

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-111730

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO **COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y PROCESO PARA PRODUCIRLA**

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K9/00**

71 SOLICITANTE **TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD**

DOMICILIO **o Osaka, Japón**

74 APODERADO **EMILIO FERRERO**
Código 1092

22 BOGOTÁ, D C **22-12-03**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 111730 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 03111730 00000000

Folios: 164

licación

Fecha (VNO): 2003-12-22 17:18:36

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 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, Dosomachi 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 38 11 Fax:: 217 82 11 E-mail: clientes@camyp.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1-Kazumichi YAMAMOTO 341-11-1109, Shimizu-cho, Kawaramachi-dori Nijo-agaru, Nakagyo-ku, Kyoto-shi, 604-0903 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, Kayabe-gun, 041-1404 Hokkaido, Japón	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No.: <u>PCT/JP02/06528</u> Publicación Internacional No.: <u>WO 03/002091 A2</u> Fecha: <u>28 de Junio de 2002</u> Fecha: <u>9 de Enero de 2003</u>		
6 Título (54) COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y PROCES PARA PRODUCIRLA		
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K 9/00</u>		

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		JP	29 de Junio de 2001	2001-199462
		JP	6 de Noviembre de 2001	2001-340980

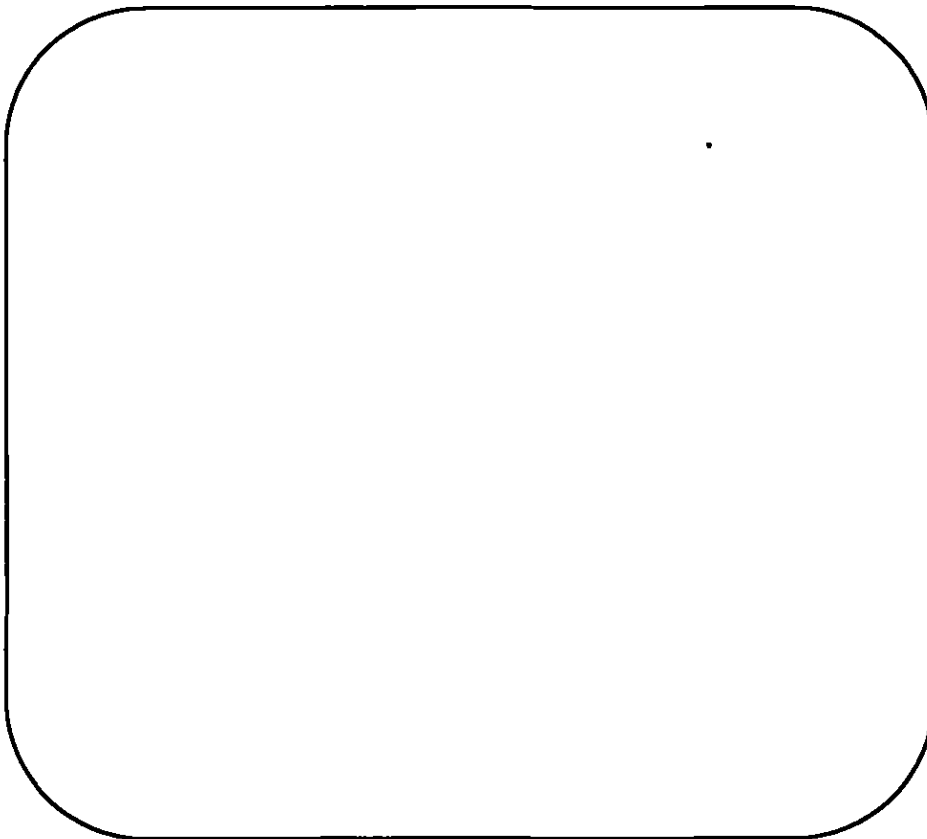
9 Comprobante de pago No.: 03-91.164 Fecha: 16 de Diciembre de 2003

10 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.oo.
- ☐ 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

del
-MRE/lms

17634
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

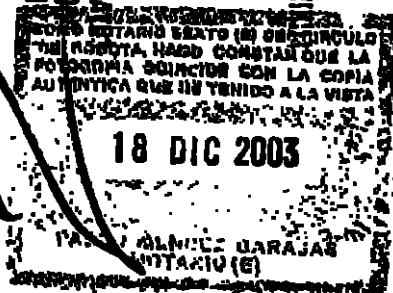


Juan Pablo Campos
Encargado de
las Funciones Consulares

Número: 8
Derechos: US\$ 07.
(Ciento siete dólares)

PAGO IMPUESTO DE TIMBRE

TRADUCCION No: 19.07/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Cuya firma aparece en el
documento de la pena
las funciones indicadas
2003
Campos

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 JUL 21 19:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Cuya firma aparece en el
documento de la pena
las funciones indicadas
07 JUL 20 14:23:35
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO BERTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA COMA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 DIC 2003
JOSE MARIA BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION
del texto en español
al texto en inglés
por el Sr. J. M. Barajas
Notario (E)

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO 515

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, COLOMBIA

TELÉFONO 23555

FAX 23555

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

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, dealtir, 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 or 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, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, 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, administrative contentious, 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

Prima

Takeda Chemical Industries, Ltd.

TRADUCCION No. PL/07/9

MARIA ELVIRA MARTÍNEZ

Traductora e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Res. No. 2879 Min. Justicia

© CAVELIER ABOGADOS

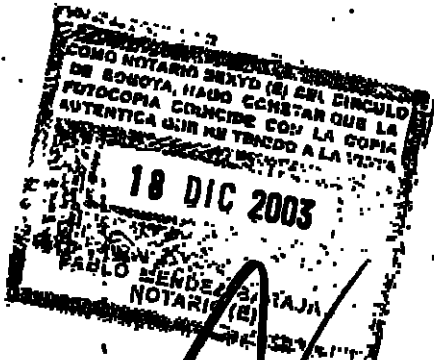
WPPODERE-179 (MINUTA N° 121,125)

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.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成11年第 188 号

嘱託人 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嘱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、嘱託人 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



RECEIVED

CONFORME A LO DISPUESTO EN EL ARTÍCULO
18 DEL DECRETO 1771 DE 1994, SE
DECLARA VÁLIDA LA COPIA QUE SE
PRESENTA, HABIENDO VERIFICADO QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA COPIA
AUTÉNTICA QUE SE TENIÓ A LA VISTA.
18 DIC 2003
PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

REGISTER NUMBER 108 /1999 (H11)

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.

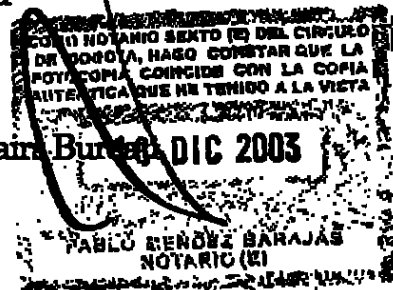
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan

TRADUCCION No. 1107/99
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2579 Min. Justicia

Iwao Ogawa
Iwao Ogawa

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau





COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCUITO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA COPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 DIC 2003

PAULO MENDEZ BAKAJAS
NOTARIO (E)

[Handwritten signature]

[Faint, illegible text or stamp in the lower right corner]



第 1124 号



証 明

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

TRADUCCION No. P.07199
MARIA ELVIRA MARTELO
Interprete Oficial
Legales - España - Legales
Res. No. 2879 Min. Justicia

Official

Ministry of Foreign Affairs
(Consular and Migration Policy Division)

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

NOTARIO CERTO (A) EL CIRCULO
DE SUSELI NAGO GUERIN DE LA
FOTOCOPIA SOMOS CON LA ESCRITA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A VISTA

18 DIC 2003

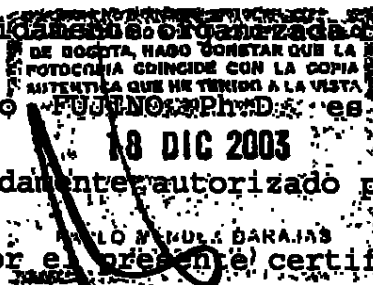
9

TRADUCCIÓN FICIAL 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 Ph.D. 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.



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.

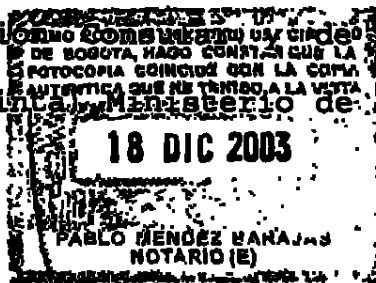
(Documento en caracteres japoneses identificado con el número 1124, en el que al final se encuentran las siguientes legalizaciones en inglés:)

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, Ministerio de Relaciones Exteriores (División de Asuntos Políticos de Migración). (Sello redondo en tinta azul del 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 CHEMCIAL 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
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

Maria Elvira Martelo
 164688
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SERTO (E) DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON LA COPIA
 AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
 18 DIC 2003
 PABLO MENDEZ UARAJAS
 NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA(S) DE

[Firma manuscrita]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 27 JUL 1999



18 DIC 2003

PABLO SINDY BAKAJAS

NOTARIO (E)

[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002091 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00 (74) Agents: AOYAMA, Tamotsu et al.; AOYAMA & PARTNERS, DMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0001 (JP).
- (21) International Application Number: PCT/JP02/06526
- (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, ~~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.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
2001-199462 29 June 2001 (29.06.2001) JP
2001-340980 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). HATA, Yoshio/[JP/JP]; 531-161, Azabonbetsu, Shikabe-cho, Kayabe-gun, Hokkaido 041-1404 (JP).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (CH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, 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: SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(57) Abstract: Present invention is to provide a sustained-release composition which contains a physiologically active substance in high content even when gelatin is not included, and suppresses its initial excessive release and, thus, can achieve a stable release rate over about one month. A sustained-release composition containing a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio or weight average molecular weight and number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof, and a physiologically active substance.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP02/0652613

②

65
74

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) 21 October 2002 (21.10.02)	
Applicant's or agent's file reference 663246	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP02/06526	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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
29 June 2001 (29.06.01)	2001-199462	JP	23 Augu 2002 (23.08.02)
06 Nove 2001 (06.11.01)	2001-340980	JP	23 Augu 2002 (23.08.02)

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

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005201682

PCT

受付

15.1.27

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

AOYAMA, Tamotau
AOYAMA & PARTNERS
IMP Building
3-7, Shiroimi 1-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0001
JAPONDate of mailing(day/month/year)
09 January 2003 (09.01.03)Applicant's or agent's file reference
663246

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/JP02/006526International 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, EC, 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 03/002091.

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

Form PCT/IB/308 (April 2002)

外国方式

DESCRIPTION

SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION AND PROCESS FOR PRODUCING THE
SAME

5 Technical Field

The present invention relates to a sustained-release preparation of a physiologically active substance and a process for producing the same.

10 Background Art

In JP-A 60-100516, a sustained-release microcapsule of a water-soluble drug, which comprises a particle of an average diameter of 2 to 200 μ m containing a water-soluble drug dispersed in a matrix comprising a lactic acid-
15 glycolic acid copolymer having weight average molecular weight of about 5000 to 200000 and comprising about 100 to 50% by weight of lactic acid and about 0 to 50% by weight of glycolic acid, and which is prepared by a method of drying in water is disclosed.

20 In JP-A 62-201816, a sustained-release microcapsule characterized in that the viscosity of a W/O type emulsion upon preparation of a W/O/W type emulsion is adjusted to about 150 to 10000 cp, and a process for preparing the same are disclosed.

25 In JP-A 62-54760, there are disclosed a biodegradable

polyoxycarboxylic ester which is a copolymer or a polymer having the content of water-soluble oxycarboxylic acid of less than 0.01 mole/100g in terms of a monobasic acid and having a weight average molecular weight of about 2000 to 50000, and an injection sustained-release microcapsule containing the polymer.

In JP-A 61-28521, there are disclosed a lactic acid-glycolic acid copolymer which has weight average molecular weight of about 5000 to 30000, does not contain a catalyst, has the dispersibility (by a gel permeation chromatography method) of about 1.5 to 2 and comprises about 50 to 95% by weight of lactic acid and 50 to 5% by weight of glycolic acid, and a pharmaceutical containing the polymer as a base.

In JP-A 6-192068, there is disclosed a process for preparing a sustained-release microcapsule, which comprises heating a microcapsule at a temperature higher than the glass transition temperature of a polymer, at which respective particles of the microcapsule do not adhere to each other.

In JP-A 4-218528, there is disclosed a method for purifying biodegradable aliphatic polyester, which comprises dissolving a biodegradable aliphatic polyester containing a low-molecular weight polymer having a molecular weight of 1,000 or smaller in an organic solvent, adding water thereto to precipitate a polymeric substance,

and removing low-molecular weight polymer having molecular weight of 1,000, and there is described that water is added at 50 to 150(ratio by volume) relative to 100 of the organic solvent.

5

Objects of the Invention

The present invention is to provide a sustained-release preparation which does not contain gelatin and contains a physiologically active substance in a large
10 amount, and which can achieve a stable release rate over about one month by suppressing any initial excessive release of physiologically active substance.

Summary of the Invention

15 In order to solve the aforementioned problem, the present inventors studied intensively and, as a result, found a sustained-release preparation which contains a physiologically active substance in a large amount without containing gelatin and which can suppress any initial
20 excessive release of physiologically active substance to achieve a stable release rate over about one month, by preparing a polymer having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of PLGA as a base about 1.90 or lower, or by using a lactic acid-
25 glycolic acid polymer having weight average molecular

weight of about 11,600 to about 140,000 or a salt thereof, which resulted in completion of the present invention.

