of the sustained-release composition according to claim 1 for the manufacture of a pharmaceutical for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer.
19. A process for producing the lactic acid-glycolic acid polymer of claim 1, or a salt thereof, according to the method of claim 1.
20. The process for producing a polymer according to claim 19, wherein the organic solvent is hydrophilic.
21. The process for producing a polymer according to claim 20, wherein the hydrophilic organic solvent is acetone.
22. The process for producing a polymer according to claim 19, wherein the ratio of water relative to 100 of the organic solvent is 40 (ratio by volume).
23. The lactic acid-glycolic acid polymer of claim 1, or a salt thereof, which is produced by the process according to claim 19.
24. Use of the lactic acid-glycolic acid polymer or salt thereof according to claim 23 for producing the sustained-release composition according to claim 1 which does not include gelatin.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung, die ein Milchsäure-Glycolsäure-Polymer mit einem Verhältnis von Gewichtsmittel des Molekulargewichts zu Zahlenmittel des Molekulargewichts von 1,40 bis 1,90 oder ein Salz davon enthält, wobei das Polymer ein Gewichtsmittel des Molekulargewichts von 8000 bis 15 000 hat und ein Stoffmengenverhältnis von Milchsäure zu Glycolsäure von 100:0 bis 40:60 hat, wobei das Polymer oder sein Salz nach einem Verfahren hergestellt ist, das das Zugabe von Wasser zu einem organischen Lösungsmittel, das ein Milchsäure-Glycolsäure-Polymer mit einem Gewichtsmittel des Molekulargewichts von 5000 bis 15 000 in einem Verhältnis von 10 bis 45 (Volumenverhältnis) relativ zu 100 des organischen Lösungsmittels enthält, umfasst, und die Zusammensetzung außerdem eine physiologisch aktive Substanz umfasst, bei der es sich um ein Peptid, das durch die Formel



dargestellt wird, wobei Y für DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal oder DHis(ImBzl) steht und Z für HN-C₂H₅ oder Gly-NH₂ steht, oder ein Salz davon handelt.

2. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, wobei der Anteil der niedermolekularen Fraktion des Molekulargewichts des Milchsäure-Glycolsäure-Polymers von 3000 oder darunter 9% oder weniger beträgt.
3. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 2, wobei der Anteil der niedermolekularen Fraktion des Molekulargewichts des Milchsäure-Glycolsäure-Polymers von 3000 oder darunter 3% bis 9% beträgt.
4. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, wobei das Polymer ein Stoffmengenverhältnis von Milchsäure zu Glycolsäure von 70:30 bis 80:20 hat.
5. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, wobei das Peptid durch die Formel

284
2845-Oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅

oder ein Acetat davon dargestellt wird.

6. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, wobei das Peptid oder sein Salz in einem Anteil von 5 Gew.-% bis 24 Gew.-% in der Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung enthalten ist.
7. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, das zur Injektion vorgesehen ist.
8. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, das das Peptid oder sein Salz über wenigstens zwei Wochen hinweg freisetzt.
9. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, das keine wirkstoffrückhaltende Substanz enthält.
10. Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, das keine Gelatine enthält.
11. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, umfassend das Entfernen eines Lösungsmittels aus einem Gemisch, das das Peptid oder sein Salz und das Milchsäure-Glycolsäure-Polymer gemäß Anspruch 1 oder sein Salz enthält, wobei das Polymer nach einem Verfahren gemäß Anspruch 1 hergestellt ist.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, umfassend das Mischen und Dispergieren des Peptids oder seines Salzes in einer Lösung in einem organischen Lösungsmittel, die das Milchsäure-Glycolsäure-Polymer oder sein Salz enthält, und das Entfernen des organischen Lösungsmittels.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, wobei das Peptid oder sein Salz als wässrige Lösung desselben verwendet wird.
14. Arzneimittel, das die Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1 umfasst.
15. Arzneimittel gemäß Anspruch 14, bei dem es sich um ein Mittel zur Prävention oder Behandlung von Prostatakrebs, Prostatomegalie, Endometriose, Hysteromyom, Metrofibrom, Pubertas praecox und Dysmenorrhoe oder ein Kontrazeptivum handelt.
16. Arzneimittel gemäß Anspruch 14, bei dem es sich um ein Mittel zur Prävention eines Rezidivs von Brustkrebs nach einer Operation von prämenopausalem Brustkrebs handelt.
17. Verwendung der Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von Prostatakrebs, Prostatomegalie, Endometriose, Hysteromyom, Metrofibrom, Pubertas praecox und Dysmenorrhoe oder eines Kontrazeptivums.
18. Verwendung der Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention eines Rezidivs von Brustkrebs nach einer Operation von prämenopausalem Brustkrebs.
19. Verfahren zur Herstellung des Milchsäure-Glycolsäure-Polymers gemäß Anspruch 1 oder seines Salzes nach dem Verfahren von Anspruch 1.
20. Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß Anspruch 19, wobei das organische Lösungsmittel hydrophil ist.
21. Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß Anspruch 20, wobei es sich bei dem hydrophilen organischen Lösungsmittel um Aceton handelt.
22. Verfahren zur Herstellung eines Polymers gemäß Anspruch 19, wobei das Verhältnis von Wasser relativ zu 100 des organischen Lösungsmittels 40 beträgt (Volumenverhältnis).
23. Milchsäure-Glycolsäure-Polymer gemäß Anspruch 1 oder ein Salz davon, das nach dem Verfahren gemäß Anspruch

