

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558- -00010-0000

Fecha: 2013-01-23 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 190

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia Expediente No. 09063558
Asunto Solicitud de patente para
**UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE
COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE
ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO
UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA**
Solicitante **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud 18 de junio de 2009

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **16499** notificado por fijación en lista de 18 de septiembre de 2012. Mediante memorial del 7 de diciembre de 2012 se solicitó un plazo de treinta días para atender dicho oficio.
2. Mediante oficio No. **16499** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel. (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2.1. Claridad en las reivindicaciones

De acuerdo al Señor Examinador, la reivindicación 5 menciona un producto pero sus características son de un procedimiento. Además, en la reivindicación 25, la frase “estable durante...” refiere un resultado a alcanzar

En relación a lo mencionado por el Examinador, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio donde las reivindicaciones objetadas 5 y 25 han sido eliminadas. En consecuencia, se entienden superadas dichas objeciones.

2.2. Análisis de nivel inventivo

El Examinador refiere que el documento D1 se considera el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

El Señor Examinador refiere que la diferencia (sic) entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición de D1 consiste en el rango de contenido de péptido activo (15 – 35%) y en el rango de PM del polímero de ácido láctico (11000 – 27000).

La descripción presenta que 6 meses después de la administración de la composición de esta solicitud al paciente, la concentración de suero es 0,39, 0,84 ó 0,35 ng/mL. Considerando que 6 meses después de la administración de la composición de D1 al paciente, la concentración en suero es 1,46 ng/mL; se infiere que la composición del estado de la técnica es superior a la composición de esta solicitud. Por tanto, no hay evidencia que al incluir un contenido de péptido activo de 15 – 35% y un polímero de ácido láctico (11000 – 27000) proporcione una composición con algún efecto técnico superior al que ya proporcionaba la composición de D1.

De acuerdo al Señor Examinador, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿Cómo modificar la composición

conocida en D1 para proporcionar otra composición alternativa?"; según el Examinador, D2 divulga una composición de liberación sostenida; una persona versada en la materia tomaría el documento D1 lo combinaría con las enseñanzas de D2 y entonces obtendría lo reivindicado en la presente solicitud.

En consecuencia, la composición de interés se deriva de manera obvia del estado del arte y carece de nivel inventivo.

Se considera que el procedimiento reivindicado también carece de altura inventiva.

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Primero queremos llamar la atención que el nuevo capítulo reivindicatorio reclama composiciones que son caracterizadas por contener ácido esteárico como ingrediente esencial.

Por otra parte, D1 (EP1043801) y D2 (US2005079224) no describen ni sugieren la inclusión de ácido esteárico en una composición de liberación sostenida. Aún más D2 no relaciona el péptido (leuproleina) de la composición reclamada.

Apoyados en estas características, la composición de liberación sostenida de la invención reclamada presenta efectos excelentes, tales como lograr que la concentración del fármaco en sangre sea la ideal en el comienzo de cierto período de tiempo en la etapa temprana de la administración a un paciente y que un péptido fisiológicamente activo soluble en agua como ingrediente activo se pueda liberar en forma sostenida y estable durante una período de tiempo más prolongado (ver descripción, página 36). Estos notables efectos se demuestran en el ejemplo 10 de la descripción. Esto indica que existen varios efectos técnicos sorprendentes que hacen que la invención reclamada presente altura inventiva.

Para soportar estos notables efectos nos permitimos adjuntar un experimento que exhibe la comparación en el tiempo de evolución de la concentración en el suero del acetato de leuporelina entre el antecedente D1 y la invención reivindicada.

Como lo muestra el ejemplo comparativo, la invención reclamada exhibe excelentes efectos en la supresión del “estallido inicial (liberación excesiva) del acetato de leuporelina en 24 horas” como también la mejora de “la liberación del fármaco (i.e. acetato de leuporelina) de un día a ocho semanas después de la administración”. Estos efectos no son obvios partiendo de D1.

En consecuencia, la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado. Además, de acuerdo al artículo 36 de la Decisión 486 el solicitante podrá en cualquier momento del trámite dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, por lo que me permito presentar una solicitud divisional que está basada en las reivindicaciones originales.