That is, the present invention provides:

- 5 (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 about 1.90 or lower, or a salt thereof, and a physiologically active substance,
- 10 (2) the sustained-release composition described in the (1), wherein the physiologically active substance is a physiologically active peptide,
- (3) the sustained-release composition described in the (2), wherein the physiologically active substance is an LH-RH derivative,
- 15 (4) the sustained-release composition described in the (1), wherein weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 3,000 to about 100,000,
- (5) the sustained-release composition described in the (4), wherein weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 8,000 to about 15,000,
- 20 (6) the sustained-release composition described in the (1), wherein the ratio of the low molecular weight fraction of molecular weight of lactic acid-glycolic acid polymer of about 3,000 or smaller is about 9% or lower,
- 25 (7) the sustained-release composition described in the (6),

wherein the ratio of the low molecular weight fraction of molecular weight of lactic acid-glycolic acid polymer of about 3,000 or smaller is about 3% to about 9%,

(8) the sustained-release composition described in the (1),

wherein said polymer has a molar ratio of lactic acid to glycolic acid of from 100:0 to 40:60,

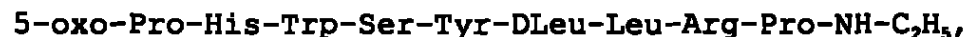
(9) the sustained-release composition described in the (1), wherein said polymer has a molar ratio of lactic acid to glycolic acid of from 70:30 to 80:20,

(10) the sustained-release composition described in the (3), wherein the LH-RH derivative is a peptide represented by the formula:



wherein Y denotes DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal or DHis(ImBzl), and Z denotes $\text{HN-C}_2\text{H}_5$ or Gly-NH_2 , or a salt thereof,

(11) the sustained -release composition described in the (3), wherein the LH-RH derivative is a peptide represented by the formula:



or acetate thereof,

(12) the sustained-release composition described in the (3), wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is contained at about 5%(w/w) to about 24%(w/w) in the sustained-release composition,

(13) the sustained-release composition described in the (1),
wherein the physiologically active substance or a salt
thereof is slightly water-soluble or water-soluble,

(14) the sustained-release composition described in the (1),
5 which is for injection,

(15) the sustained-release composition described in the (1),
which releases a physiologically active substance or a salt
thereof over at least two weeks,

(16) the sustained-release composition described in the (1),
10 which does not contain a drug retaining substance,

(17) the sustained-release composition described in the (1),
which does not contain gelatin,

(18) a process for producing the sustained-release
composition as defined in the (1), which comprises removing
15 a solvent from a mixed solution containing a
physiologically active substance or a salt thereof and a
lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight
average molecular weight to number average molecular weight
of about 1.90 or lower, or a salt thereof,

20 (19) the process described in the (18), which comprises
mixing and dispersing a physiologically active substance or
a salt thereof in a solution, in an organic solvent,
containing a lactic acid-glycolic acid polymer having a
ratio of weight average molecular weight to number average
25 molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof,

and removing the organic solvent,

(20) the process described in the (19), wherein the physiologically active substance or a salt thereof is used as an aqueous solution containing the physiologically active substance or a salt thereof,

(21) a pharmaceutical comprising the sustained-release composition as defined in the (1),

(22) an agent for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty, dysmenorrhea and breast cancer, or a contraceptive, which comprises the sustained-release composition as defined in the (3),

(23) an agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, which comprises the sustained-release composition as defined in the (3),

(24) a method for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive, which comprises administering to a mammal an effective dose of the sustained-release composition as defined in the (3),

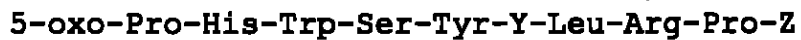
(25) a method for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, which comprises administering to a mammal an effective dose of the sustained-release composition as defined in the (3),

- (26) a process for producing a lactic acid-glycolic acid polymer having a weight average molecular weight of about 8,000 to about 15,000 and having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof, which comprises adding water to an organic solvent containing a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 5,000 to about 15,000 at a ratio of less than about 5 to 50 (ratio by volume) relative to 100 of the organic solvent,
- (27) the process for producing a polymer described in the (26), wherein the organic solvent is hydrophilic,
- (28) the process for producing a polymer described in the (27), wherein the hydrophilic organic solvent is acetone,
- (29) the process for producing a polymer described in the (26), wherein the ratio of water relative to 100 of the organic solvent is about 10 to about 45 (ratio by volume),
- (30) the process for producing a polymer described in the (26), wherein the ratio of water relative to 100 of the organic solvent is about 40 (ratio by volume),
- (31) a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 8,000 to about 15,000 and having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof,

(32) use of lactic acid-glycolic acid polymer or salt thereof described in the (31) for producing the sustained-release composition which does not include gelatin,

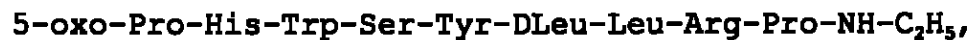
(33) a microsphere containing a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 11,600 to about 14,000 or a salt thereof, and a LH-RH derivative or a salt thereof, and not containing gelatin,

(34) the microsphere described in the (33), wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is a peptide represented by the formula:



wherein Y denotes DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal or DHis(ImBzl), and Z denotes HH, C₂H₅ or Gly-NH₂, or a salt thereof,

(35) the microsphere described in the (33), wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is a peptide represented by the formula:



or acetate thereof,

(36) the microsphere described in the (33), wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is contained at about 5%(w/w) to about 24%(w/w),

(37) the microsphere described in the (33), which is a microcapsule,

(38) the microsphere described in the (33), wherein the LH-

RH derivative or a salt thereof is released during at least more than 2 weeks,

(39) an agent for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive, which comprises the microsphere described in the (33),

(40) an agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, which comprises the microsphere described in the (33),

(41) a method for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive, which comprises administering to a mammal an effective dose of the microsphere described in the (33),

(42) 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 microsphere described in the (33).

Detailed Description of the Invention

The physiologically active substance used in the present invention is not particularly limited as long as it is pharmaceutically useful, and a non-peptide compound or peptide compound. Examples of a suitable non-peptide compound include an agonist, an antagonist, and a compound

having the enzyme inhibiting activity. In addition, as the peptide compound, for example, a physiologically active peptide is preferable. Physiologically active peptides having a molecular weight of about 3000 to about 40,000, preferably about 4000 to about 30,000, more preferably about 5000 to about 200,000 are suitable.

Examples of the physiologically active peptide include luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH), insulin, somatostatin, somatotropin, growth hormone-releasing hormone (GH-RH), prolactin, erythropoietin, adrenal cortical 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, kyotrophin, tuftsin, thymopoietin, thymosin, thymotimurin, thymus humoran factor, blood thymus factor, tumor necrosis factor, colony-inducing factor, motilin, dynorphin, bombesin, neurotensin, cerulein, bradykinin, atrial natriuretic excretion-increasing factor, nerve growth factor, cell growth stimulator, neurotrophic factor, peptides having the endothelin antagonistic activity and derivatives, fragments thereof and derivatives of the fragments.

The physiologically active substance used in the present invention may be itself or maybe a pharmacologically salt thereof.

When the physiologically active substance has a basic group such as an amino group, examples of such salts include salts with inorganic acids (also referred to as inorganic free acid) (for example, carbonic acid, bicarbonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, boric acid and the like), and organic acids (also referred to as organic free acid) (for example, succinic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid and the like), when the physiologically active substance has an acidic group such as a carboxyl group and the like, examples of such the salt include salts with inorganic base (also referred to as inorganic free base) (for example, alkali metal such as sodium, potassium and the like, alkaline earth metal such as calcium, magnesium and the like), and organic bases (also referred to as organic free base) (for example, organic amines such as triethylamine and the like, basic amino acids such as arginine and the like). In addition, the physiologically active peptide may form a metal complex compound (for example, copper complex, zinc complex and the like).

Preferable examples of the physiologically active peptide include LH-RH derivatives or salts thereof which

are effective for 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 disease such as

5 prostatomegaly, endometriosis, hystero myoma, precocious puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome, multilocular ovary syndrome and the like, contraception (or, when the rebound activity after cease of administration is utilized, infertility), prevention of recurrence of breast
10 cancer after the operation for premenopausal breast cancer. Further, examples include LH-RH derivatives or salts thereof effective for benign or malignant tumors which are sex hormone independent but LH-RH sensitive.

Specific examples of the LH-RH derivatives or salts
15 thereof include peptides described in Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives (The parthenon Publishing Group Ltd.) published in 1996, JP-A 3-503165, JP-A 3-101695, JP-A 7-97334 and JP-A 8-259460.

Examples of the LH-RH derivatives include LH-RH
20 agonists and LH-RH antagonists. As the LH-RH antagonists, for example, a physiologically active peptide represented by the general formula [I]:

X-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH₂
[wherein X denotes N(4H₂-furoyl)Gly or NAc, A denotes a
25 residue selected from NHeTyr, Tyr, Aph(Atz), and

NMeAph(Atz), B denotes a residue selected from DLys(Nic), DCit, DLis(AzaglyNic), DLis(AzaglyFur) DhArg(Et₂), DAph(Atz) and DhCi, and C denotes Lys(Nisp), Arg or hArg(Et₂),

5 and a salt thereof are used.

As the LH-RH agonist, for example, a physiologically active peptide represented by the general formula [II]:

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

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

or a salt thereof is used. In particular, a peptide wherein Y is DLeu and Z is NH-C₂H₅ (that is, Peptide A represented by 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-
15 NH-C₂H₅; Leuprorelin) or a salt thereof (for example, acetate) is suitable.

These peptides can be prepared by the methods described in the aforementioned publications or patent publications or similar methods.

20 Abbreviations used in the present specification have the following meanings:

Abbreviation	Name
N(4H ₂ -furoyl)Gly:	N-tetrahydrofuroylglycine residue
NAc	N-acetyl group
N2Nal	D-3-(2-naphthyl)alanine residue
D4ClPhe	D-3-(4-chloro)phenylalanine residue
D3Pal	D-3-(3-pyridyl)alanine residue
NMeTyr	N-methyltyrosine residue
Aph (Atz)	N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]phenylalanine residue
NMeAph (Atz)	N-methyl-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]phenylalanine residue
DLys (Nic)	D-(e-N-nicotinoyl)lysine residue
Dcit	D-citrulline residue
DLys (AzaglyNic)	D-(azaglycylnicotinoyl)lysine residue
DLys (AzaglyFur)	D-(azaglycylfuranyl)lysine residue
DhArg (Et ₂)	D-(N,N'-diethyl)homoarginine residue
DAph (Atz)	D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]phenylalanine residue
DhCi	D-homocitrulline residue
Lys (Nisp)	(e-N-isopropyl)lysine residue
hArg (Et ₂)	(N,N'-diethyl)homoarginine residue

Regarding other acids, abbreviation is expressed based on abbreviations according to IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (European Journal of Biochemistry, Vol.138, pp9-37 (1984)) or the conventional abbreviations in the art. In addition, when an amino acid can have an optical isomer, it denotes L-amino acid unless indicated otherwise.

As a lactic acid-glycolic acid polymer used in the present invention, a lactic acid-glycolic acid polymer

having a ratio of weight average molecular weight of the lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of the lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.90 or lower is preferably used.

5 A lactic acid-glycolic acid copolymer may be a salt. Examples of the salt include salts with inorganic bases (for example, alkali metal such as sodium, potassium and the like, and alkaline earth metal such as calcium, magnesium and the like) or organic bases (for example,
10 organic amines such as triethylamine and the like, and basic amino acids such as arginine and the like), salts with transition metals (for example, zinc, iron, copper and the like), and complex salts.

 A constitutional molar ratio of the lactic acid-glycolic acid polymer is preferably about 100/0 to about
15 40/60, more preferably about 70/30 to about 80/20.

 A optical isomer ratio of lactic acid which is one of minimum repeating units of the "lactic acid-glycolic acid polymer" is preferably in a range of D-isomer/L-isomer
20 (mole/mole%) of about 75/25 to about 25/75. In particular, the D-isomer/L-isomer (mole/mole%) in a range of about 60/40 to about 30/70 is frequently used.

 A weight average molecular weight of the "lactic acid-glycolic acid polymer" is usually about 3,000 to
25 about 100,000, preferably about 3,000 to about 50,000,

particularly preferably about 8,000 to about 15,000.

A ratio of a low molecular weight fraction, having molecular weight of about 3,000 or smaller, of the "lactic acid-glycolic acid polymer" is preferably about 9% or
5 lower, more preferably about 3% to 9% or lower.

In addition, a lactic acid-glycolic acid polymer in the present invention has a ratio of weight average molecular weight of the lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of the lactic acid-
10 glycolic acid polymer of about 1.90 or lower, preferably about 1.40 to about 1.90, more preferably about 1.45 to about 1.80.

Further, preferable examples include:

- (1) a lactic acid-glycolic acid polymer having a weight
15 average molecular weight of about 3,000 to 100,000 and having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid- glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.90 or lower,
- 20 (2) a lactic acid-glycolic acid polymer having a weight average molecular weight of about 3,000 to 50,000 and having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of
25 about 1.90 or lower,

(3) a lactic acid-glycolic acid polymer having a weight average molecular weight of about 8,000 to 15,000 and having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.90 or lower,

(4) a sustained-release composition described in the (1) to (3), wherein a ratio of a low molecular weight fraction, having molecular weight of about 3,000 or smaller, of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 9% or lower, and (5) a sustained-release composition described in the (1) to (3), wherein a ratio of a low molecular weight fraction, having molecular weight of about 3,000 or smaller, of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 3% to about 9%.

More preferable examples include:

(6) a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 3,000 to 100,000 and having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.40 to about 1.90,

(7) a lactic acid-glycolic acid polymer having a weight average molecular weight of about 3,000 to 50,000 and having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average

molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.40 to about 1.90,

(8) a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 8,000 to 15,000 and

5 having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.40 to about 1.90,

(9) a sustained-release composition described in the (6) to

10 (8), wherein a ratio of a low molecular weight fraction, having molecular weight of about 3,000 or smaller, of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 9% or lower, and

(10) a sustained-release composition described in the (6) to (8), wherein a ratio of a low molecular weight fraction,

15 having molecular weight of about 3,000 or smaller, of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 3% to about 9%.

Most preferable examples include:

(11) a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 3,000 to 100,000 and

20 having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.45 to about 1.80,

(12) a lactic acid-glycolic acid polymer having weight

25 average molecular weight of about 3,000 to 50,000 and

having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of about 1.45 to about 1.80,

5 (13) a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 3,000 to 15,000 and having a ratio of weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer to number average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer of
10 about 1.45 to about 1.80,

(14) a sustained-release composition described in the (11) to (13), wherein a ratio of a low molecular weight fraction, having molecular weight of about 3,000 or smaller, of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 9% or lower, and

15 (15) a sustained-release composition described in the (11) to (13), wherein a ratio of a low molecular weight fraction, having molecular weight of about 3,000 or smaller, of a lactic acid-glycolic acid polymer is about 3% to about 9%.

Furthermore, a lactic acid-glycolic acid polymer
20 having weight average molecular weight of about 11,600 to about 14,000 or a salt thereof may be used.

Weight average molecular weight and number average molecular weight in the present specification refer to molecular weight in terms of polystyrene measured by gel
25 permeation chromatography (GPC) using as a standard

substance ten kinds of monodisperse polystyrene having (GPC1) weight average molecular weight of 397000, 189000, 98900, 37200, 17100, 9490, 5870, 2500, 1050 and 495.

Further, the amount of a low molecular weight fraction of the polymer having a molecular weight of about 3,000 or smaller denotes the amount of a fraction having a molecular weight of about 3,000 or smaller within a weight average molecular weight distribution pattern obtained in the aforementioned GPC measurement. More specifically, the amount of the area under the curve of a part corresponding to a molecular weight of about 3,000 or smaller relative to the area under the curve of the calculated weight average molecular weight distribution pattern is calculated. Measurement is performed by using a series of high speed GPC apparatus (manufactured by Toso, HLC-8120GPC, a detection method is by differential refractive index), TSKguardcolumn Super H-L(4.6mmi.d.x35mm), TSKgel SuperH4000(6mmi.d.x150mm)x2, and TSKgel SuperH2000(6mmi,d,x150mm) (All columns are manufactured by Toso) and THF as a mobile phase at a flow rate of 0.6ml/min.

When the reaction between a lactic acid-glycolic acid polymer and a physiologically active substance is an ionic interaction, the main interaction is between the physiologically active substance and terminal carboxylic acid of a lactic acid-glycolic acid polymer. When the low

molecular weight fraction is contained in a large amount, a physiologically active substance readily interacts with a lactic acid-glycolic acid polymer of a low molecular weight having high reactivity. In a sustained-release injection agent, a physiologically active substance involved in leakage upon preparation and initial release is mainly a physiologically active substance interacted with this lactic acid-glycolic acid polymer of a low molecular weight fraction. In order to increase the content of the physiologically active substance and suppress the amount of its initial release, it is necessary that a ratio of this lactic acid-glycolic acid polymer of a low molecular weight fraction is reduced below a certain level, and the ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight is reduced below a certain level. For this reason, for example, in order to obtain a lactic acid-glycolic acid polymer for an one month-type sustained release preparation, a lactic acid-glycolic acid polymer is preferable, such a lactic acid-glycolic acid is preferable that the aforementioned weight average molecular weight is about 8,000 to about 15,000, a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight is about 1.90 or lower, preferably about 1.40 to about 1.90, more preferably about 1.45 to about 1.80, and the amount of a low molecular weight fraction having a weight average molecular weight of

3,000 or smaller is about 9% or lower, preferably about 3% to about 9%.

The "lactic acid-glycolic acid polymer" can be prepared by dehydration polycondensation without a catalyst from lactic acid and glycolic acid (JP-A 61-28521) or ring-opening polymerization from lactide and a cyclic diester compound such as glycolide and the like (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc, 1995).