19 hergestellt ist.

24. Verwendung des Milchsäure-Glykolsäure-Polymers oder seines Salzes gemäß Anspruch 23 zur Herstellung der Zusammensetzung mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung gemäß Anspruch 1, die keine Gelatine umfasst.

Revendications

1. Composition à libération prolongée contenant un polymère d'acide lactique-acide glycolique ayant un rapport de la masse moléculaire moyenne en poids sur la masse moléculaire moyenne en nombre de 1,40 à 1,90, ou un sel de celui-ci, dans laquelle le polymère a une masse moléculaire moyenne en poids de 8 000 à 15 000, et a un rapport molaire de l'acide lactique sur l'acide glycolique de 100/0 à 40/60, le polymère ou un sel de celui-ci est produit par un procédé qui comprend l'ajout d'eau à un solvant organique contenant un polymère d'acide lactique-acide glycolique ayant une masse moléculaire moyenne en poids de 5 000 à 15 000 à un rapport de 10 sur 45 (rapport en volume) par rapport à 100 du solvant organique, et la composition comprend également une substance physiologiquement active qui est un peptide représenté par la formule :



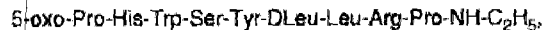
dans laquelle Y représente DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal ou DHis(lmBzl), et Z représente $\text{HN-C}_2\text{H}_5$ ou Gly-NH_2 , ou un sel de celui-ci.

2. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, dans laquelle le rapport de la fraction de faible masse moléculaire de la masse moléculaire du polymère d'acide lactique-acide glycolique de 3 000 ou moins est de 9 % ou moins.

3. Composition à libération prolongée selon la revendication 2, dans laquelle le rapport de la fraction de faible masse moléculaire de la masse moléculaire du polymère d'acide lactique-acide glycolique de 3 000 ou moins est de 3 % à 9 %.

4. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, dans laquelle ledit polymère a un rapport molaire de l'acide lactique sur l'acide glycolique de 70/30 à 80/20.

5. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, dans laquelle le peptide est représenté par la formule :



ou un acétate de celui-ci.

6. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, dans laquelle le peptide ou un sel de celui-ci est contenu à hauteur de 5 % (pds/pds) à 24 % (pds/pds) dans la composition à libération prolongée.

7. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, qui est destinée à l'injection.

8. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, qui libère le peptide ou un sel de celui-ci durant au moins deux semaines.

9. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, qui ne contient pas de substance de rétention de médicament.

10. Composition à libération prolongée selon la revendication 1, qui ne contient pas de gélatine.

11. Procédé de production de la composition à libération prolongée selon la revendication 1, qui comprend l'élimination d'un solvant d'un mélange contenant le peptide ou un sel de celui-ci et le polymère d'acide lactique-acide glycolique selon la revendication 1, ou un sel de celui-ci, ledit polymère étant produit par un procédé selon la revendication 1.

12. Procédé selon la revendication 11, qui comprend le mélange et la dispersion du peptide ou d'un sel de celui-ci dans une solution de solvant organique contenant le polymère d'acide lactique-acide glycolique ou un sel de celui-ci, et