Las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la solicitud fueron las siguientes:

- 3.1. Nueva redacción de la reivindicación 1, limitando el péptido al relacionado inicialmente en la reivindicación original 3
- 3.2. El ácido esteárico se añade como ingrediente esencial de la reivindicación 1

- 3.3. Nueva redacción de la reivindicación 38, limitando el péptido al relacionado inicialmente en la reivindicación original 3
- 3.4. El ácido esteárico se añade como ingrediente esencial de la reivindicación 38
- 3.5. Las reivindicaciones originales 5-21, 24, 25, 49 se han eliminado
- 3.6. Se han reorganizado las reivindicaciones restantes.

4. Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. Por lo mismo, también queremos llamar la atención de este Despacho en relación a que esta misma solicitud de patente ha sido concedida en Perú y Chile. Nos permitimos entonces presentar copias de dichos documentos.

5. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 16499, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. **ANEXOS**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 29 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.
- Copia del documento correspondiente al privilegio concedido en Perú.
- Copia del documento correspondiente al privilegio concedido en Chile
- Copia de las pruebas realizadas que demuestran la altura inventiva de la presente solicitud.
- Formulario de división para una solicitud divisional con 49 reivindicaciones
- Comprobante de pago de la tasa oficial por concepto de presentación de solicitud.
- Comprobante de pago de la tasa oficial por concepto de 39 reivindicaciones adicionales a la décima
- Copia del documento de poder para la solicitud divisional.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

26
COLO-14656-0841-050-1
COLO-14656-0841-101-2
COLO-14656-0264-015-2
RBL\RBL\ID-234584\WPC14656
No. M-2013-234584\RBL

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite	
☐ Error material	☒ Modificación a una Solicitud en trámite
☒ Patente de Invención	
☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial	
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante			
Persona Natural ☐	Persona Jurídica ☒		
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa			
Nombre representante legal			
Tipo de empresa	Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐		
Documento de identificación:	☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____		
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad	
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi,	Osaka 541-0045	
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com		2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.063.558

Aparece

Debe ser

Modificación:



Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 29 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.



Modificación al capítulo descriptivo.



Modificación al resumen.



Modificación a los dibujos.



Modificación al solicitante.

5. Anexos

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

866 RBL\NCA\WPC14656\ID-234656

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi,	Osaka 541-0045
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **09.063.558**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-001716

Comprobante de Pago No 13-006546

Fecha : 2013/01/09

Fecha : 2013/01/22

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

Comprobante de pago por 39 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 1.170.000

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia Góebez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **09.063.558** . La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 16499 notificado por fijación en lista del 18 de septiembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 18 de junio de 2009 y la prioridades que allí se reivindican el 18 de diciembre de 2006 y 11 de mayo de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **09.063.558**.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida en donde una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua es dispersado en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales, en donde la sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35 % (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ o una sal del mismo
La composición de liberación sostenida que además contiene ácido láctico.
2. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es uno cualquiera seleccionado entre:
 - (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 y
 - (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.
3. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
o uno de sus acetatos.
4. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
5. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la relación de dicho ácido esteárico y las microcápsulas totales es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso.
6. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la cantidad de dicho ácido esteárico a ser agregada es de 0,1 a 10 moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o su sal.

7. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,9.
8. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,5.
9. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es ácido poliláctico o polilacturo.
10. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es ácido poli-DL-láctico o poli-DL-lacturo.
11. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico.
12. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada en que la relación de composición ácido láctico/ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 60/40 a 99,9/0,1.
13. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 5,0% en peso o menos.
14. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 1,5% en peso o menos.

15. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 0,1% en peso o menos.
16. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 12.000 a 19.000.
17. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 13.000 a 18.000.
18. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.500 a 26.500.
19. Un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa del 15 al 35% en peso con respecto a las microcápsulas totales, y además conteniendo ácido esteárico, que comprende los pasos de:
 - (i) la disolución de un polímero de ácido láctico o una de sus sales en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución,
 - (ii) la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua, para preparar una segunda solución,
 - (iii) la mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven uniformemente,
 - (iv) la adición del ácido esteárico a una cualquiera de la primera solución, segunda solución y tercera solución

- (v) la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión aceite/agua, y
 - (vi) eliminación del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua (in-water drying method) a una temperatura controlada aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ o una sal del mismo.
20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000.
21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.
22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado en que el solvente mixto en el cual se agrega un tercer solvente miscible en agua adicionalmente al primer solvente, se usa como un solvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en el paso (i).
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado en que las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión aceite/agua se ajustan a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C.
24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, el cual se caracteriza en que se agrega ácido esteárico adicionalmente a la primera solución y/o a la segunda solución o a la tercera solución.
25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, el cual se caracteriza en que el ácido esteárico se disuelve en la segunda solución.
26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso.