A lactic acid-glycolic acid polymer obtained by dehydration polycondensation without a catalyst from lactic acid and glycolic acid generally has a large amount of low molecular weight fraction, and has a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 2 or higher. The weight average molecular weight of a lactic acid-glycolic acid copolymer used in the present specification is about 5,000 to about 15,000. The amount of the low molecular weight fraction having a molecular weight of about 3,000 or smaller can vary depending on weight average molecular weight and, when weight average molecular weight is about 10,000, the amount of low molecular weight fraction having molecular weight of about 3,000 or smaller is about 10% or higher.

The resulting lactic acid-glycolic acid polymer can be purified by using an organic solvent to obtain an end

38
38

polymer.

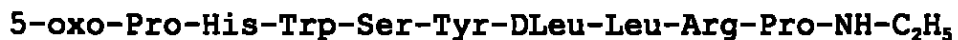
Examples of an organic solvent used in the present invention include preferably a hydrophilic or a readily water-soluble organic solvent such as, for example, acetone, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide and dimethyl sulfoxide and, inter alia, acetone is preferably used.

The amount of water and organic solvent used in the present invention to be added is not particularly limited. However, when the amount of water is too large, reduction of the low molecular weight fraction is insufficient and, thus, it is difficult to obtain an end polymer. On the other hand, when the amount of water is too small, the polymer becomes difficult to precipitate and, therefore, recovery is deteriorated and only a polymer having a higher molecular weight than the desired molecular weight is recovered. Usually, the amount of water relative to 100 of an organic solvent is about 5 to 50, preferably about 10 to about 45, more preferably about 24 to about 40, particularly preferably about 40. For example, 10g of a lactic acid-glycolic acid polymer is dissolved in 100mL of acetone which is an organic solvent, 40mL of purified water is gradually added thereto while stirring by a suitable method, to precipitate an end polymer, which can be dried by a suitable method. When an end polymer can not be obtained by a single dissolution and precipitation step,

39
39

this procedure may be repeated.

In the sustained-release preparation of the present invention, a base is preferably a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof, or a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 11,600 to about 14,000 or a salt thereof. A constitutional molar ratio of lactic acid and glycolic acid is preferably 100/0 to 40/60. A physiologically active substance is preferably a LH-RH derivative and particularly preferably a LH-RH derivative is the peptide represented by the formula:



or acetate thereof. The content of a LH-RH derivative or a salt thereof is preferably about 5%(w/w) to about 24%(w/w). Further, preferable is such a sustained-release preparation that does not contain gelatin and releases a physiologically active substance or a salt thereof over at least two weeks.

A method of preparing a microcapsule

The thus obtained lactic acid-glycolic acid polymer can be used as a base for preparing a sustained-release preparation. A method of preparing a sustained-release composition, for example, a microcapsule containing a

physiologically active substance or a salt thereof, and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof of the present invention is exemplified.

(I) A method of drying in water

5 (i) O/W method

In the present method, first, a solution of a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof in an organic solvent is prepared. It is preferable that an organic solvent used for preparing a sustained-release preparation
10 of the present invention has a boiling point of 120°C or lower.

As the organic solvent, for example, halogenated hydrocarbon (for example, dichloromethane, chloroform, dichloroethane, trichloroethane, carbon tetrachloride and
15 the like), ethers (for example, ethyl ether, isopropyl ether and the like), fatty acid ester (for example, ethyl acetate, butyl acetate and the like), aromatic hydrocarbon (for example, benzene, toluene, xylene and the like), alcohols (for example, ethanol, methanol and the like), and
20 acetonitrile are used, and a solvent of the mixture of them is used. As an organic solvent for a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof, inter alia, dichloromethane is preferable.

The concentration of lactic acid-glycolic acid polymer
25 in solution in an organic solvent can vary depending on the

molecular weight of a lactic acid-glycolic acid polymer and the type of organic solvent. For example, when dichloromethane is used as an organic solvent, the concentration is selected generally from about 0.5 to about 70% by weight, more preferably about 1 to about 60% by weight, particularly preferably about 2 to about 50% by weight.

A physiologically active substance or a salt thereof is added to, and dissolved or dispersed in the thus obtained solution of a lactic acid-glycolic acid polymer in an organic solvent. Then, the resulting solution in an organic solvent containing a composition comprising a physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof is added to an aqueous phase to form an O (oily phase)/W (aqueous phase) emulsion, a solvent in an oily phase is volatilized or diffused in an aqueous phase to prepare a microcapsule. Upon this, a volume of an aqueous phase is selected generally from about 1 to about 10,000-fold, more preferably about 5 to 50,000-fold, particularly preferably about 10 to 2,000-fold an oily phase volume.

An emulsifier may be added to an aqueous phase besides the aforementioned components. Any emulsifier may be used as long as it can generally form a stable O/W emulsion.

Specifically, for example, anionic surfactants (sodium

oleate, sodium stearate, sodium laurylsulfate and the like),
nonionic surfactants (polyoxyethylene sorbitan fatty acid
esters (Tween 80, Tween 60, manufactured by Atlas Powder),
polyoxyethylene castor oil derivative (HCO-60, HCO-50,
5 manufactured by Nikko Chemical), polyvinyl pyrrolidone,
polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose, lecithin,
gelatin and hyaluronic acid are used. These may be used
alone or in combination of some of them. The concentration
upon use is preferably in a range of about 0.0001 to 10% by
10 weight, more preferably in a range of about 0.001 to 5% by
weight.

An osmotic pressure regulating agent may be added to
an aqueous phase besides the aforementioned components.
Any osmotic pressure regulating agent may be used as long
15 as it produces osmotic pressure when formulated into an
aqueous solution.

Examples of the osmotic pressure regulating agent
include polyhydric alcohols, monohydric alcohols,
monosaccharides, disaccharides, oligosaccharide and amino
20 acids or derivatives thereof.

As the polyhydric alcohols, for example, trihydric
alcohols such as glycerin and the like, pentahydric
alcohols such as arabitol, xylitol, adonitol and the like,
and hexahydric alcohols such as mannitol, sorbitol,
25 dulcitol and the like are used. Inter alia, hexahydric

43
43

alcohols are preferable, in particular, mannitol is suitable.

Examples of the monohydric alcohols include methanol, ethanol and isopropyl alcohol and, inter alia, ethanol is preferable.

As the 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, among them, hexoses are preferable.

As the oligosaccharides, for example, trisaccharides such as maltotriose, raffinose and the like, and tetrasaccharides such as stachyose and the like are used and, among them, trisaccharides are preferable.

As the derivatives of monosaccharides, disaccharides and oligosaccharide, for example, glucosamine, galactosamine, glucuronic acid and galacturonic acid are used.

As the amino acids, any L-amino acids can be used and examples thereof include glycine, leucine and arginine. Among them, L-arginine is preferable.

These osmotic regulating agents may be used alone or in combination.

These osmotic regulating agents are used at the concentration such that osmotic pressure of an external

aqueous phase is about 1/50 to about 5-fold, preferably about 1/25 to about 3-fold osmotic pressure of a physiological saline solution. When mannitol is used as an osmotic pressure regulating agent, its concentration is preferably 0.5% to 1.5%.

As a method of removing organic solvent, the method known per se or a similar method is used. Examples of the method include a method of evaporating an organic solvent at a normal pressure or by reducing pressure to reduced pressure gradually while stirring with a propeller type stirrer, a magnetic stirrer or an ultrasound generating apparatus, a method of evaporating an organic solvent while the vacuum degree is regulated using a rotary evaporator, and a method of gradually removing an organic solvent using a dialysis membrane.

The thus obtained microcapsule is centrifuged or filtered to recover a free physiologically active substance or a salt thereof, a drug retaining substance and an emulsifier which are attached to the surface of a microcapsule, are washed with distilled water several times, and dispersed again in distilled water, which is lyophilized.

Since a microcapsule of the present invention uses as a base a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight average molecular weight to number average

45
45

molecular weight of 1.90 or lower, or a salt thereof, or a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 11,600 to about 14,000 or a salt thereof, the microcapsule can contain a drug in high
5 content and, thus, it is not necessary that the microcapsule contains a drug retaining substance such as gelatin and a thickening agent.

These polymers can be used preferably for manufacturing a sustained-release composition which
10 releases a drug over at least two weeks.

During the preparation step, an aggregation-preventing agent may be added in order to prevent aggregation of particles. As the aggregation-preventing agent, for example, a water soluble polysaccharide such as mannitol,
15 lactose, glucose and starches (for example, corn starch and the like), an amino acid such as glycine, and a protein such as fibrin and collagen are used. Among them, mannitol is suitable.

After lyophilization, if necessary, water and an
20 organic solvent in the microcapsule may be removed by warming within conditions under which microcapsules are not fused. Preferably, warming is performed at a temperature around or slightly higher than an intermediate glass transition temperature of a microcapsule obtained by a
25 differential scanning calorimeter under the conditions of a

temperature increasing rate of 10 to 20°C per min. More preferably, warming is performed at a temperature around the intermediate glass transition temperature of a microcapsule or in the temperature range from the intermediate glass transition temperature of a microcapsule to a temperature higher by about 30°C than the intermediate glass transition temperature thereof. Preferably, warming is performed in the range of a temperature from around the intermediate glass transition temperature of a microcapsule to higher by 10°C than the intermediate glass transition temperature thereof, more preferably in the range of a temperature from around the intermediate glass transition temperature to higher by 5°C than the intermediate glass transition temperature.

Warming time can vary depending on the amount of microcapsule and is generally about 12 hours to 168 hours, preferably about 24 hours to 120 hours, particularly preferably about 48 hours to 96 hours after the temperature of the microcapsule itself reaches a prescribed temperature.

The warming method is not particularly limited as long as the aggregation of microcapsules is uniformly warmed by the method.

As a method of warming and drying, for example, a method of warming and drying in a thermostatic chamber, a fluidizing chamber, a moving chamber or a kiln, and a

47
47

method of warming and drying with a microwave are used.
Among them, a method of warming and drying in a
thermostatic chamber is preferable.

5 (ii) W/O/W method

First, a solution of a lactic acid-glycolic acid
polymer or a salt thereof in an organic solvent is prepared,
and the thus obtained organic solvent solution is referred
to as an oily phase. The method of preparation is the same
10 as that described in section (I)(i) above. The
concentration of lactic acid-glycolic acid polymer in an
organic solvent can vary depending on the molecular weight
of lactic acid-glycolic acid polymer and type of organic
solvent and, for example, when dichloromethane is used as
15 an organic solvent, the concentration is selected from
generally about 0.5 to about 70% by weight, more preferably
about 1 to about 60% by weight, particularly preferably
about 2 to about 50% by weight.

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

The concentration of physiologically active substance
or a salt thereof to be added is generally 0.001mg/ml to
25 10g/ml, more preferably 0.1 mg/ml to 5g/ml, more preferably

48
48

10 mg/ml to 3g/ml.

When the above-described physiologically active substance has a basic group such as amino group, salts of physiologically active substance include a salt with
5 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
10 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 physiologically active substance include a salt with inorganic base (also referred to as inorganic free base) (for example, alkali
15 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
20 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 a solubilizing agent and a stabilizing agent, known ones may be used. In order to dissolve or disperse a
25 physiologically active substance or an additive, heating,

49
49

shaking and stirring may be performed to such an extent that the activity is not lost, and thus obtained aqueous solution is referred to as an inner aqueous phase.

5 The thus obtained inner aqueous phase and oily phase are emulsified by known methods such as a homogenization and ultrasound to form a W/O emulsion.

10 The volume of 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 the volume of the inner aqueous phase.

The range of the viscosity of the resulting W/O emulsion 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.

15 Then the resulting W/O emulsion comprising a physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof is added to an aqueous phase to form a W (inner aqueous phase)/O (oily phase)/W (external aqueous phase), a solvent
20 in an oily phase is volatilized or diffused into an external aqueous phase to prepare a microcapsule. Upon this, a volume of an external aqueous phase is selected from generally about 1-fold to about 10,000-fold, more preferably about 5-fold to about 50,000-fold, particularly
25 preferably about 10-fold to about 2,000-fold a volume of an

oily phase.

An emulsifier and an osmotic pressure regulating agent which may be added to the aqueous phase besides the aforementioned components, and the methods of preparation
5 thereafter are the same as those described in section (I) (i) above.

(II) Phase separating method

When a microcapsule is prepared by the present method,
10 a coacervating agent is gradually added to an organic solvent solution containing a physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof described in a method of drying in water in the (I) while stirring, to precipitate and
15 solidify a microcapsule. The volume of the coacervating agent may be from about 0.01 to 1,000-fold, preferably about 0.05 to 500-fold, particularly preferably about 0.1 to 200-fold of the volume of the oily phase.

The coacervating agent is not particularly limited as
20 long as it is a polymer series, mineral oil series or plant oil series compound which is compatible with an organic solvent, and does not dissolve the complex of the physiologically active substance or a salt thereof and the lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof.
25 Specifically, for example, silicone oil, sesame oil,

soybean oil, corn oil, cottonseed oil, coconut oil, linseed oil, mineral oil, n-hexane or n-heptane may be used. These may be used by mixing 2 or more of them.

5 The thus obtained microcapsule is recovered, washed repeatedly with heptane or the like to remove the coacervating agent from the composition comprising a physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof, which is then dried under reduced pressure. Alternatively,
10 washing is performed in the same manner as that described as a method of drying in water in section (I)(i) above, which is lyophilized and further warmed and dried.

(III) Spraying drying method

15 When a microcapsule is prepared by the present method, an organic solvent solution containing a physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof described in a method of drying in water in section (I) is sprayed in a
20 drying chamber of a spray dryer using a nozzle, and an organic solvent in finely-divided droplets is volatilized in an extremely short time to prepare a microcapsule. Examples of the nozzle include to fluid nozzle type, pressure nozzle type, rotation disc type. Thereafter, if
25 necessary, the microcapsule may be washed, lyophilized and

further warmed and dried by the same method as that described in a method of drying in water in section (I).

As a dosage form other than the aforementioned microcapsule, an organic solvent solution containing a physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer or a salt thereof described in a method of drying in water in a method of preparing a microcapsule (I) is dried by evaporating an organic solvent and water while the degree of vacuum is regulated using, for example, a rotary evaporator, which may be ground with a jet mill to obtain a fine powder (also referred to as microparticle).

Further, the ground fine powder may be washed by the same method as that described in a method of drying in water in a method of preparing a microcapsule (I), lyophilized and further warmed and dried.

The thus obtained microcapsule or fine powder can achieve release of a drug corresponding to a decreasing rate of a lactic acid-glycolic acid polymer used.

The sustained-release composition of the present invention may be any form such as a microsphere, a microcapsule or a fine powder (microparticle), and a microcapsule is suitable.

The sustained-release composition of the present invention may be used as it is or the composition as a raw

material may be formulated into a variety of dosage forms, and may be administered as an injectable agent or an implantable agent for intravenous, subcutaneous and intra-organ administration, as a transmucosal agent, an oral agent (for example, capsule (for example, hard capsule, soft capsule and the like)), solid preparations such as a granule, a powder and the like, or liquid agent such as a syrup agent, an emulsion, a suspension and the like for nasal, rectal or uterine administration.

10 For example, for formulating the sustained-release composition of the present invention into an injectable agent, it is formulated into an aqueous suspension together with a dispersant (for example, surfactants such as Tween 80, HCO-60 and the like, and polysaccharides such as sodium
15 hyaluronate, carboxymethylcellulose, sodium arginate and the like), a preservative (for example, methylparaben and propylparaben), an isotonic (sodium chloride, mannitol, sorbitol, glucose and proline), or it is dispersed into an oily suspension together with a plant oil such as sesame
20 oil or corn oil to obtain a sustained-release injection agent which can be actually used.

 The particle diameter of a sustained-release composition of the present invention may be, when used as a suspension injection agent, in such a range that satisfies
25 a dispersion degree and the needle penetrating property.