l'élimination du solvant organique.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel le peptide ou un sel de celui-ci est utilisé sous la forme d'une solution aqueuse de celui-ci.
14. Produit pharmaceutique comprenant la composition à libération prolongée selon la revendication 1.
15. Produit pharmaceutique selon la revendication 14, qui est un agent pour la prévention ou le traitement du cancer de la prostate, de la prostatomégalie, de l'endométriase, de l'hystéromyome, d'un métrofibrome, de la puberté précoce, et de la dysménorrhée, ou un contraceptif.
16. Produit pharmaceutique selon la revendication 14, qui est un agent pour la prévention de la récurrence du cancer du sein après l'opération du cancer du sein préménopausique.
17. Utilisation de la composition à libération prolongée selon la revendication 1 pour la fabrication d'un produit pharmaceutique pour prévenir ou traiter le cancer de la prostate, la prostatomégalie, l'endométriase, l'hystéromyome, un métrofibrome, la puberté précoce et la dysménorrhée, ou d'un contraceptif.
18. Utilisation de la composition à libération prolongée selon la revendication 1 pour la fabrication d'un produit pharmaceutique destiné à prévenir la récurrence du cancer du sein après l'opération du cancer du sein préménopausique.
19. Procédé de production du polymère d'acide lactique-acide glycolique selon la revendication 1, ou un sel de celui-ci, conformément au procédé selon la revendication 1.
20. Procédé de production d'un polymère selon la revendication 19, dans lequel le solvant organique est hydrophile.
21. Procédé de production d'un polymère selon la revendication 20, dans lequel le solvant organique hydrophile est l'acétone.
22. Procédé de production d'un polymère selon la revendication 19, dans lequel le rapport d'eau par rapport à 100 du solvant organique est de 40 (rapport en volume).
23. Polymère d'acide lactique-acide glycolique selon la revendication 1, ou un sel de celui-ci, qui est produit par le procédé selon la revendication 19.
24. Utilisation du polymère d'acide lactique-acide glycolique ou d'un sel de celui-ci selon la revendication 23 pour la production de la composition à libération prolongée selon la revendication 1 qui ne comprend pas de gélatine.

287
287

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- JP 60100516 A [0002]
- JP 62201816 A [0003]
- JP 62054760 A [0004]
- JP 61028521 A [0005] [0030]
- JP 6192068 A [0006]
- JP 4218528 A [0007]
- EP 1048301 A [0007]
- JP 3503165 A [0014]
- JP 3101695 A [0014]
- JP 7097334 A [0014]
- JP 8259460 A [0014]

Non-patent literature cited in the description

- *European Journal of Biochemistry*, 1984, vol. 138, 9-37 [0018]
- *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials*, Marcel Dekker, Inc, 1995, vol. 2 [0030]



288
288



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 324 156**
⑫ Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

⑬ **TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA** T3
⑭ Número de solicitud europea: 02738837.0
⑮ Fecha de presentación: 28.06.2002
⑯ Número de publicación de la solicitud: 1399133
⑰ Fecha de publicación de la solicitud: 24.03.2004

⑱ **Título:** Composición de liberación sostenida que comprende copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y procedimiento para su producción.

⑲ Prioridad: 29.06.2001 JP 2001-199482 06.11.2001 JP 2001-340980	⑳ Titulares: Takeda Pharmaceutical Company Limited 1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka, JP
㉑ Fecha de publicación de la mención BOP: 31.07.2009	㉒ Inventores: Yamamoto, K.; Yamada, A. y Hata, Yoshio
㉓ Fecha de la publicación del folio de la patente: 31.07.2009	㉔ Agente: Elizaburu Márquez, Alberto

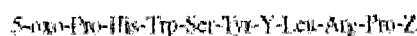
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 93.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de Licencias: Oficina Española de Patentes y Marcas, 1ª de la Castellana, 35-28014 Madrid

ES 2 324 156 T3

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de 1,40 a 1,90, o una sal suya, en la que el polímero tiene un peso molecular medio ponderado de 8.000 a 15.000, y tiene una relación molar de ácido láctico respecto al ácido glicólico de 100:0 a 40:60, el polímero o la sal suya se produce mediante un método que comprende añadir agua a un disolvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 15.000 en una relación de 10 a 45 (relación en volumen) respecto a 100 del disolvente orgánico, y la composición comprende también una sustancia fisiológicamente activa que es un péptido representado por la fórmula:



en la que Y significa DLeu, DAla, DTrp, DSer(Bu), D2NaI, DHis(ImBz1), y Z significa HN-C₂H₅ o Gly-NH₂ o una sal suya.

2. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la relación de la fracción de bajo peso molecular del peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 3.000 o menos, es del 9% o menos.

3. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 2, en la que la relación de la fracción de bajo peso molecular del peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 3.000 o menos, es del 3% al 9%.

4. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el polímero tiene una relación molar de ácido láctico respecto a ácido glicólico de 70:30 a 80:20.

5. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, en la que el péptido está representado por la fórmula



o su acetato.

6. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el péptido, o una sal suya, está contenido del 5% (peso/peso) al 24% (peso/peso) en la composición de liberación sostenida.

7. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que es para inyección.

8. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que libera el péptido o una sal suya, durante al menos dos semanas.

9. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que no contiene una sustancia que retenga el fármaco.

10. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que no contiene gelatina.

11. Un procedimiento para producir la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende separar un disolvente de una mezcla que contiene el péptido o una sal suya, y el polímero de ácido láctico-ácido glicólico según la reivindicación 1, o una sal suya, estando producido dicho polímero mediante un método según la reivindicación 1.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, que comprende mezclar y dispersar el péptido, o una suya, en una solución de disolvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, y separar el disolvente orgánico.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el péptido o una sal suya, se usa como una solución acuosa suya.

14. Un producto farmacéutico que comprende la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1.

15. El producto farmacéutico según la reivindicación 14, que es un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histerionoma, metrotfibroma, pubertad precoz, y dismenorrea, o un anticonceptivo.

16. El producto farmacéutico según la reivindicación 14, que es un agente para prevenir la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico.

290
290

17. El uso de la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1 para la fabricación de un producto farmacéutico para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, mieloblastoma, pubertad precoz, y dismenorrea, o de un anticonceptivo.

18. El uso de la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1 para la fabricación de un producto farmacéutico para prevenir la recurrencia del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico.

19. Un procedimiento para producir un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, según el método de la reivindicación 1.

20. El procedimiento para producir un polímero según la reivindicación 19, en el que el disolvente orgánico es hidrófilo.

21. El procedimiento para producir un polímero según la reivindicación 20, en el que el disolvente orgánico hidrófilo es acetona.

22. El procedimiento para producir un polímero según la reivindicación 19, en el que la relación de agua respecto a 100 del disolvente orgánico es 40 (relación en volumen).

23. El polímero de ácido láctico-ácido glicólico de la reivindicación 1, o una sal suya, que se produce mediante el procedimiento según la reivindicación 19.

24. El uso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, según la reivindicación 23, para producir la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1 que no incluye gelatina.



US006756472B1

27
291

(12) **United States Patent**
Hata et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,756,472 B1**
(45) **Date of Patent:** **Jun. 29, 2004**

- (54) **PROCESS FOR PRODUCING POLYMER**
- (75) **Inventors:** **Yoshio Hata, Ibaraki (JP); Yasutaka Igari, Kobe (JP)**
- (73) **Assignee:** **Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka (JP)**
- (*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.
- (21) **Appl. No.:** **09/857,943**
- (22) **PCT Filed:** **Dec. 14, 1999**
- (86) **PCT No.:** **PCT/JP99/07013**
- § 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Jun. 12, 2001**
- (87) **PCT Pub. No.:** **WO00/35990**
- PCT Pub. Date:** **Jun. 22, 2000**
- (30) **Foreign Application Priority Data**
- Dec. 15, 1998 (JP) 10-356497
- (51) **Int. Cl.⁷** **C08G 63/08**
- (52) **U.S. Cl.** **528/354; 528/359; 525/411; 525/413; 525/415**
- (58) **Field of Search** **528/354, 359, 528/271, 272, 365; 525/411, 413, 415**

- (56) **References Cited**
- FOREIGN PATENT DOCUMENTS**
- EP 0 601 799 6/1994
EP 668073 A2 8/1995

- EP 0 668 073 8/1995
EP 0 839 525 5/1998
JP 1 048 301 A1 11/2000
EP 1 197 208 4/2002
WO 95/03356 2/1995
WO 99/36099 7/1999

OTHER PUBLICATIONS

Database—Chemical Abstracts, Akira Saikawa et al., Sustained Release Compositions, "Process for Producing the Same and Utilization Thereof", Database Accession No. 131:106841, XP00222246 *abstract*.
Verified English Translation of Japanese Application No. 6412/98 filed on Jan. 16, 1998.
Verified English Translation of priority document No. 356497/1998 filed Dec. 15, 1998.

Primary Examiner—P. Hampton Hightower
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Wendroth, Lind & Ponack, L.L.P.

(57) **ABSTRACT**

A process for producing a biodegradable polymer having free carboxyl at the ω -end characterized by polymerizing a cyclic ester compound in the presence of a hydroxymono-carboxylic acid derivative having protected carboxyl or a hydroxydicarboxylic acid derivative having protected carboxyl, and then deprotecting the thus obtained polymer having protected carboxyl at the ω -end. Use of the above process makes it easy to control the molecular weight of the target biodegradable polymer and the content of free carboxyl therein, thereby enabling the efficient production of a polymer having a high purity and being contaminated with little catalyst remaining therein.

10 Claims, No Drawings