- 1 *
27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
 28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso.
 29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, el cual se caracteriza en que la cantidad a de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 20 a 23% en peso.

RBL\RBL\ID-234569WPC14656

EXPERIMENT

1. Production of Microcapsules

< Microcapsules of the present invention (Lot. OW6M-MC-SA-L02)>
Microcapsules comprising leuporelin acetate (acetate salt of the peptide specified in the current claim 3), lactic acid polymer and stearic acid were prepared according to the method described in Example 20 of the present specification.

< Microcapsules of EP 1048301 A1 (Lot. MC-6M171LS)>
Microcapsules comprising leuporelin acetate, lactic acid polymer and 3-hydroxy-2-naphthoic acid were prepared according to the method described in Example 13 of EP 1048301 A1.

2. Serum concentration of leuporelin acetate

Transition in the serum concentration of leuporelin acetate was evaluated according to the methods described in Experimental Example 6 of the present specification. Namely, microcapsules were suspended, respectively in the dispersal vehicle, and subcutaneously administered to rats at the dose of 9 mg/rat in terms of leuporelin acetate. Then, the serum concentration (ng/ml) of leuporelin acetate was measured periodically. The results are shown in Table 1.

Table 1

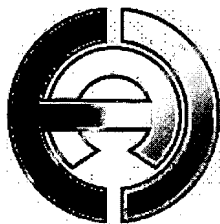
Time after administration	Microcapsules of the present invention (Lot. OW6M-MC-SA-L02)	Microcapsules of EP 1048301 A1 (Lot. MC-6M171LS)
0 min	0 ng/ml	0 ng/ml
1 hour	133±13.0 ng/ml	745±43.6 ng/ml
4 hours	9.31±1.61 ng/ml	107±29.0 ng/ml
24 hours	2.10±0.29 ng/ml	6.11±2.14 ng/ml
2 weeks	2.67±1.54 ng/ml	1.18±0.28 ng/ml
4 weeks	1.20±0.24 ng/ml	0.70±0.12 ng/ml
8 weeks	1.61±0.42 ng/ml	0.71±0.43 ng/ml

Figures in the table show Mean±SD for four rats (Lot. OW6M-MC-SA-L02) and five rats (Lot. MC-6M171LS).

As shown in Table 1, the initial burst (excessive release) of leuporelin acetate within 24 hours of “Microcapsules of the present invention” was extremely low as compared with that of “Microcapsules of EP 1048301 A1”. Thus, it is obvious that the initial burst can be remarkably suppressed in the sustained-release composition of the present invention comprising stearic acid.

In addition, the drug (i.e., leuprorelin acetate) release over one day (24 hours) to eight weeks after the administration was more stable in "Microcapsules of the present invention" as compared with that in "Microcapsules of EP 1048301 A1". Thus, it is obvious that the drug release over one day (24 hours) to eight weeks after the administration can be remarkably improved in the sustained-release composition of the present invention comprising stearic acid.

<End of text>



**ESTUDIO COLMENARES
& ASOCIADOS**

**PATENT & TRADEMARK ATTORNEYS
P.O. BOX 277
LIMA 100, PERU**

Office:
Bolognesi 125 Floor 9
Miraflores, Lima 18, Peru

FAX (511)4450347, + 4444102
TEL (511)4465793, + 4466457

email@colmenares.com.pe
www.colmenares.com.pe

TO: AOYAMA & PARTNERS
Osaka Central
P.O. Box 16,
530-8691
JAPAN

Pages : 1
Our Ref. : 2-11475
Your Ref.: 551538

Date: July 24, 2012

VIA FACSIMILE: info@aoyamapat.gr.jp

Attn. Dr. Mitsuo Tanaka

RE.: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Peruvian Patent Application No.000035-2008/OIN

Dear Sirs,

With further reference to this case, we are please to inform you that now the Patent Office has issued in this case the First Instance Administrative Resolution No.000087-2012/CIN-INDECOPI, whereby the present patent application has been granted for claims 1-30, and the opposition filed by UNIMED DEL PERU S.A. has been declared as ungrounded.

The Authority considers the set of 30 claims filed with our brief of May 3, 2012 in reply to the Technical Report JC 29-11/A fulfills the requirements of patentability.

Consequently, the present patent application has been granted for twenty years for claims 1-30.