54
54

For example, an average particle diameter is a range of about 0.1 to 300 μ m, preferably about 0.5 to 150 μ m, more preferably about 1 to 100 μ m.

5 In order to formulate a sustained-release composition of the present invention into an aseptic preparation, methods include, but are not limited to a method of performing all steps aseptically in preparation, a method of sterilizing with gamma-ray, a method of adding an antiseptic and the like.

10 Since a sustained-release composition of the present invention of low toxicity, it can be used as a safe medicine for a mammal (for example, human being, cow, pig, dog, cat, mouse, rat, rabbit and the like), the dose of sustained-release composition of the present invention can
15 vary depending on the type and content of the physiologically active substance, the dosage form, duration time of release of physiologically active substance, target disease and subject animal and effective amount of a physiologically active substance. A single
20 dosage of physiologically active substance can be preferably selected appropriately from a range of about 0.01mg to 10mg/kg weight, more preferably about 0.05mg to 5mg/kg weight per adult, for example, when used in a sustained-release preparation for a six months preparation.

25 A single dose of a sustained-release composition can

55
55

be preferably selected appropriately from about 0.05mg to 50mg/kg weight, more preferably about 0.1mg to 30mg/kg weight per adult.

Administration time can be appropriately selected depending on the type and content of a physiologically active substance as a basis, dosage form, duration time of release of a physiologically active substance, target disease and a subject animal, such as once every few weeks, once per month, once every few months (for example, three months, four months, six months etc) and the like.

A sustained-release composition of the present invention can be used as an agent for preventing or treating a variety of diseases depending on the type of physiologically active substance contained therein and, for example, when a physiologically active substance is an LH-RH derivative, it can be used for preventing or treating 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, hysteromyoma, precocious puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome, multilocular ovary syndrome and the like, as an agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, as an agent for preventing

56
56

or treating Alzheimer's disease or autoimmune diseases, and
as a contraceptive (or, an agent for preventing or treating
infertility, when the rebound activity after cease of
administration is utilized). Further, it can also be used
5 as an agent for preventing or treating benign or malignant
tumors which are known to be sex hormone independent but
sensitive to LH-RH.

Therefore, hormone dependent diseases, in particular,
sex hormone dependent cancers (for example, prostate cancer,
10 uterine cancer, breast cancer, pituitary gland tumor and
the like), sex hormone dependent diseases such as
prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, precocious
puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome,
multilocular ovary syndrome and the like can be prevented
15 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.

20

[Examples]

The present invention will be explained more
specifically by way of Examples, Comparative Examples and
Experimental Examples but the present invention is not
25 limited by them.

54
57

Example A1

10g of a lactic acid-glycolic acid copolymer, having a weight average molecular weight of 9700 and a number average molecular weight of 5030, synthesized by dehydration polycondensation of lactic acid and glycolic acid is dissolved in 100mL of acetone, and 40mL of purified water is added dropwise while stirring, to precipitate a polymer. The solution other than the precipitated glutinous starch syrup-like polymer is removed by decantation, and the resulting polymer is dried under vacuum. The polymer after drying has a yield of 8.37g, a weight average molecular weight of 10500, and a number average molecular weight of 6700.

Example A2

4.87g of the polymer obtained in Example A1 is dissolved in 8.03g of dichloromethane into an oily phase. The oily phase is mixed into an aqueous phase in which 0.597g of acetate of Peptide A is dissolved in 0.6mL of purified water, which is primarily-emulsified at 25000rpm using a Polytron to obtain a W/O emulsion. This W/O emulsion is added to 1000mL of an 0.1% aqueous polyvinyl alcohol solution at 15°C, which is converted into a W/O/W emulsion at 7000rpm using a homomixer. The microcapsule is solidified by desolvation with a propeller stirrer over

three hours, then microcapsules which have passed through a 200 mesh sieve are recovered, and lyophilized after 0.48g of mannitol has been added. After lyophilization, the yield of the resulting microcapsule is 3.92g and the content of Peptide A is 10.18%.

Comparative Example A1

A microcapsule obtained using a lactic acid-glycolic acid copolymer of Example A1 according to the same manner as that of Example A2 has a yield of 3.97g, and a content of Peptide A of 9.50%.

Experimental Example A1

Microcapsules obtained in Example A2 and Comparative Example A1 were dispersed in 0.3ml of a dispersing medium (distilled water in which 0.25mg of carboxymethylcellulose, 0.5mg of Polysorbate 80 and 25mg of mannitol are dissolved) at an amount of 2.25mg in terms of Peptide A, which were administered to a male SD rat, 7 weeks old, in the back subcutaneously with a 22G injection needle, respectively. A prescribed time after administration, rats were slaughtered, microcapsules remaining in the administration site was removed, and Peptide A remaining in it was quantitated, which was divided by each initial content to obtain a remaining rate as shown in Table 1. Further,

54
59

Mw/Mn of polymers used in Example A2 and Comparative Example A1 are described in Table.

[Table 1]

	Comparative Example A1	Example A2
Mw/Mn	1.93	1.57
1day	84.64%	91.17%
2week	32.2%	54.31%
4week	2.54%	10.28%

It is apparent from Table 1, that when a polymer used in Example A2 and having Mw/Mn of 1.90 or lower rendered by acetone treatment is used to prepare a microcapsule, the initial release amount of Peptide A from the microcapsule is suppressed, and sustained release over a long term of four weeks is ensured.

Example A3

185.7g of a lactic acid-glycolic acid copolymer having a weight average molecular weight of 10600 and a number average molecular weight of 6600 was dissolved in 300.1g of dichloromethane, and the temperature was adjusted to 29.5°C. 330.2g was weighed from this organic solvent solution, then mixed with an aqueous solution which had been obtained by dissolving 15.62g of acetate of Peptide A in 15.31g of distilled water which had been warmed to 54.3°C, and stirred for 1 minute to obtain a crude emulsion, which was

next emulsified under the conditions of 10,000rpm for two minutes using a homogenizer to form a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was cooled to 17.8°C, poured into 25 liters of a 0.1% (w/w) aqueous polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nihongoseikagaku) solution which had been adjusted to 17.9°C in advance, for 1 minute and 16 seconds, and stirred at 7,005rpm using HOMOMIC LINE FLOW (manufactured by Tokushukika) to obtain a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was stirred for 3 hours to volatilize dichloromethane or diffuse dichloromethane into an external aqueous phase, an oily phase was solidified, filtered through a sieve having 75 μ m opening, and a microcapsule was settled continuously at 2,000rpm using a centrifuge (H-600S, manufactured by Kokusanenshinki) and collected. The collected microcapsule was dispersed again in a small amount of distilled water, filtered through a sieve having 90 μ m opening, which was dissolved by addition of 17.2g of mannitol and lyophilized to obtain a powder. The microcapsule had a recovery rate of 76.4% and a content of Peptide A in the microcapsule of 8.79%.

Experimental Example A2

About 26mg of a microcapsule described in Example A3 was dispersed in 0.3ml of a dispersing medium (distilled water in which 0.15mg of carboxymethylcellulose, 0.3mg of

Polysorbate 80 and 15mg of mannitol are dissolved), which was administered to a male SD rat, 7 weeks old, in the back subcutaneously with a 22G injection needle. A prescribed time after administration, the rat was slaughtered, microcapsule remaining in the administration site was removed, Peptide A in it was quantitated, which was divided by each initial content to obtain a remaining rate as shown in Table 2.

[Table 2]

Time	1day	1week	1week	1week	1week	1week
Remaining rate	90.29%	68.06%	36.63%	12.75%	4.48%	1.12%

As apparent from Table 2, even when preparation was scaled up, although the microcapsule described in Example A3 contains a physiologically active substance at a high content, the remaining rate of a physiologically active substance one day after administration is as remarkably high as 90%. Therefore, when an Mw/Mn ratio of a polymer is a low value as about 1.6, the effect of considerably suppressing initial excessive release of a physiologically active substance is exerted. In addition, this microcapsule achieves release of the physiologically active substance at a constant rate over a long period of time.

Example B1

197.7g of a lactic acid-glycolic acid copolymer having

a weight average molecular weight of 12600 and a number average molecular weight of 6400 was dissolved in 320.1g of dichloromethane, press-filtered using a 0.2 μ m filter (EMFLOW, DFA4201FRP), and the temperature was adjusted to about 30.0°C. 330.1g was weighed, mixed with an aqueous solution which had been obtained by dissolving 15.68g of acetate of Peptide A in 15.31g of distilled water and had been warmed to 56.0°C, stirred for 1 minute to obtain a crude emulsion, which was then emulsified under the condition of 10,000rpm for two minutes to obtain a W/O emulsion. Then, this W/O emulsion was cooled to 18.2°C, poured into 25 liters of a 0.1% (w/w) polyvinyl alcohol (EG-40, manufactured by Nihongoseikagaku) which had been adjusted to 18.4°C in advance, for 1 minute and 46 seconds, stirred at 7,007rpm using HOMOMIC LINE FLOW (manufactured by Tokushukika) to obtain a W/O/W emulsion. This W/O/W emulsion was stirred for 3 hours to volatilize dichloromethane or diffuse it into an external aqueous phase, then the oily phase was solidified, filtered using a seive having 75 μ m opening, and microcapsule was continuously settled at 2,000rpm using a centrifuge (H-600S, manufactured by Kokusanenshinki) and collected. The collected microcapsule was dispersed again in a small amount of distilled water, filtered using a seive having 90 μ m opening, then dissolved by addition of 17.2g of

63
63

mannitol and lyophilized to obtain a powder. The microcapsule had a recovery rate of 73.47% and a content of Peptide A in a microcapsule of 8.43%.

5 Experimental Example B1

About 26.7mg of the microcapsule described in Example B1 was dispersed in 0.3 mg of dispersing medium (distilled water in which 0.15mg of carboxymethylcellulose, 0.3mg of Polysorbate 80, and 15mg of mannitol were dissolved), and
10 administered to a male SD rat, 7 weeks old, in the back subcutaneously with a 22G injection needle. A prescribed time after administration, the rat was slaughtered, and microcapsule remaining at the administration site, and Peptide A in it was quantitated, which was divided by each
15 initial content to obtain a remaining rate as shown in Table 3.

[Table 3]

Time	1day	1week	1week	1week	1week	1week
Remaining rate	82.43%	68.33%	47.07%	23.58%	9.05%	2.08%

As apparent from Table 3, microcapsule described in Example B1 could contain a physiologically active substance at a
20 high content even when gelatin was not included, and remarkably suppressed initial release of a physiologically active substance and, this microcapsule released a physiologically active substance over a long period of time.

89
64**Experimental Example B2**

About 44.6mg of a microcapsule described in Example B1 was dispersed in 1.0ml of a dispersing medium (distilled water in which 0.15mg of carboxymethylcellulose, 0.3mg of Polysorbate 80, and 15mg of mannitol were dissolved), which was administered to a beagle, weighing 7 to 12kg, in the back subcutaneously with a 23G injection needle. A prescribed time after administration, blood was taken from a forefoot vein, the concentrations of Peptide A and testosterone were quantitated, and the results are shown in Table 4.

[Table 4]

Time	1day	1week	2week	3week	4week	5week
Peptide A	2.21	0.398	0.525	0.433	0.603	0.358
Testosterone	2.79	0.57	0.35	0.35	0.30	0.39

As apparent from Table 4, a microcapsule described in Example B1 releases a physiologically active substance for a long period of time, and maintained the blood concentration of the physiologically active substance. In addition, the activity of the physiologically active substance released into blood was not lost and drug efficacy was retained.

Industrial Applicability

65
65

A sustained-release preparation of the present invention, having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of PLGA as a base of about 1.90 or lower, or using a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 11,600 to about 14,000 or a salt thereof as a base, contains a physiologically active substance in high content even when gelatin is not included, and suppresses initial excessive release of physiologically active substance and, thus, can achieve a stable release rate over about one month.

That is, the preparation according to this invention has such useful effects that the manufacturing process and cost can be reduced because there is no need for using a drug retaining substance such as gelatin and a thickening 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 about 1.90 or lower, or a salt thereof, and a physiologically active substance.

2. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the physiologically active substance is a physiologically active peptide.

3. The sustained-release composition according to claim 2, wherein the physiologically active substance is an LH-RH derivative.

4. The sustained-release composition according to claim 1, wherein weight average molecular weight of said lactic acid-glycolic acid polymer is about 3,000 to about 100,000.

5. The sustained-release composition according to claim 4, wherein weight average molecular weight of lactic acid-glycolic acid polymer is about 8,000 to about 15,000.

6. 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 about 3,000 or smaller is about 9% or lower.

7. The sustained-release composition according to claim 6, wherein the ratio of the low molecular weight

fraction of molecular weight of lactic acid-glycolic acid polymer of about 3,000 or smaller is about 3% to about 9%.

8. The sustained-release composition according to claim 1, wherein said polymer has a molar ratio of lactic acid to glycolic acid of from 100:0 to 40:60.

9. 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.

10. The sustained-release composition according to claim 3, wherein the LH-RH derivative is a peptide represented by the formula:

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

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

11. The sustained -release composition according to claim 3, wherein the LH-RH derivative is a peptide represented by the formula:

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

or acetate thereof.

12. The sustained-release composition according to claim 3, wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is contained at about 5%(w/w) to about 24%(w/w) in the sustained-release composition.

13. The sustained-release composition according to

~~68~~
68

claim 1, wherein the physiologically active substance or a salt thereof is slightly water-soluble or water-soluble.

14. The sustained-release composition according to claim 1, which is for injection.

5 15. The sustained-release composition according to claim 1, which releases a physiologically active substance or a salt thereof over at least two weeks.

16. The sustained-release composition according to claim 1, which does not contain a drug retaining substance.

10 17. The sustained-release composition according to claim 1, which does not contain gelatin.

18. A process for producing the sustained-release composition according to claim 1, which comprises removing a solvent from a mixed solution containing a
15 physiologically active substance or a salt thereof and a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof.

19. The process according to claim 18, which
20 comprises mixing and dispersing a physiologically active substance or a salt thereof in an organic solvent solution containing a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower or a salt thereof,
25 and removing the organic solvent.

20. The process according to claim 19, wherein the physiologically active substance or a salt thereof is used as an aqueous solution containing the physiologically active substance or a salt thereof.

5 21. A pharmaceutical comprising the sustained-release composition according to claim 1.

22. An agent for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty, and dysmenorrhea, or a
10 contraceptive, which comprises the sustained-release composition according to claim 3.

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

24. A method for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive, which comprises administering to a mammal an
20 effective dose of the sustained-release composition according to claim 3.

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

40
70

26. A process for producing a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 8,000 to about 15,000 and having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof, which comprises adding water to an organic solvent containing a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 5,000 to 15,000 at a ratio of less than about 5 to 50 (ratio by volume) relative to 100 of the organic solvent.

27. The process for producing a polymer according to claim 26, wherein the organic solvent is hydrophilic.

28. The process for producing a polymer according to claim 27, wherein the hydrophilic organic solvent is acetone.

29. The process for producing a polymer according to claim 26, wherein the ratio of water relative to 100 of the organic solvent is about 10 to about 45 (ratio by volume).

30. The process for producing a polymer according to claim 26, wherein the ratio of water relative to 100 of the organic solvent is about 40 (ratio by volume).

31. A lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 8,000 to about 15,000 and having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt

21
71

thereof.

32. Use of lactic acid-glycolic acid polymer or salt thereof according to claim 31 for producing the sustained-release composition which does not include gelatin.

5 33. A microsphere containing a lactic acid-glycolic acid polymer having weight average molecular weight of about 11,600 to about 14,000 or a salt thereof, and a LH-RH derivative or a salt thereof, and not containing gelatin.

10 34. The microsphere according to claim 33, wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is a peptide represented by the formula:

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

15 wherein Y denotes DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal or DHis(ImBzl), and Z denotes HH,C₂H₅ or Gly-NH₂, or a salt thereof.

35. The microsphere according to claim 33, wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is a peptide represented by the formula:

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

20 or acetate thereof.

36. The microsphere according to claim 33, wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is contained at about 5%(w/w) to about 24%(w/w).

25 37. The microsphere according to claim 33, which is a microcapsule.

72
72

38. The microsphere according to claim 33, wherein the LH-RH derivative or a salt thereof is released during at least more than 2 weeks.

5 39. An agent for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive, which comprises the microsphere according to claim 33.

10 40. An agent for preventing recurrence of breast cancer after the operation for premenopausal breast cancer, which comprises the microsphere according to claim 33.

15 41. A method for preventing or treating prostate cancer, prostatomegaly, endometriosis, hysteromyoma, metrofibroma, precocious puberty and dysmenorrhea, or a contraceptive, which comprises administering to a mammal an effective dose of the microsphere according to claim 33.

20 42. 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 microsphere according to claim 33.

ABSTRACT

Present invention is to provide a sustained-release composition which contains a physiologically active substance in high content even when gelatin is not included, and suppresses its initial excessive release and, thus, can achieve a stable release rate over about one month.

A sustained-release composition containing a lactic acid-glycolic acid polymer having a ratio of weight average molecular weight and number average molecular weight of about 1.90 or lower, or a salt thereof, and a physiologically active substance.

PATENT COOPERATION TREATY

7

65
74

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 07 August 2002 (07.08.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 663246	International application No. PCT/JP02/06526

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:

Masashi HONDA

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/301 (April 2002)

006028655

外国方式

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 07 August 2002 (07.08.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 663246	International application No. PCT/JP02/06526

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 18826, 18832 and 18834, 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 IA, 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 18 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 18-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 18 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 18-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 18-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 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 663246	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 02/06526	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 8 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:

**SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION COMPRISING LACTIC ACID-GLYCOLIC ACID COPOLYMER
AND PROCESS FOR 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 02/06526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K38/09 A61P5/06 A61P15/00 A61K9/50

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, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 35990 A (HATA YOSHIO ;IGARI YASUTAKA (JP); TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD () 22 June 2000 (2000-06-22) the whole document	1-42
X	EP 1 048 301 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 November 2000 (2000-11-02) page 6, line 30,31	1-42
X	EP 0 633 020 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 11 January 1995 (1995-01-11) claims; examples	1-42
	— — — — — — / —	



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 (see 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

29 November 2002

Date of mailing of the international search report

05/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 02/06526

77
79

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOSTANSKI J W ET AL: "Preparation, characterization, and in vitro evaluation of 1- and 4-month controlled release orntide PLA and PLGA microspheres." PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY. UNITED STATES 2000, vol. 5, no. 4, 2000, pages 585-596, XP009001300 ISSN: 1083-7450 abstract table 2	1-42
X	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 abstract page 1503, paragraph 1	1-42
P,X	TAKENAGA M ET AL: "A novel sustained-release formulation of insulin with dramatic reduction in initial rapid release" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 79, no. 1-3, 19 February 2002 (2002-02-19), pages 81-91, XP004340914 ISSN: 0168-3659 abstract; table 2	1-42
X	HIROAKI OKADA ET AL: "BIODEGRADABLE MICROSPHERES IN DRUG DELIVERY" CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS, XX, XX, vol. 12, no. 1, 1995, pages 1-99, XP000604141 ISSN: 0743-4863 page 20-40 page 46-74 -/-	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 02/06526

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OKADA H: "ONE- AND THREE-MONTH RELEASE INJECTABLE MICROSPHERES OF THE LH-RH SUPERAGONIST LEUPRORELIN ACETATE" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, AMSTERDAM, NL, vol. 28, 1997, pages 43-70, XP001040332 ISSN: 0169-409X abstract page 47, column 1, paragraph 2 figure 4 page 55, column 2, paragraph 4.2	1-42
X	NIWA T ET AL: "PREPARATIONS OF BIODEGRADABLE NANOSPHERES OF WATER-SOLUBLE AND INSOLUBLE DRUGS WITH D,L-LACTIDE/GLYCOLIDE COPOLYMER BY A NOVEL SPONTANEOUS EMULSIFICATION SOLVENT DIFFUSION METHOD, AND THE DRUG RELEASE BEHAVIOR" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 1 / 2, 27 May 1993 (1993-05-27), pages 89-98, XP000361370 ISSN: 0168-3659 abstract page 90, column 2, paragraph 2 table 2	1,4-9, 13-32
X	JEYANTHI R ET AL: "EFFECT OF PROCESSING PARAMETERS ON THE PROPERTIES OF PEPTIDE-CONTAINING PLGA MICROSPHERES" JOURNAL OF MICROENCAPSULATION, TAYLOR AND FRANCIS INC. LONDON, GB, vol. 14, no. 2, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 163-174, XP000643342 ISSN: 0265-2048 abstract; table 1	1,2,4-9, 13-32
X	MOHR D ET AL: "Gamma irradiation for terminal sterilization of 17beta-estradiol loaded poly-(d,l-lactide-co-glycolide) microparticles" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 61, no. 1-2, 27 August 1999 (1999-08-27), pages 203-217, XP004362977 ISSN: 0168-3659 abstract; table 1	1,4-9, 13-32
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 02/06526

81
81

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SANDERS L M ET AL: "CONTROLLED RELEASE OF A LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANALOGUE FROM POLY(D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) MICROSPHERES" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 73, no. 9, September 1984 (1984-09), pages 1294-1297, XP000942987 ISSN: 0022-3549 the whole document	1-42

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-42 (in part)

Present claims 1-32 relate to a composition/processes/uses defined (inter alia) by reference to a parameter:

a PLGA polymer "having a ratio of weight average molecular weight to number average molecular weight of about 1.9 or lower"

The use of this parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art, as the polydispersity (M_w/M_n) is not necessarily explicitly mentioned. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, only a fraction of those documents that are possibly novelty-destroying can be cited.

Moreover, In claims 33-42, no reference is made to the polydispersity (M_n/M_w) but only to the M_w -value of the PLGA-polymer. This introduces doubt on what the essential technical feature really is to achieve the slow-release profile. The current set of claims is therefore contradictory (lack of clarity, Art 6 PCT).

The independent claims specify the therapeutic agent as "a physiologically active substance". Said claims are not fully supported by the description (Art. 6 PCT), because the examples all relate to a LH-RH derivative peptide.

Due to the above reasons, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Consequently, the search has been restricted to: sustained release compositions containing PLGA where the active agent is a LH-RH derivative and thier production.

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 02/06526

25 03

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 24, 25, 41, 42 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.: 1-42 (in part)
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 02/06526

84
84

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0035990	A	22-06-2000	AU	1797800 A		03-07-2000
			CN	1334834 T		06-02-2002
			EP	1158014 A1		28-11-2001
			WO	0035990 A1		22-06-2000
			JP	2000234016 A		29-08-2000
EP 1048301	A	02-11-2000	AU	1889799 A		02-08-1999
			BR	9906903 A		12-12-2000
			CA	2316273 A1		22-07-1999
			EP	1048301 A1		02-11-2000
			HR	20000471 A1		31-12-2000
			HU	0100221 A2		28-06-2001
			NO	20003530 A		14-09-2000
			PL	341733 A1		07-05-2001
			SK	10272000 A3		18-01-2001
			CN	1288387 T		21-03-2001
			JP	11269094 A		05-10-1999
			WO	9936099 A1		22-07-1999
			TR	200002059 T2		22-01-2001
EP 0633020	A	11-01-1995	AT	184480 T		15-10-1999
			AU	674077 B2		05-12-1996
			AU	6614594 A		12-01-1995
			CA	2127317 A1		06-01-1995
			CN	1106653 A		16-08-1995
			DE	69420632 D1		21-10-1999
			DE	69420632 T2		02-03-2000
			EP	0633020 A1		11-01-1995
			FI	943205 A		06-01-1995
			JP	8003055 A		09-01-1996
			NO	942515 A		06-01-1995
			NZ	260909 A		27-04-1995
			US	5534269 A		09-07-1996

Descripción

Composición de liberación sostenida y proceso para producirla

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación de liberación sostenida de una sustancia fisiológicamente activa y a un proceso para producirla.

Arte previo

En la JP-A 60-100516, se revela una microcápsula de liberación sostenida de una droga hidrosoluble, que comprende una partícula de un diámetro promedio de 2 a 200 μm que contiene una droga hidrosoluble dispersa en una matriz que comprende un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 5000 a 200000 y que comprende aproximadamente del 100 al 50 % en peso de ácido láctico y aproximadamente del 0 al 50 % en peso de ácido glicólico, y la cual se prepara mediante un método de secado en agua.

En la JP-A 62-201816, se revelan una microcápsula de liberación sostenida caracterizada porque la viscosidad de una emulsión tipo A/O en la preparación de una emulsión de tipo A/O/A se ajusta a aproximadamente 150 - 10000 cp, y un proceso para prepararla.

En la JP-A 62-54760, se revela un éster polioxicarboxílico biodegradable que es un copolímero o un polímero que tiene el contenido de ácido oxicarboxílico hidrosoluble de menos de 0,01 moles/100 g en términos de un ácido monobásico y que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 2000 a 50000, y una microcápsula de liberación sostenida para inyección que contiene el polímero.

En la JP-A 61-28521, se revelan un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 5000 a 30000, no contiene un catalizador, tiene una dispersibilidad (por un método de cromatografía de permeación al gel) de aproximadamente 1,5 a 2 y comprende aproximadamente el 50 al 95 % en peso de ácido láctico y el 50 al 5 % en peso de ácido glicólico, y un producto farmacéutico que contiene el polímero como una base.

En la JP-A 6-192068, se revela un proceso para preparar una microcápsula de liberación sostenida, que comprende el calentamiento de una microcápsula de una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de un polímero, a la cual las respectivas partículas de la microcápsula no se adhieren entre sí.

En la JP-A 9-218528, se revela un método para purificar un poliéster alifático biodegradable, que comprende la disolución de un poliéster alifático biodegradable que contiene un polímero de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 1.000 ó menos en un solvente orgánico, la adición de agua para precipitar una sustancia polimérica, y la eliminación de un polímero de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 1.000, y se describe que se agrega agua en 50 a 150 (relación en volumen) respecto de 100 del solvente orgánico.

Objetos de la invención

La finalidad de la presente invención consiste en proveer una preparación de liberación sostenida que no contiene gelatina y que contiene una sustancia fisiológicamente activa en gran cantidad, y que puede lograr una velocidad de liberación estable durante

aproximadamente un mes, suprimiendo toda liberación inicial excesiva de la sustancia fisiológicamente activa.

Resumen de la invención

A fin de resolver el problema anteriormente mencionado, los presentes inventores estudiaron intensivamente y, como resultado, hallaron una preparación de liberación sostenida que contiene una sustancia fisiológicamente activa en gran cantidad sin contener gelatina y que puede suprimir toda liberación inicial excesiva de la sustancia fisiológicamente activa para lograr una velocidad de liberación estable durante aproximadamente un mes, preparando un polímero que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de PLGA como una base de aproximadamente 1,90 ó menos, o usando un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 140.000 o una sal del mismo, que da como resultado la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención provee:

(1) Una composición de liberación sostenida que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que

tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, y una sustancia fisiológicamente activa,

(2) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo,

(3) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (2), donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH,

(4) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), donde un peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 100.000,

(5) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (4), donde un peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000,

(6) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), donde la relación de la fracción de bajo peso molecular de un peso molecular del polímero de ácido

láctico-ácido glicólico de aproximadamente 3.000 ó menos es de aproximadamente el 9 % ó menos,

(7) la composición de liberación sostenida descripta en el punto (6), donde la relación de la fracción de bajo peso molecular de peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 3.000 ó menos es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 9 %,

(8) la composición de liberación sostenida descripta en el punto (1), donde dicho polímero tiene una relación molar de ácido láctico a ácido glicólico de 100:0 a 40:60,

(9) la composición de liberación sostenida descripta en el punto (1), donde dicho polímero tiene una relación molar de ácido láctico a ácido glicólico de 70:30 a 80:20,

(10) la composición de liberación sostenida descripta en el punto (3), donde el derivado de la LH-RH es un péptido representado por la fórmula:



donde Y significa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z significa HN-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal del mismo,

(11) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (3), donde el derivado de la LH-RH es un péptido representado por la fórmula:



o un acetato del mismo,

(12) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (3), donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo está contenido en aproximadamente el 5 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en la composición de liberación sostenida,

(13) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), donde la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es ligeramente hidrosoluble o hidrosoluble,

(14) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), la cual está destinada a fines inyectables,

(15) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), que libera una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma durante al menos dos semanas,

(16) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), que no contiene una sustancia que retiene la droga,

(17) la composición de liberación sostenida descrita en el punto (1), que no contiene gelatina,

(18) un proceso para producir la composición de liberación sostenida tal como se definió en el punto (1), que comprende la eliminación de un solvente de una solución mixta que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo,

(19) el proceso descrito en el punto (18), que comprende el mezclado y la dispersión de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una solución, en un solvente orgánico, que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en

número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, y la eliminación del solvente orgánico,

(20) el proceso descrito en el punto (19), donde la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma se usa como una solución acuosa que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma,

(21) un producto farmacéutico que comprende la composición de liberación sostenida tal como se definió en el punto (1),

(22) un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, dismenorrea y cáncer de mama, o un anticonceptivo que comprende la composición de liberación sostenida tal como se definió en el punto (3),

(23) un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama. luego de la operación de cáncer de mama preménopáusico, que comprende la composición de liberación sostenida tal como se definió en el punto (3),

(24) un método para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un

anticonceptivo que comprende la administración a un mamífero de una dosis efectiva de la composición de liberación sostenida tal como se definió en el punto (3),

(25) 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 sostenida tal como se definió en el punto (3),

(26) un proceso para producir un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, que comprende la adición de agua a un solvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 15.000 en una relación de menos de aproximadamente 5 a 50 (relación en volumen) respecto de 100 del solvente orgánico,

(27) el proceso para producir un polímero descrito en el punto (26), donde el solvente orgánico es hidrofílico,

(28) el proceso para producir un polímero descrito en el punto (27), donde el solvente orgánico hidrofílico es acetona,

(29) el proceso para producir un polímero descrito en el punto (26), donde la relación de agua respecto de 100 del solvente orgánico es de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 (relación en volumen),

(30) el proceso para producir un polímero descrito en el punto (26), donde la relación de agua respecto de 100 de del solvente orgánico es de aproximadamente 40 (relación en volumen),

(31) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo,

(32) uso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo descrito en el punto (31) para producir la composición de liberación sostenida que no incluye gelatina,

96
96

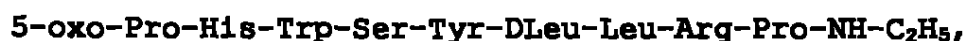
(33) una microesfera que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una sal del mismo, y un derivado de la LH-RH o una sal del mismo, y que no contiene gelatina,

(34) la microesfera descrita en el punto (33), donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo es un péptido representado por la fórmula:



donde Y significa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z significa HN-, C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal del mismo,

(35) la microesfera descrita en el punto (33), donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo es un péptido representado por la fórmula:



o un acetato del mismo,

(36) la microesfera descrita en el punto (33), donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo está contenido

en aproximadamente el 5 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p),

(37) la microesfera descrita en el punto (33), que es una microcápsula,

(38) la microesfera descrita en el punto (33), donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo se libera durante al menos más de 2 semanas,

(39) un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un anticonceptivo que comprende la microesfera descrita en el punto (33),

(40) un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la microesfera descrita en el punto (33),

(41) un método para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un anticonceptivo que comprende la administración a un

mamífero de una dosis efectiva de la microesfera descripta en el punto (33),

(42) 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 microesfera descripta en el punto (33).