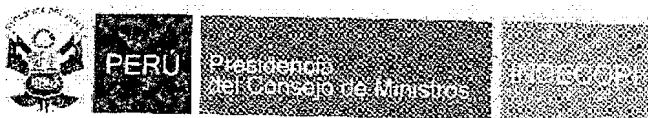
Now we will wait for the issuance of the Letters Patent and inform you opportunely.

LGF/wv

Yours faithfully,

ESTUDIO COLMENARES & ASOCIADOS

Luis Gayoso F



DIRECCION DE INVENCIÓNES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS
Comisión de Invenções y
Nuevas Tecnologías

EXPEDIENTE N° 000035-2008/OIN

RESOLUCION N° 000087-2012/CIN-INDECOPI

Lima, 16 de julio de 2012

MODALIDAD : PATENTE DE INVENCION
SOLICITANTE : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED
OPOSITOR : UNIMED DEL PERÚ S.A.
SUMILLA : SOLICITUD CONCEDIDA.
OPOSICIÓN INFUNDADA.

1. ANTECEDENTES

Mediante expediente N° 000035-2008/OIN, iniciado el 02 de enero de 2008, con prioridades de fechas 18 de diciembre de 2006 y 11 de mayo de 2007, TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED de Japón, solicita patente de invención para "COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y METODOS PARA PRODUCIRLAS", C.I.P. 7 A61K 9/16; A61K 31/55, cuyos inventores son TOMOMICHI FUTO, KAZUHIRO SAITO, TETSUO HOSHINO, y MASUHISA HORI, a la cual formuló oposición UNIMED DEL PERÚ S.A., de Perú.

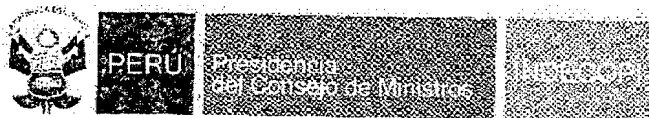
2. ANALISIS

2.1. Fundamentos de la oposición

Mediante escritos de fechas 15 de abril y 08 de julio de 2009, UNIMED DEL PERÚ S.A. se opuso al registro de la presente solicitud, manifestando que la invención que se busca proteger, no cumple con el requisito de novedad.

Señaló que la presente invención cuenta con la solicitud internacional N° PCT/JP2007/074617, publicada bajo número WO 2008/075762 A1, que a su vez reivindica las prioridades invocadas en el presente expediente, es decir la US 60/875,364 del 18 de diciembre de 2006, y la US 60/917,401 del 11 de mayo de 2007.





Finalmente, indicó que el antecedente del reporte internacional de búsqueda efectuado para la mencionada solicitud PCT afecta la novedad de las reivindicaciones de la presente solicitud. En ese sentido, precisó que el documento EP 1 048 301 A, publicado el 02 de noviembre de 2000, afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 67 de la presente solicitud de registro.

2.2. Contestación a la oposición formulada por Unimed del Perú S.A.

Mediante escrito de fecha 16 de septiembre de 2009, el solicitante da respuesta a la oposición formulada por Unimed del Perú S.A. señalando que el opositor no brinda en ningún momento ni un solo argumento técnico relevante y tan sólo se limita a citar jurisprudencia, por lo que a partir de dichos contenidos es imposible determinar cuales fueron las razones técnicas específicas que lo motivan a conjeturar que la formulación de la invención solicitada se encuentra anticipada en los documentos del arte citados. Agregó que, no obstante lo indicado, procede a presentar un nuevo pliego de setenta (70) reivindicaciones.

Con respecto a las diferencias entre la presente solicitud de patente y el documento EP 1 048 301 citado como antecedente, el opositor señaló que la composición de liberación sostenida de EP 1 048 301 ha sido producida mediante el uso de un método de "emulsificación agua/aceite/agua", a diferencia de la composición de la invención que ha sido producida mediante un método de "emulsificación aceite/agua", como resultado de esto, se observa que en las composiciones de la solicitud de patente la sustancia fisiológicamente activa (peptídica) se encuentra dispersada de manera uniforme en una microcápsula que comprende polímero de ácido láctico o una sal del mismo; y donde dicha sustancia fisiológicamente activa se encuentra comprendida en una alta calidad de 15% a 35% peso/peso en la composición de liberación sostenida.