Descripción detallada de la invención

La sustancia fisiológicamente activa usada en la presente invención no está particularmente limitada siempre que sea farmacéuticamente útil, y un compuesto no-peptídico o peptídico. Los ejemplos de un compuesto no peptídico apropiado incluyen un agonista, un antagonista y un compuesto que tiene actividad inhibidora de enzimas. Además, como compuesto peptídico, por ejemplo, se prefiere un péptido fisiológicamente activo. Son apropiados los péptidos fisiológicamente activos que tienen un peso molecular de aproximadamente 3000 a aproximadamente 40.000, de preferencia, de aproximadamente 4000 a aproximadamente 30.000, de mayor preferencia, de aproximadamente 5000 a aproximadamente 200.000.

99
99

Los ejemplos del péptido fisiológicamente activo incluyen la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), insulina, somatostatina, somatotropina, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH), prolactina, eritropoyetina, hormona adrenocortical, hormona estimulante de los melanocitos, hormona liberadora 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 que aumenta la excreción natriurética atrial, factor del crecimiento nervioso, estimulante del crecimiento celular, factor neurotrófico, péptidos que tienen actividad antagonística de endotelina y derivados, fragmentos de los mismos y derivados de los fragmentos.

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

Cuando la sustancia fisiológicamente activa tiene un grupo básico como un grupo amino, los ejemplos de estas sales incluyen sales con ácidos inorgánicos (también mencionados como ácido inorgánico libre) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y similares), y ácidos orgánicos (también mencionados como ácido orgánico libre) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y similares), cuando la sustancia fisiológicamente activa tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo y similares, los ejemplos de esta sal incluyen sales con una base inorgánica (también mencionados como base inorgánica libre) (por ejemplo, metal alcalino como sodio, potasio y similares, metal alcalinotérreo como calcio, magnesio y similares), y bases orgánicas (también mencionadas como base orgánica libre) (por ejemplo, aminas orgánicas como trietilamina y similares, aminoácidos básicos como arginina y similares). Además, el péptido fisiológicamente activo puede formar un compuesto de complejo metálico (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de cinc y similares).

Los ejemplos preferibles del péptido fisiológicamente activo incluyen derivados de la LH-RH o sales del mismo que son efectivos para las enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, cánceres dependientes de la

hormona sexual. (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedad dependiente de la hormona sexual como prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, anticoncepción (o, cuando se usa la actividad rebote luego del cese de la administración, infertilidad), prevención de la recurrencia de cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico. Además, los ejemplos incluyen derivados de la LH-RH o sales de los mismos efectivos para tumores benignos o malignos que no dependen de la hormona sexual, pero que son sensibles a la LH-RH.

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 (The parthenon Publishing Group Ltd.) publicado en 1996, JP-A 3-503165, JP-A 3-101695, JP-A 7-97334 y JP-A 8-259460.

Los ejemplos de los derivados de la LH-RH incluyen agonistas de la LH-RH y antagonistas de la LH-RH. Como antagonistas de la LH-RH, por ejemplo, se usa un péptido fisiológicamente activo representado por la fórmula general [I]:

102
102

[donde X significa N(4H₂-furoil)Gly o NAc, A significa un residuo seleccionado de NHeTyr, Tyr, Aph(Atz), y NMeAph(Atz), B significa un residuo seleccionado de DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLis(AzaglyFur), DhArg(Et₂), DAph(Atz) y DhCi, y C significa Lys(Nisp), Arg o hArg(Et₂)],

y una sal del mismo.

Como agonista de la LH-RH, por ejemplo, se usa un péptido fisiológicamente activo representado por la fórmula general [II]:



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

o una sal del mismo. En particular, es apropiado un péptido donde Y es DLeu y Z es NH-C₂H₅ (es decir, péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅; leuprorelina) o una sal del mismo (por ejemplo, acetato).

Estos péptidos pueden prepararse por los métodos descriptos en las publicaciones antes mencionadas o en publicaciones de patente o métodos similares.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen los siguientes significados:

Nombre abreviado	Nombre
N(4H ₂ -furoil)Gly:	residuo de N-tetrahidrofuroilglicina
NAC	grupo N-acetilo
N2Nal	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-(ε-N-nicotinoil)lisina
Dcit	residuo de D-citrulina
DLys(AzaglyNic)	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
DhCi	residuo de D-homocitrulina
Lys(Nisp)	residuo de (ε-N-isopropil)lisina
hArg(Et ₂)	residuo de (N,N'-dietil)homoarginina

Teniendo en cuenta otros ácidos, la abreviatura se expresa en base a las abreviaturas de la comisión IUPAC-IUB (Commission on Biochemical Nomenclature (European Journal of Biochemistry, Vol. 138, pág. 9-37 (1984)) o las abreviaturas convencionales en el arte. Además, cuando un aminoácido puede tener un isómero óptico, esto significa L-aminoácido salvo que se indique otra cosa.

Como polímero de ácido láctico-ácido glicólico usado en la presente invención, se utiliza preferentemente un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,90 ó menos.

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico puede ser una sal. Los ejemplos de la sal incluyen sales con bases inorgánicas (por ejemplo, metal alcalino como sodio, potasio y similares, y metal alcalinotérreo como calcio, magnesio y similares) o bases orgánicas (por ejemplo,

aminas orgánicas como trietilamina y similares, y aminoácidos básicos como arginina y similares), sales con metales de transición (por ejemplo, cinc, hierro, cobre y similares), y sales complejas.

Una relación molar constitucional del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es, de preferencia, de aproximadamente 100/0 a aproximadamente 40/60, de mayor preferencia, de aproximadamente 70/30 a aproximadamente 80/20.

Una relación de isómero óptico de ácido láctico que es una de las unidades de mínima repetición del "polímero de ácido láctico-ácido glicólico" está, preferentemente, dentro del rango de D-isómero/L-isómero (moles/% en moles) de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 25/75. En particular, se usa frecuentemente el D-isómero/L-isómero (moles/% en moles) que está dentro de un rango de aproximadamente 60/40 a aproximadamente 30/70.

Un peso molecular medio en peso del "polímero del ácido láctico-ácido glicólico" es, en forma usual, de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 100.000, de preferencia, de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 50.000, de particular preferencia, de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000.

Una relación de una fracción de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos del "polímero del ácido láctico-ácido glicólico" es, de preferencia, de aproximadamente el 9 % ó menos, de mayor preferencia, de aproximadamente el 3 % al 9 % ó menos.

Además, un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en la presente invención tiene una relación de peso molecular medio en peso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,90 ó menos, de preferencia, de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 1,90, de mayor preferencia, de aproximadamente 1,45 a aproximadamente 1,80.

Además, los ejemplos preferibles incluyen:

(1) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 100.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,90 ó menos,

(2) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 50.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,90 ó menos,

(3) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 a 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,90 ó menos,

(4) una composición de liberación sostenida descrita en el punto (1) a (3), donde una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos, de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente el 9 % ó menos, y

(5) una composición de liberación sostenida descrita en el punto (1) a (3), donde una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de

aproximadamente 3.000 ó menos, de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 9 %.

Los ejemplos más preferibles incluyen:

(6) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 100.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 1,90,

(7) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 50.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 1,90,

(8) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 a 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido

glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 1,90,

(9) una composición de liberación sostenida descrita en el punto (6) a (8), donde una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos, de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente el 9 % o menos, y

(10) una composición de liberación sostenida descrita en el punto (6) a (8), donde una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos, de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 9 %.

Los ejemplos de máxima preferencia incluyen:

(11) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 100.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero

de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,95 a aproximadamente 1,80,

(12) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 50.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,45 a aproximadamente 1,80,

(13) un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 3.000 a 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico a peso molecular medio en número de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 1,45 a aproximadamente 1,80,

(14) una composición de liberación sostenida descrita en el punto (11) a (13), donde una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos, de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente el 9 % ó menos, y

(15) una composición de liberación sostenida descrita en el punto (11) a (13), donde una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos, de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 9 %.

Por otra parte, puede usarse un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tenga un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una sal del mismo.

Peso molecular medio en peso y peso molecular medio en número en la presente memoria se refieren a un peso molecular en términos de poliestireno medido por cromatografía de permeación al gel (GPC) usando como sustancia estándar diez clases de poliestireno monodisperso que tiene (GPC1) un peso molecular medio en peso de 397000, 189000, 98900, 37200, 17100, 9490, 5870, 2500, 1050 y 495.

Además, la cantidad de una fracción de bajo peso molecular del polímero que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos significa una cantidad de una fracción que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos dentro de un diseño de distribución de peso molecular medio obtenido en la medición por GPC antes

mencionada. Más específicamente, se calcula la cantidad del área debajo de la curva de una parte correspondiente a un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos respecto del área debajo de la curva del diseño de distribución del peso molecular medio en peso calculado. La medición se realiza usando una serie de aparatos de GPC de alta velocidad (fabricado por Toso, HLC-8120GPC, un método de detección es por índice de refracción diferencial), TSKguardcolum Super H-L (4,6 mm.i.d. x 35 mm), TSKgel SuperH4000 (6 mm.i.d. x 150 mm) x 2, y TSKgel SuperH2000 (6 mm.i. d, x 150 mm) (todas las columnas están fabricadas por Toso) y THF como una fase móvil a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min.

Cuando la reacción entre un polímero de ácido láctico-ácido glicólico y una sustancia fisiológicamente activa es una interacción iónica, la interacción principal es entre la sustancia fisiológicamente activa y el ácido carboxílico terminal de un polímero del ácido láctico-ácido glicólico. Cuando está contenida la fracción de bajo peso molecular en gran cantidad, una sustancia fisiológicamente activa interactúa fácilmente con un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de bajo peso molecular que tiene elevada reactividad. En un agente para inyección de liberación sostenida, una sustancia fisiológicamente activa incluida en la filtración en la preparación y la liberación inicial

es, principalmente, una sustancia fisiológicamente activa que interactúa con este polímero de ácido láctico-ácido glicólico de una fracción de bajo peso molecular. A fin de incrementar el contenido de la sustancia fisiológicamente activa y suprimir la cantidad de su liberación inicial, es necesario que una relación de este polímero de ácido láctico-ácido glicólico de una fracción de bajo peso molecular se reduzca por debajo de cierto nivel, y la relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número se reduzca por debajo de cierto nivel. Por esta razón, por ejemplo, a fin de obtener un polímero de ácido láctico-ácido glicólico para una preparación de liberación sostenida de tipo mensual, se prefiere un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, como ácido láctico-ácido glicólico, es preferible que el peso molecular medio en peso antes mencionado sea de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000, una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número sea de aproximadamente 1,90 ó menos, de preferencia, de aproximadamente 1,40 a aproximadamente 1,90, de mayor preferencia, de aproximadamente 1,45 a aproximadamente 1,80, y la cantidad de una fracción de bajo peso molecular que tenga un peso molecular medio en peso de 3.000 ó menos sea de aproximadamente el 9 % o menos, de preferencia, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 9 %.

El "polímero del ácido láctico-ácido glicólico" puede prepararse por policondensación por deshidratación sin un catalizador a partir de ácido láctico y ácido glicólico (JP-A 61-28521) o polimerización por apertura de anillo a partir de lactidas y un compuesto de diéster cíclico como glicólidos y similares (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc, 1995).

Un polímero de ácido láctico-ácido glicólico obtenido por policondensación por deshidratación sin un catalizador a partir de ácido láctico y ácido glicólico tiene, en general, una gran cantidad de una fracción de bajo peso molecular, y tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 2 ó más. El peso molecular medio en peso de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico usado en la presente memoria es de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 15.000. La cantidad de la fracción de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos puede variar según el peso molecular medio en peso y, cuando el peso molecular medio en peso es de aproximadamente 10.000, la cantidad de la fracción de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.000 ó menos es de aproximadamente el 10 % o más.

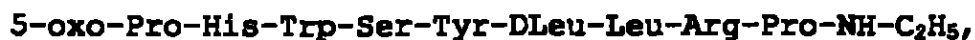
El polímero de ácido láctico-ácido glicólico resultante puede purificarse usando un solvente orgánico para obtener un polímero final.

Los ejemplos de un solvente orgánico usado en la presente invención incluyen preferentemente un solvente orgánico hidrofílico o fácilmente soluble en agua como, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido y, entre otros, se prefiere usar la acetona.

La cantidad de agua y solvente orgánico usada en la presente invención para agregar no está limitada en particular. Sin embargo, cuando la cantidad de agua es demasiado grande, la reducción de la fracción de bajo peso molecular es insuficiente y, así, se hace difícil obtener un polímero final. Por otro lado, cuando la cantidad de agua es demasiado pequeña, se hace difícil que precipite el polímero y, en consecuencia, se deteriora la recuperación y se recupera solamente un polímero que tiene un peso molecular mayor al peso molecular deseado. Usualmente, la cantidad de agua respecto de 100 de un solvente orgánico es de aproximadamente 5 a 50, de preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 45, de mayor preferencia, de aproximadamente 24 a aproximadamente 40, de

preferencia particular, de aproximadamente 40. Por ejemplo, se disuelven 10 g de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en 100 ml de acetona que es un solvente orgánico, se agregan gradualmente 40 ml de agua purificada mientras se agita con un método apropiado, para precipitar un polímero final, el cual puede secarse con un método apropiado. Cuando no puede obtenerse un polímero final con un único paso de disolución y precipitación, debe repetirse este procedimiento.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, una base es preferentemente un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, o un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una sal del mismo. Una relación molar constitucional de ácido láctico y ácido glicólico es, preferentemente, 100/0 a 40/60. Una sustancia fisiológicamente activa es, preferentemente, un derivado de la LH-RH y, de preferencial particular, un derivado de la LH-RH es el péptido representado por la fórmula:



o un acetato del mismo. El contenido de un derivado de la LH-RH o una sal del mismo es, de preferencia, de aproximadamente el 5 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p). Además, se prefiere una preparación de liberación sostenida que no contenga gelatina y libere una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma durante al menos dos semanas.

Un método para preparar una microcápsula

El polímero de ácido láctico-ácido glicólico obtenido de esta manera puede usarse como una base para obtener una preparación de liberación sostenida. Se ejemplifica un método para preparar una composición de liberación sostenida, por ejemplo, una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo de la presente invención.

(I) Un método de secado en agua

(1) Método O/A

En el presente método, se prepara primero una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo en un solvente orgánico. Es preferible que un

solvente orgánico usado para obtener una preparación de liberación sostenida de la presente invención tenga un punto de ebullición de 120° C o menos.

Como solvente orgánico, por ejemplo, se usan un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), éster de ácido graso (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares), y acetonitrilo, y se utiliza un solvente de la mezcla de los mismos. Como solvente orgánico para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se prefiere, entre otros, al diclorometano.

La concentración de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en una solución en un solvente orgánico puede variar según el peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico y el tipo de solvente orgánico. Por ejemplo, cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, la concentración se selecciona 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.

Una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma se agrega y se disuelve o dispersa en la solución de polímero de ácido láctico-ácido glicólico obtenida de esta manera en un solvente orgánico. Luego, la solución resultante en un solvente orgánico que contiene una composición que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se adiciona a una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), un solvente en una fase oleosa se volatiliza o disuelve en una fase acuosa para preparar una microcápsula. Después de esto, se selecciona en general un volumen de una fase acuosa de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 a 50.000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 a 2.000 veces un volumen de fase oleosa.

Puede agregarse un emulsionante a una fase acuosa además de los componentes antes mencionados. Puede usarse cualquier emulsionante, ya que puede formar generalmente una emulsión O/A estable. Específicamente, por ejemplo, se usan surfactantes aniónicos (oleato de sodio, estearato de

sodio, laurilsulfato sódico y similares), surfactantes no iónicos (ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (Tween 80, Tween 60, fabricado por Atlas Powder), derivado de aceite de castor hidrogenado polioxietileno (HCO-60, HCO-50, fabricado por Nikko Chemical), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico. Pueden usarse solos o en combinación de algunos de ellos. La concentración para el uso está, preferentemente, dentro de un rango de aproximadamente el 0,0001 al 10 % en peso, más preferentemente, dentro de un rango de aproximadamente el 0,001 al 5 % en peso.

Puede agregarse un agente regulador de la presión osmótica a una fase acuosa además de los componentes anteriormente mencionados. Puede emplearse cualquier agente regulador de la presión osmótica, ya que produce presión osmótica cuando se formula en una solución acuosa.

Los ejemplos del agente regulador de la presión osmótica incluyen alcoholes polihídricos, alcoholes monohídricos, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos o derivados de los mismos.

Como alcoholes polihídricos se usan, por ejemplo, alcoholes trihídricos como glicerina y similares, alcoholes

pentahídricos como arabitól, xilitól, adonitol y similares, y alcoholes hexahídricos como manitol, sorbitol, dulcitol y similares. Entre otros, se prefieren los alcoholes hexahídricos, en particular, es apropiado el manitol.

Los ejemplos de los alcoholes monohídricos incluyen metanol, etanol y alcohol isopropílico y, entre otros, se prefiere el etanol.

Como monosacáridos 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, entre ellas, se prefieren las hexosas.

Como oligosacáridos se usan, por ejemplo, trisacáridos como maltotriosa, rafinosa y similares, y tetrasacáridos como estaquiosa y similares y, entre ellas, se prefieren los trisacáridos.

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

Como aminoácidos, puede usarse cualquier L-aminoácido y los ejemplos de los mismos incluyen glicina, leucina y arginina. Entre ellos, se prefiere la L-arginina.

Estos agentes reguladores de la presión osmótica pueden usarse solos o en combinación.

Estos agentes reguladores de la presión osmótica se usan a una concentración tal que la presión osmótica de una fase acuosa externa es de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, de preferencia, de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica de una solución fisiológica. Cuando se usa manitol como agente regulador de la presión osmótica, su concentración es, preferentemente, del 0,5 % al 1,5 %.

Como método de eliminación de un solvente orgánico, se usa el método conocido *per se* o un método similar. Los ejemplos del método incluyen un método de evaporación de un solvente orgánico a una presión normal o reduciendo la presión a baja presión en forma gradual mientras se agita con un agitador tipo hélice, un agitador magnético o un aparato generador de ultrasonido, un método de evaporación de un solvente orgánico mientras se regula el grado de vacío usando un evaporador rotativo, y un método de

eliminación gradual de un solvente orgánico usando una membrana de diálisis.

La microcápsula obtenida de esta manera se centrifuga o se filtra para recuperar una sustancia libre fisiológicamente activa o una sal de la misma, una sustancia que retiene la droga y un emulsionante que se unen a la superficie de una microcápsula, se lavan con agua destilada varias veces, y se dispersan nuevamente en agua destilada, que está liofilizada.

Como una microcápsula de la presente invención usa como base un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de 1,90 ó menos, o una sal del mismo, o un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una sal del mismo, la microcápsula puede contener una droga en alto contenido y, de esta manera, no es necesario que la microcápsula contenga una droga que retiene la sustancia como gelatina y un espesante.

Estos polímeros pueden usarse preferentemente para fabricar una composición de liberación sostenida que libera una droga durante al menos dos semanas.

Durante la etapa de preparación, puede agregarse un agente de prevención de la agregación a fin de prevenir la agregación de partículas. Como agente de prevención de la agregación se usa, por ejemplo, un polisacárido hidrosoluble como manitol, lactosa, glucosa y almidones (por ejemplo, almidón de maíz y similares), un aminoácido como glicina, y una proteína como fibrina y colágeno. Entre ellos, se prefiere el manitol.

Luego de la liofilización, de ser necesario, pueden eliminarse el agua y un solvente orgánico en la microcápsula, calentado en las condiciones en las que las microcápsulas no se fundan. Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura cercana o levemente superior a la temperatura de transición vítrea media de una microcápsula obtenida por un calorímetro diferencial de barrido en las condiciones de una velocidad de aumento de temperatura de 10 a 20° C por minuto. Más preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de transición vítrea media de una microcápsula o en el rango de la temperatura de transición vítrea media de una microcápsula a una temperatura superior en aproximadamente 30° C a la temperatura de transición vítrea media de la misma. Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo dentro del rango de una temperatura cercana a

la temperatura de transición vítrea media de una microcápsula superior en 10° C a la temperatura de transición vítrea media de la misma, más preferentemente, dentro del rango de una temperatura cercana a la temperatura de transición vítrea media superior en 5° C a la temperatura de transición vítrea media.

El tiempo de calentamiento puede variar según la cantidad de microcápsula y, en general, es de aproximadamente 12 horas a 168 horas, de preferencia, de aproximadamente 24 horas a 120 horas, de particular preferencia, de aproximadamente 48 horas a 96 horas después de que la temperatura de la microcápsula en sí alcanza una temperatura prescripta.

El método de calentamiento no está particularmente limitado siempre que la agregación de microcápsulas se caliente uniformemente por este método.

Como método de calentamiento y secado se usa, por ejemplo, un método de calentamiento y secado en una cámara termostática, una cámara de lecho fluidizado, 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 prepara una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo en un solvente orgánico, y se hace referencia a la solución de solvente orgánico obtenida de esta manera como fase oleosa. El método de preparación es el mismo que se describió en la sección (I) (i) anterior. La concentración del polímero de ácido láctico-ácido glicólico en un solvente orgánico puede variar según el peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico y el tipo de solvente orgánico y, por ejemplo, cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, la concentración se selecciona, 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 prepara una solución o una dispersión de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma [el solvente es agua o una mezcla de agua y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares)].

La concentración de la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma a agregarse es, en general, de 0,001 mg/ml a 10 g/ml, más preferentemente, de 0,1 mg/ml a 5 g/ml, más preferentemente, 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 la sustancia fisiológicamente activa incluyen una sal con ácido inorgánico (también mencionado 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 la 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 particular preferencia el ácido acético.

Como solubilizante y estabilizante, pueden usarse los ya conocidos. A fin de disolver o dispersar una sustancia fisiológicamente activa o un aditivo, el calentamiento, el batido y la agitación pueden llevarse a cabo de modo tal que la actividad no se pierda, y la solución acuosa obtenida de esta manera se menciona como una fase acuosa interior.

La fase acuosa interior obtenida de esta manera y la fase oleosa se emulsionan mediante métodos conocidos como homogeneización y ultrasonido para formar una emulsión A/O.

El volumen de la fase oleosa a ser mezclado es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 veces, de preferencia, de 2 a 100 veces, más preferentemente, de aproximadamente 3 a 10 veces respecto del volumen de la fase acuosa interior.

El 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 que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico 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), un solvente en una fase oleosa se volatiliza o disuelve en una fase acuosa exterior para preparar una microcápsula. Después de esto, un volumen de una fase acuosa exterior se selecciona, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10.000 veces, de mayor preferencia, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50.000 veces, de particular preferencia, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2.000 veces un volumen de una fase oleosa.

Pueden agregarse un emulsionante y un agente regulador de la presión osmótica a la fase acuosa, además de los componentes anteriormente mencionados, y los métodos de preparación según esto son los mismos que los descritos en la sección (1) (i) anterior.

(II) Método de separación de fases

Cuando una microcápsula se prepara por el presente método, se agrega gradualmente un agente coacervante a una solución de solvente orgánico que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo descripta en un método de secado en agua en la sección (I) mientras se agita, para precipitar y solidificar una microcápsula. El volumen de agente coacervante puede ser de aproximadamente 0,01 a 1.000 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 particularmente limitado siempre que sea una serie de polímero, una serie de compuestos de aceite mineral o de aceite vegetal que sea compatible con un solvente orgánico, y no disuelva el complejo de la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y el polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo. Específicamente se usan, por ejemplo, aceite de siliconas, 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 o n-heptano. Éstos pueden usarse mezclando dos o más de ellos.

La microcápsula obtenida de esta manera se recupera, se lava repetidamente con heptano o similares para eliminar el agente coacervante de la composición que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, que luego se seca a presión reducida. Alternativamente, el lavado se lleva a cabo de la misma manera que la descrita para un método de secado en agua en la sección (I) (i) anterior, que se liofiliza y luego se calienta y se seca.

(III) Método de secado por pulverización

Cuando una microcápsula se prepara por el presente método, se pulveriza una solución de solvente orgánico que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo descrita en un método de secado en agua en la sección (I) anterior en una cámara de secado de un secador por pulverización usando una boquilla, y se volatiliza un solvente orgánico en gotitas finamente divididas en un tiempo extremadamente corto para preparar una microcápsula. Los ejemplos de la boquilla incluyen un tipo de boquilla para fluidos, tipo de boquilla a presión, tipo de disco de rotación. Según esto, de ser necesario, la microcápsula puede lavarse, liofilizarse y después

calentarse y secarse con el mismo método que el descripto en un método de secado en agua en la sección (I).

Como forma posológica distinta a la microcápsula antes mencionada, una solución de solvente orgánico que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo descripta en un método de secado en agua en un método de preparación de una microcápsula (I) se seca por evaporación de un solvente orgánico y agua mientras se regula el grado de vacío usando, por ejemplo, un evaporador rotativo, que debe molerse con un molino a chorros para obtener un polvo fino (también mencionado como micropartícula).

Además, el polvo fino molido puede lavarse con el mismo método que el descripto en un método de secado en agua en un método de preparación de una microcápsula (I), liofilizarse y después calentarse y secarse.

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

La composición de liberación sostenida de la presente invención puede ser de cualquier forma, como una microesfera, una microcápsula o un polvo fino (micropartícula), y es apropiada una microcápsula.

La composición de liberación sostenida de la presente invención puede usarse tal como es o la composición como un material crudo puede formularse en una variedad de formas posológicas, y puede administrarse como un agente inyectable o un agente implantable para administración intravenosa, subcutánea e intraorgánica, como un agente transmucosal, un agente oral (por ejemplo, cápsula (por ejemplo, cápsula dura, cápsula blanda y similares)), preparaciones sólidas como un gránulo, un polvo y similares, o un agente líquido como un jarabe, una emulsión, una suspensión y similares para administración nasal, rectal o uterina.

Por ejemplo, para formular la composición de liberación sostenida de la presente invención en un agente inyectable, se formula en una suspensión acuosa junto con un dispérsante (por ejemplo, surfactantes como Tween 80, HCO-60 y similares, y polisacáridos como hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa, arginato de sodio y similares), un conservante (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), un agente isotónico (cloruro de sodio,

manitol, sorbitol, glucosa y prolina), o se dispersa en una suspensión oleosa junto con un aceite vegetal como aceite de sésamo o aceite de maíz para obtener un agente de inyección de liberación sostenida que puede ser usado.

El diámetro de partícula de una composición de liberación sostenida de la presente invención puede ser, cuando se usa como agente para inyección de suspensión, en un rango tal que satisfaga un grado de dispersión y la propiedad de penetración de la aguja. Por ejemplo, un diámetro de partícula medio está dentro del rango 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 .

A fin de formular una composición de liberación sostenida de la presente invención en una preparación aséptica, los métodos incluyen, pero sin estar limitados a ellos, un método para realizar todos los pasos en forma aséptica en la preparación, un método de esterilizar con rayos gamma, un método para adicionar un antiséptico y similares.

Como una composición de liberación sostenida de la presente invención de baja toxicidad puede usarse como un medicamento seguro para un mamífero (por ejemplo, ser

humano, vaca, cerdo, perro, gato, ratón, rata, conejo y similares), la dosis de la composición de liberación sostenida de la presente invención puede variar según el tipo y el contenido de la sustancia fisiológicamente activa, forma posológica, tiempo de duración de liberación de la sustancia fisiológicamente activa, enfermedad diana y animal objeto y cantidad efectiva de una sustancia fisiológicamente activa. Una dosis única de una sustancia fisiológicamente activa puede seleccionarse preferentemente de manera apropiada de un rango de aproximadamente 0,01 mg a 10 mg/kg de peso, de mayor preferencia, de aproximadamente 0,05 mg a 5 mg/kg de peso por adulto, por ejemplo, cuando se usa en una preparación de liberación sostenida de seis meses.

Una dosis única de una composición de liberación sostenida puede seleccionarse preferentemente de manera apropiada de aproximadamente 0,05 mg a 50 mg/kg de peso, de mayor preferencia, aproximadamente de 0,1 mg a 30 mg/kg de peso por adulto.

Puede seleccionarse el tiempo de administración apropiado según el tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa como una base, forma posológica, tiempo de duración de liberación de una sustancia fisiológicamente activa, enfermedad diana y animal sujeto,

como una vez cada pocas semanas, una vez por mes, una vez cada pocos meses (por ejemplo, tres meses, cuatro meses, seis meses, etc.) y similares.

Una composición de liberación sostenida de la presente invención puede usarse como agente para prevenir o tratar una variedad de enfermedades según el tipo de sustancia fisiológicamente activa allí contenida y, por ejemplo, cuando una sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH, puede usarse para prevenir o tratar 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 prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, como agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, como agente para prevenir o tratar el mal de Alzheimer o enfermedades autoinmunes, y como anticonceptivo (o un agente para prevenir o tratar la infertilidad, cuando se utiliza la actividad rebote luego del cese de la administración). Además, también puede usarse como agente para prevenir o tratar tumores benignos o malignos que se sabe que son

independientes de las hormonas sexuales, pero sensibles a la LH-RH.

En consecuencia, pueden prevenirse o tratarse 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 a un mamífero una dosis efectiva de un agente de tratamiento o prevención de acuerdo con esta invención, y también de este modo puede prevenirse la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico.

[Ejemplos].

La presente invención será comentada más específicamente por medio de ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos experimentales, pero la presente invención no se halla limitada por ellos.

Ejemplo A1

Se disuelven 10 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de 9700 y un peso molecular medio en número de 5030, sintetizado por policondensación por deshidratación de ácido láctico y ácido glicólico, en 100 ml de acetona, y se agregan por goteo 40 ml de agua purificada mientras se agita para precipitar un polímero. Se elimina la solución distinta del polímero precipitado de tipo jarabe de almidón gelatinoso por decantación, y el polímero resultante se seca al vacío. El polímero después del secado tiene un rendimiento de 8,37 g, un peso molecular medio en peso de 10500 y un peso molecular medio en número de 6700.

Ejemplo A2

Se disuelven 4,87 g del polímero obtenido en el ejemplo A1 en 8,03 g de diclorometano en una fase oleosa. La fase oleosa se mezcla en una fase acuosa en donde se disuelven 0,597 g de acetato de péptido A en 0,6 ml de agua purificada, que se emulsiona primariamente a 25000 rpm usando un Polytron para obtener una emulsión A/O. Esta emulsión A/O se agrega a 1000 ml de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % a 15° C, que se convierte en una emulsión A/O/A a 7000 rpm usando un homomezclador. Se solidifica la microcápsula por desolvación con un agitador

a hélice durante tres horas, se recuperan microcápsulas que pasaron por un tamiz de malla 200, y se liofilizaron luego de haber agregado 0,48 g de manitol. Tras la liofilización, el rendimiento de la microcápsula resultante es de 3,92 g y el contenido del péptido A es del 10,18 %.

Ejemplo comparativo A1

Una microcápsula obtenida usando un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico utilizado en el ejemplo A1 de acuerdo con la misma manera que en el ejemplo A2 tiene un cuanto de 3,97 g, y un contenido de péptido A del 9,50 %.