En cuanto a los efectos superiores de la invención solicitada frente al documento EP 1 048 310, el solicitante indicó que en las formulaciones de la invención, la sustancia fisiológicamente activa se encuentra dispersa de manera uniforme y a una alta concentración, que se encuentra entre 15% (peso/peso) y 35% (peso/peso) en la composición de liberación sostenida.

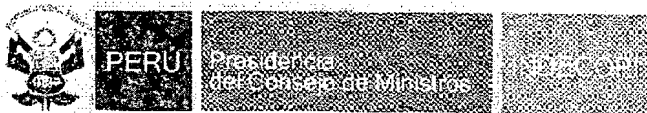
Finalmente, indicó que a partir de los argumentos expuestos se demuestra que la presente solicitud de patente no se encuentra anticipada ni sugerida por ninguno de los documentos del estado de la técnica, y la materia de la invención tampoco puede ser considerada como obvia.

3. ANALISIS DE LO ACTUADO

3.1. Legislación pertinente

De conformidad con lo dispuesto por el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en





todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.

Por su parte, el artículo 16 de la Decisión acotada, establece que una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

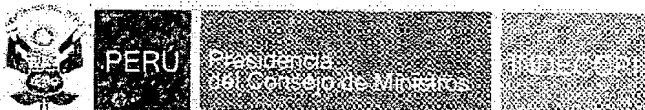
El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior.

El artículo 42 de la Decisión citada establece que dentro del plazo de sesenta días siguientes a la fecha de la publicación, quien tenga legítimo interés, podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención. A solicitud de parte, la oficina nacional competente otorgará, por una sola vez, un plazo adicional de sesenta días para sustentar la oposición. Las oposiciones temerarias podrán ser sancionadas si así lo disponen las normas nacionales.

El artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que si se hubiere presentado oposición, la oficina nacional competente notificará al solicitante para que dentro de los sesenta días siguientes haga valer sus argumentaciones, presente documentos o redacte





nuevamente las reivindicaciones o la descripción de la invención, si lo estima conveniente; y que a solicitud de parte, la oficina nacional competente otorgará, por una sola vez, un plazo adicional de sesenta días para la contestación.

El artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. En el tercer párrafo de este artículo se establece que si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Finalmente, el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, establece que si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará.

3.2. Examen de patentabilidad

Mediante proveído de fecha 21 de septiembre de 2009, la Secretaría Técnica de la Comisión de la Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías dispuso, de conformidad con las funciones conferidas por el artículo 44.3, literal b), del Decreto Legislativo N° 1033, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual¹, que se emitiera el informe técnico correspondiente. Asimismo, se dejó constancia que, conforme a ley, la valoración final de los medios probatorios presentados por las partes sería efectuada al momento de resolver.

Mediante Informe Técnico JC 29-11, que corre de fojas 418 a 426 del expediente, se analizó la memoria descriptiva y el pliego de 72 reivindicaciones originalmente presentadas; el escrito de oposición presentado por UNIMED DEL PERÚ S.A. con fecha 15 de abril de 2009; así como el escrito de fecha 08 de julio de 2009 adjuntado también por éste último; y el escrito de contestación a la oposición presentado por el solicitante con fecha 16 de septiembre de 2009, incluyendo el nuevo pliego de 70 reivindicaciones adjuntado con el mismo, concluyéndose que:

- Las reivindicaciones 1 a 63 no cumplen con el requisito de claridad de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la

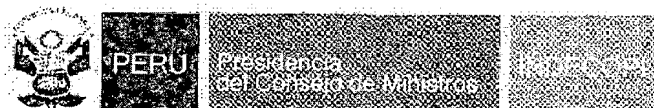
¹ **Decreto Legislativo N° 1033**

44.3 Son funciones de las Secretarías Técnicas del Área de Propiedad Intelectual:

(...)

b) Instruir y tramitar los procedimientos administrativos seguidos ante las Comisiones, ejerciendo facultades de investigación y de actuación de medios probatorios, a fin de proporcionar a las Comisiones elementos de juicio para la resolución de los asuntos sometidos a su competencia;

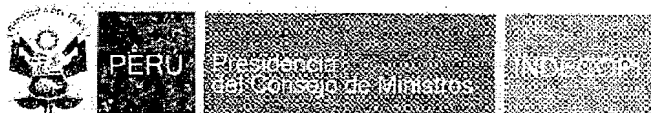




Comisión de la Comunidad Andina. Al respecto se efectuaron las siguientes precisiones:

- En la reivindicación 1 (líneas 6 a 8) se describe que "en donde una sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales"; entendiéndose que la sustancia activa a la cual se hace referencia en dicho párrafo es distinta a la sustancia activa definida inicialmente por el compuesto 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂. En ese sentido, la "sustancia fisiológicamente activa" de las líneas 6 a 8 implican un número ilimitado de compuestos específicos, los cuales no tienen sustento en la descripción; por lo que debe precisarse que la sustancia activa mencionada en las líneas 6 y 7, es la misma a la que se hace referencia en las líneas 1 y 2 del texto de la reivindicación 1. Asimismo, se sugirió incorporar como característica de la composición de la reivindicación 1, el tipo de emulsión formado en la composición, el cual es aceite en agua (aceite/agua), ya que es una característica distintiva de la invención.
- Las reivindicaciones 2 a 39, 53 a 62 al ser dependientes de la objetada reivindicación 1, se considera que también carecen del requisito de claridad.
- La reivindicación 40 describe un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida, pero no se especifica cuál es la sustancia fisiológicamente activa, dejando abierta la posibilidad para un número ilimitado de compuestos, incluso aquellos que no tienen sustento en la memoria descriptiva. Tampoco se hace alusión a que el procedimiento que se pretende proteger esté relacionado con la reivindicación 1, por lo que, aparentemente, esta reivindicación no tendría vinculación con el objeto materia de protección, referido a una composición de liberación sostenida del agente activo 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂.
- Las reivindicaciones 41 a 52, al ser dependientes de la objetada reivindicación 40, se considera que también carecen del requisito de claridad.
- Del mismo modo, la reivindicación 63, al encontrarse relacionada a la reivindicación 1, también carece de claridad.
- Adicionalmente, cabe mencionar que las reivindicaciones 3 y 4 definen las composiciones de liberación sostenida mediante un resultado a alcanzar al señalar que: "comprende mantener un nivel sanguíneo de droga efectivo durante un periodo... por liberación in vivo de la





sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida".

- Al respecto, se precisa que las reivindicaciones se deben definir sobre la base de sus características esenciales, estructurales o funcionales; no siendo permitido que una reivindicación sea definida por el resultado a alcanzar, ya que ésta no es una característica técnica de la invención², por lo que dichas reivindicaciones deberían ser retiradas.
- En la reivindicación 7, la composición de liberación sostenida se define sobre la base de su *preparación o fabricación*, lo cual no está permitido, salvo que no se pueda definir la composición por sus características estructurales³, lo cual no es el caso, ya que la composición puede ser perfectamente caracterizado mediante sus ingredientes; en ese sentido, dicha reivindicación debería ser suprimida.
- La reivindicación 14 se utiliza la expresión "*alcohol inferior*", la cual es vaga e imprecisa.
- Las reivindicaciones 26 y 27 definen a la composición mediante un resultado a alcanzar al señalar, respectivamente, que la composición se caracteriza por ser "*fácilmente dispersable en un medio de dispersión*" y por ser "*estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio de dispersión*"; dichas características no son características estructurales sino son propiedades deseables; en ese sentido, dichas reivindicaciones deben ser suprimidas.
- La reivindicación 33 carece de claridad por cuanto es dependiente de sí misma y de la reivindicación 34, lo cual no guarda una relación de orden con las dependencias.
- En las reivindicaciones 37 a 39 no queda claro cuál es el rango del peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico, ya que se consignan en dichas reivindicaciones 2 rangos distintos, los cuales crean confusión y les resta claridad.
- En las reivindicaciones 51 y 52 se hace referencia a un resultado a alcanzar al señalar que la composición mantiene un nivel sanguíneo de droga efectivo durante un período de 60 a 130 días y 120 a 400 días, respectivamente, por liberación *in vivo* de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida; razón por la que dichas reivindicaciones deberían ser eliminadas.
- Las reivindicaciones 53, 54, 58, 59 definen a la composición sobre un resultado a alcanzar al hacer referencia a la concentración sanguínea máxima en un determinado tiempo; sin embargo, dicha característica no

² Ver Numeral 4.6.6 (página 41) "Definición por el resultado a alcanzar" del Manual Andino de Patentes, Edición 2004.