Ejemplo experimental A1

Las microcápsulas obtenidas en el ejemplo A2 y el ejemplo comparativo A1 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada en donde se disolvieron 0,25 mg de carboximetilcelulosa, 0,5 mg de polisorbato 80 y 25 mg de manitol) en una cantidad de 2,25 mg en términos de péptido A, que se administraron a una rata macho SD, de 7 semanas de edad, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 22G, respectivamente. Un tiempo prescripto posterior a la administración se mató a las ratas; se eliminaron las microcápsulas que quedaban en el sitio de administración y se cuantificó el péptido A

remanente en ella, que se dividió en cada contenido inicial para obtener un índice residual tal como se indica en la tabla 1. Además, en la tabla se describe el Mw/Mn de los polímeros usados en el ejemplo A2 y el ejemplo comparativo A1.

[Tabla 1]

	Ejemplo comparativo A1	Ejemplo A2
Mw/Mn	1,93	1,57
1 día	84,64 %	91,17 %
2 semanas	32,2 %	54,31 %
4 semanas	2,54 %	10,28 %

Resulta aparente de la tabla 1 que, cuando un polímero usado en el ejemplo A2 y que tiene un Mw/Mn de 1,90 ó menos logrado por un tratamiento con acetona se utiliza para preparar una microcápsula, está suprimida la cantidad inicial liberada del péptido A de la microcápsula, y se asegura una liberación sostenida durante un período prolongado de cuatro semanas.

Ejemplo A3

Se disolvieron 185,7 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico con un peso molecular medio en peso de 10600 y un peso molecular medio en número de 6600 en 300,1 g de diclorometano, y la temperatura se ajustó a 29,5° C. Se pesaron 330,2 g de esta solución de solvente orgánico, luego se mezcló con una solución acuosa que había sido obtenida disolviendo 15,62 g de acetato de péptido A en 15,31 g de agua destilada que había sido calentada hasta 54,3° C, y se agitó durante 1 minuto para obtener una emulsión cruda, la cual se emulsionó posteriormente en las condiciones de 10.000 rpm durante dos minutos usando un homogeneizador para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se enfrió a 17,8° C, se vertió en 25 litros de una solución acuosa de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nihongo-seikagaku) que había sido ajustada previamente a 17,9° C, durante 1 minuto y 16 segundos, y se agitó a 7,005 rpm usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó durante 3 horas para volatilizar el diclorometano. o para disolver el diclorometano en una fase acuosa exterior, se solidificó una fase oleosa, se filtró por un tamiz con una abertura de 75 μ m, y asentó una microcápsula en forma continua a 2.000 rpm usando una centrífuga (H-600S, fabricada por Kokusanenshinki) y se recogió. La microcápsula recogida se volvió a dispersar en una pequeña cantidad de agua

142
142

destilada, se filtró por un tamiz con abertura de 90 µm, que se disolvió por adición de 17,2 g de manitol y se liofilizó para obtener un polvo. La microcápsula tenía un índice de recuperación del 76,4 % y un contenido de péptido A en la microcápsula del 8,79 %.

Ejemplo experimental A2

Aproximadamente 26 mg de una microcápsula descrita en el ejemplo A3 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada en donde se disolvieron 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol), que se administraron a una rata macho SD, de 7 semanas de edad, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 22G. Un tiempo prescripto posterior a la administración se mató a la rata, se eliminó la microcápsula que quedaba en el sitio de administración, se cuantificó el péptido A en ella, que se dividió en cada contenido inicial para obtener un índice residual tal como se indica en la tabla 2.

[Tabla 2]

Tiempo	1 día	1 se- mana	2 se- manas	3 se- manas	4 se- manas	5 se- manas
Índice	90,29 %	68,06 %	36,63	12,75	4,48 %	1,12 %

resi- dual			%	%		
---------------	--	--	---	---	--	--

Tal como resulta aparente de la tabla 2, aun cuando la preparación se incrementó en escala, a pesar de que la microcápsula descrita en el ejemplo A3 contiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido, el índice restante de una sustancia fisiológicamente activa un día posterior a la administración es notablemente más alto que el 90 %. En consecuencia, cuando una relación Mw/Mn de un polímero es un valor bajo de aproximadamente 1,6, se ejerce el efecto de suprimir considerablemente la liberación inicial excesiva de una sustancia fisiológicamente activa. Además, esta microcápsula logra la liberación de la sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un largo período.

Ejemplo B1

Se disolvieron 197,7 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de 12600 y un peso molecular medio en número de 6400 en 320,1 g de diclorometano, se filtró por prensado usando un filtro de 0,2 μ m (EMFLOW, DFA4201FRP), y la temperatura se ajustó a aproximadamente 30,0° C. Se pesaron 330,1 g, se mezclaron con una solución acuosa que se había

obtenido disolviendo 15,68 g de acetato de péptido A en 15,31 g de agua destilada y calentado a 56,0°C, se agitó durante 1 minuto para obtener una emulsión cruda que se emulsionó luego bajo la condición de 10.000 rpm durante dos minutos para obtener una emulsión A/O. Después, esta emulsión A/O se enfrió a 18,2°C, se vertió en 25 litros de alcohol polivinílico al 0,1 % (p/p) (EG-40, fabricado por Nihongoseikagaku) que se había ajustado previamente a 18,4°C, durante 1 minuto y 46 segundos, se agitó a 7.007 rpm usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó durante 3 horas para volatilizar el diclorometano o disolverlo en una fase acuosa exterior, luego se solidificó la fase oleosa, se filtró a través de un tamiz con una abertura de 75 µm, y se depositó la microcápsula en forma continua a 2.000 rpm usando una centrífuga (H-6005, fabricada por Kokusanenshinki) y se recogió. La microcápsula recogida se volvió a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, se filtró por un tamiz con una abertura de 90 µm, luego se disolvió con el agregado de 17,2 g de manitol y se liofilizó para obtener un polvo. La microcápsula tenía un índice de recuperación del 73,47 % y un contenido de péptido A en una microcápsula del 8,43 %.

Ejemplo experimental B1

Aproximadamente 26,7 mg de la microcápsula descrita en el ejemplo B1 se dispersaron en 0,3 mg de medio de dispersión (agua destilada en donde se disolvieron 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol), y se administraron a una rata macho SD, de 7 semanas de edad, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 22G. Un tiempo prescripto posterior a la administración se mató a la rata y se eliminó la microcápsula que quedaba en el sitio de administración, y se cuantificó el péptido A en ella, que se dividió en cada contenido inicial para obtener un índice residual tal como se indica en la tabla 3.

[Tabla 3]

Tiempo	1 día	1 se- mana	2 se- manas	3 se- manas	4 se- manas	5 se- manas
Índice residual	82,43 %	68,33 %	47,07 %	23,58 %	9,05 %	2,08 %

Tal como resulta aparente de la tabla 3, la microcápsula descrita en el ejemplo B1 podría contener una sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido aun cuando no esté incluida la gelatina, y suprimió notablemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa y, esta microcápsula liberó una

sustancia fisiológicamente activa durante un período prolongado.

Ejemplo experimental B2

Aproximadamente 44,6 mg de una microcápsula descrita en el ejemplo B1 se dispersaron en 1,0 ml de un medio de dispersión (agua destilada en donde se disolvieron 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol), que se administró a un beagle, con un peso de 7 a 12 kg, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 23G. Un tiempo prescrito después de la administración, se extrajo sangre de una vena de la pata delantera, se cuantificaron las concentraciones de péptido A y testosterona, y los resultados se indican en la tabla 4.

[Tabla 4]

Tiempo	1 día	1 se- mana	2 se- manas	3 se- manas	4 se- manas	5 se- manas
Péptido A	2,21	0,398	0,525	0,433	0,603	0,358
Testos- terona	2,79	0,57	0,35	0,35	0,30	0,39

Tal como resulta aparente en la tabla . 4, una microcápsula descrita en el ejemplo B1 libera una sustancia fisiológicamente activa durante un largo período, y mantiene la concentración en sangre de la sustancia fisiológicamente activa. Además, no se perdió la actividad de la sustancia fisiológicamente activa liberada en la sangre y se conservó la eficacia de la droga.

Aplicabilidad industrial

Una preparación de liberación sostenida de la presente invención, que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de PLGA como una base de aproximadamente 1,90 ó menos, o usando un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una sal del mismo como base, contiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido aun cuando no incluya gelatina, y suprime la liberación inicial excesiva de la sustancia fisiológicamente activa y, de esta manera, puede lograra un índice de liberación durante aproximadamente un mes.

Es decir, la preparación de acuerdo con esta invención tiene tales efectos útiles que pueden reducirse el proceso de fabricación y los costos, porque no hay necesidad de

usar una droga que retenga la sustancia como la gelatina y un espesante, con aditivos reducidos resultantes, y la preparación puede contener una droga en alta concentración sin usar una droga que retenga la sustancia y un espesante; puede prepararse una composición de liberación sostenida que libere una droga durante al menos dos semanas; y puede producirse la preparación con gran estabilidad debido al aumento de la temperatura de transición vítrea.

Reivindicaciones

1. Una composición de liberación sostenida que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, y una sustancia fisiológicamente activa.

2. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo.

3. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH.

4. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el peso molecular medio en peso de dicho polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 100.000.

5. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 4, donde el peso molecular medio en

150
(50)

peso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000.

6. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación de la fracción de bajo peso molecular de un peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 3.000 ó menos es de aproximadamente el 9 % ó menos.

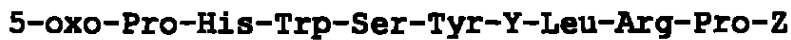
7. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 6, donde la relación de la fracción de bajo peso molecular de un peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico de aproximadamente 3.000 ó menos es de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 9 %.

8. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho polímero tiene una relación molar de ácido láctico a ácido glicólico de 100:0 a 40:60.

9. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho polímero tiene una relación molar de ácido láctico a ácido glicólico de 70:30 a 80:20.

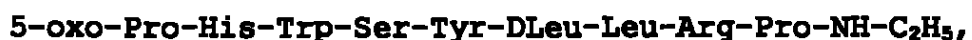
151
151

10. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3, donde el derivado de la LH-RH es un péptido representado por la fórmula:



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

11. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3, donde el derivado de la LH-RH es un péptido representado por la fórmula:



o un acetato del mismo.

12. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3, donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo está contenido en aproximadamente el 5 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p) en la composición de liberación sostenida.

13. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia

fisiológicamente activa o una sal de la misma es ligeramente hidrosoluble o hidrosoluble.

14. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es para inyección.

15. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que libera una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma durante al menos dos semanas.

16. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que no contiene una droga que retiene la sustancia.

17. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que no contiene gelatina.

18. Un proceso para producir la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la eliminación de un solvente de una solución mixta que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo.

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, 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 un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos o una sal del mismo, y la eliminación del solvente orgánico.

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, donde la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma se usa como una solución acuosa que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma.

21. Un producto farmacéutico que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1.

22. Un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un anticonceptivo que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3.

23. 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 sostenida de acuerdo con la reivindicación 3..

24. Un método para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia; endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un anticonceptivo que comprende la administración a un mamífero de una dosis efectiva de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3.

25. 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 sostenida de acuerdo con la reivindicación 3.

26. Un proceso para producir un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, que comprende la adición de agua a un solvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular

medio en peso de aproximadamente 5.000 a 15.000 en una relación de menos de aproximadamente 5 a 50 (relación en volumen) respecto de 100 del solvente orgánico.

27. El proceso para producir un polímero de acuerdo con la reivindicación 26, donde el solvente orgánico es hidrofílico.

28. El proceso para producir un polímero de acuerdo con la reivindicación 27, donde el solvente orgánico hidrofílico es acetona..

29. El proceso para producir un polímero de acuerdo con la reivindicación 26, donde la relación de agua respecto de 100 del solvente orgánico es de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 (relación en volumen).

30. El proceso para producir un polímero de acuerdo con la reivindicación 26, donde la relación de agua respecto de 100 del solvente orgánico es de aproximadamente 40 (relación en volumen).

31. Un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 15.000 y que tiene una relación de peso molecular medio en peso a peso molecular medio en

número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo.

32. Uso de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal de la misma de acuerdo con la reivindicación 31 para producir la composición de liberación sostenida que no incluye gelatina.

33. Una microesfera que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una sal del mismo, y un derivado de la LH-RH o una sal del mismo, y no contiene gelatina.

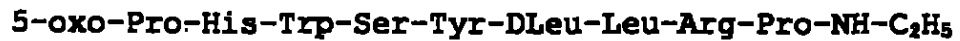
34. La microesfera de acuerdo con la reivindicación 33, donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo es un péptido representado por la fórmula:



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

137
(57)

35. La microesfera de acuerdo con la reivindicación 33, donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo es un péptido representado por la fórmula:



o un acetato del mismo.

36. La microesfera de acuerdo con la reivindicación 33, donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo está contenido en aproximadamente el 5 % (p/p) a aproximadamente el 24 % (p/p).

37. La microesfera de acuerdo con la reivindicación 33, que es una microcápsula.

38. La microesfera de acuerdo con la reivindicación 33, donde el derivado de la LH-RH o una sal del mismo se libera durante al menos más de 2 semanas.

39. Un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un anticonceptivo que comprende la microesfera de acuerdo con la reivindicación 33.

40. Un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama luego de la operación de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la microesfera de acuerdo con la reivindicación 33.

41. Un método para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz y dismenorrea, o un anticonceptivo que comprende la administración a un mamífero de una dosis efectiva de la microesfera de acuerdo con la reivindicación 33.

42. 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 microesfera de acuerdo con la reivindicación 33.

Resumen

El objeto de la presente invención consiste en proveer una composición de liberación sostenida que contiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido aun cuando no esté incluida la gelatina, y suprime su liberación inicial excesiva y, de esta manera, puede lograr una velocidad de liberación estable durante aproximadamente un mes.

Una composición de liberación sostenida que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación o un peso molecular medio en peso y un peso molecular medio en número de aproximadamente 1,90 ó menos, o una sal del mismo, y una sustancia fisiológicamente activa.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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/G19476WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/EA/416)
International application No. PCT/JP 02/06526	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 A61K9/16		
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 <u>2</u> 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 02/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epou d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ JP 02/ 06526

161
161

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).

162
102

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 Expediente Solicitante o Agente GW/G19476WO	PARA OTRAS ACCIONES Internacional Preliminar (Formato PCT/IPEA/416)	Véase notificación transmisión Informe Examen
Solicitud Internacional No. PCT/JP02/06526	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 A61K9/16		
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 2 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

02/04/2003

Nombre y dirección postal de IPEA/
Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. (+49-89)2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89)2399-4465

Funcionario autorizado
SSEGERT K
Teléfono No. (+49-89)2399 2828

Formato PCT/IPEA/409 (carátula) P20476 (octubre 2002)

163
163

PRELIMINAR INTERNACIONAL

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 objeto 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).

164
164
SUPERINTENDENCIA Y LICENCIACION
Folios: 164
Radicacion: 03111740 00000000
Fecha (DND): 2003-12-22 17:18:36
Tramite: 011 PCI-PATENT 3/3 FASE NULI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 91,164
FECHA : DICIEMBRE 16 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923922	16/12/2003	54,088,000.00

***** 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

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 01763-841-002-1

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:

ANDREA ROSSE

Fecha:

Folios 166, 167 y 168
Extracto publicación



166

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Oficio N° 01695

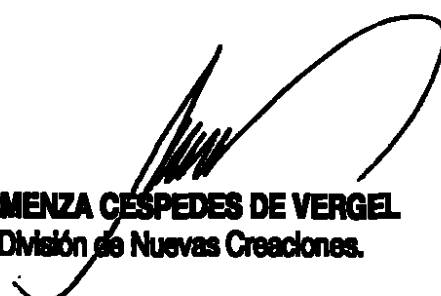
ASUNTO:	Radicación N°	03-111730
	Solicitud Internacional	PCT/JP02/08528
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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. 28-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 a), 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 _____.