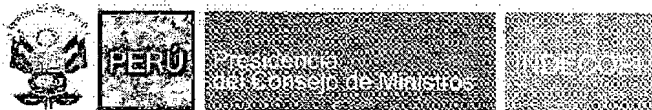
³ Ver Numeral 4.6.8 (página 41) "Producto definido por su proceso de fabricación" del Manual Andino de Patentes, Edición 2004.



es una característica estructural de la composición; por lo que dichas reivindicaciones deberían ser eliminadas.

- Las reivindicaciones 55 a 57 y 60 a 62 definen a la composición sobre un resultado a alcanzar al hacer referencia al área debajo de la curva de concentración sanguínea-tiempo (AUC) del ingrediente activo en un determinado tiempo, por lo que dichas reivindicaciones deberían ser eliminadas.
- Las reivindicaciones 64 y 65 al definir a: *"Un agente profiláctico o terapéutico para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, cáncer de mama premenopáusico postoperatorio, entre otras..."* hacen referencia a un uso; del mismo modo, las reivindicaciones 69 y 70 al señalar *"uso de la composición de liberación..."*, se encuentran claramente definiendo un uso; por lo que dichas reivindicaciones no son patentables, de conformidad con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y su Interpretación por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el proceso 89-AI-2000 publicado en la Gaceta Oficial N° 722 del 12 de octubre del 2001, que sólo considera patentables los productos o procedimientos y no los usos.
- Las reivindicaciones 66 a 68 al señalar *"Un método para prevenir..."* o *"El método de acuerdo con la reivindicación..."*, se encuentran definiendo un método de tratamiento, razón por la cual dichas reivindicaciones no son patentables, de conformidad con lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, ya que sólo se consideran patentables los productos o procedimientos y no los métodos terapéuticos.
- Al haberse objetado el pliego de reivindicaciones debido a la falta de claridad (reivindicaciones 1 a 63), por definir un uso (reivindicaciones 64, 65, 69 y 70) y por definir un método de tratamiento (reivindicaciones 66 a 68), se determina que no correspondiente emitir pronunciamiento respecto de los argumentos planteados por el opositor en contra de la novedad de la invención solicitada, así como tampoco, respecto de los argumentos de defensa planteados por el solicitante.

Adicionalmente, y a modo de evaluación preliminar, el referido Informe Técnico estableció que la reivindicación 1 cumpliría con el requisito de novedad conforme a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En ese sentido, se determinó que el documento más cercano a la presente solicitud de registro es el documento D1: EP 1 048 301 A1, publicado el 02 de noviembre del 2000; y en el que se describe una composición de liberación sostenida que contiene ácido hidroxinaftoico o su sal, una sustancia biológicamente activa y un polímero biodegradable, así como un método de producción, y una composición farmacéutica que contiene dicha composición de liberación sostenida. Además, en sus páginas 2 y 3, se describe que la sustancia activa puede ser un derivado de LH-RH (Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante), tal como 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, el ácido hidroxinaftoico es el ácido 3-hidroxi-2-naftoico y donde el polímero biodegradable es un polímero del ácido α -hidroxicarboxílico (tal como por ejemplo polímero de ácido láctico). Donde el derivado de



la LH-RH o su sal se encuentra en una cantidad de 14% (w / w) al 24% (w / w) y el peso molecular promedio del polímero del ácido láctico está preferentemente entre 20'000 y 50'000. Asimismo, en sus páginas 19 a 20, se describe la preparación de composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprende el compuesto acetato de leuprolida, las cuales han sido elaboradas mediante emulsificación tipo agua en aceite (W/O) o agua/aceite/agua (W/O/W).

Del análisis efectuado se advirtió que la reivindicación 1, a diferencia de las composiciones descritas en el documento D1 se forma mediante una emulsificación tipo "aceite/agua" en tanto que en el documento D1 las composiciones se forman mediante una emulsificación tipo "agua/aceite/agua" o una emulsificación tipo "agua/aceite", por lo indicado, se consideró que el documento D1 no anticiparía a la composición de la reivindicación 1.

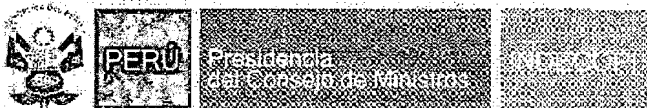
No obstante lo indicado en el párrafo que antecede, en dicho análisis preliminar también se estableció que la reivindicación 1 no cumpliría con el requisito de nivel inventivo de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En ese sentido, se indicó que de acuerdo con la descripción el problema que la presente solicitud pretende resolver consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprende un péptido capaz de obtener una tasa de liberación estable durante un periodo largo de tiempo por la supresión de la liberación excesiva inicial dentro de un día después de la administración y que contenga una alta cantidad del agente activo por unidad de volumen de la preparación de liberación sostenida; siendo la solución propuesta, el proveer una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un péptido como una sustancia fisiológicamente activa de fórmula 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C2H5 o Gly-NH₂, o una de sus sales, dispersado en forma uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales, elaborado bajo una suspensión aceite/agua, en donde dicha sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, y el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 11.000 a 27.000.

Considerando al documento D1 como antecedente más cercano, se advirtió que dicho documento revela al igual que la reivindicación 1 de la presente solicitud, una composición de liberación sostenida de una sustancia activa peptídica, tal como acetato de leuprolida⁴, el cual también puede estar contenida en un alto porcentaje en la composición, llegando a 21,3% en peso (ejemplos 7 y 8), 15,88% (ejemplo 11) y 21,31% (ejemplo 12); diferenciándose únicamente con la composición de la invención solicitada, en el tipo de emulsificación empleado en su fabricación; es decir que, en la composición de la invención se empleó una emulsificación aceite en agua (O/W), en tanto que en el documento D1 se empleó la emulsificación agua en aceite (W/O) y la emulsificación agua/aceite/agua (W/O/W).

En ese sentido, la reivindicación 1 resultaría obvia a la luz del documento citado, toda vez que el documento D1 enseña la posibilidad de

⁴ Llamado también Leuporelina.





utilizar dos tipos de emulsificaciones con fases externas distintas, es decir, una con fase externa oleosa tal como el tipo W/O y otra con fase externa acuosa tal como el tipo W/O/W, por lo que una persona normalmente versada en la materia hubiera estado en la posibilidad de utilizar una variante de emulsificación ya conocida que tenga también una fase externa acuosa, como es el caso de la emulsificación de tipo O/W y obtener probablemente similares propiedades de incorporación y/o liberación del agente activo.

De otro lado, el solicitante señala que el hecho de emplear la emulsificación aceite en agua (O/W) en la composición de la presente invención, permite incorporar altas cantidades del agente activo (en un rango de 15 a 35%) y permite su liberación estable durante un periodo largo de tiempo por la supresión de la liberación excesiva inicial dentro de un día después de la administración; sin embargo a partir del documento D1 se observa que las composiciones ahí descritas también tienen alta carga del agente activo, los cuales se encuentran dentro del rango establecido para la presente invención, por lo que el problema técnico planteado al respecto se habría resuelto a partir del documento D1.

Por otro lado, si bien en la memoria descriptiva se ha presentado un cuadro comparativo que pretendería demostrar que las composiciones de la presente invención, a diferencia del documento D1, pueden proveer la supresión de la excesiva liberación de droga dentro de las 24 horas después de la administración; sin embargo, se observa que el ejemplo comparativo 1 utilizado para la comparación no es equivalente al descrito en el documento D1, ya que en el ejemplo 1 comparativo descrito en la presente invención no se mantienen las proporciones de los ingredientes para la elaboración de la composición final, donde se utiliza una mayor cantidad de excipientes en relación al agente activo, razón por la cual se obtiene finalmente una menor carga de agente activo en la composición del ejemplo comparativo 1; asimismo se ha incorporado el compuesto manitol, el cual no se ha utilizado en el documento D1, además en el documento D1 se ha utilizado en la preparación de la composición el ácido 3-hidroxi-2-naftoico, en tanto que en el ejemplo comparativo 1 descrito en la memoria descriptiva dicho compuesto no se ha incluido. En ese sentido, al no haberse utilizado una composición equivalente a la composición revelada en el estado del arte, el cuadro comparativo presentado en la descripción no permite determinar realmente que las composiciones de la invención presenten una actividad mejorada en relación la liberación del agente activo dentro de las primeras 24 horas, por lo que el nivel inventivo no puede ser reconocido. Finalmente, cabe indicar que las comparaciones deben realizarse no sólo con respecto a las composiciones del documento D1 relacionadas con la emulsificación tipo W/O/W sino también con respecto a las emulsificaciones tipo W/O, ya que el elemento distintivo en la presente invención está relacionado al tipo de emulsificación.

Mediante proveído de fecha 04 de enero de 2012 se comunicó el Informe Técnico antes mencionado, para que el solicitante hiciera valer los argumentos y aclaraciones que considerase pertinentes, en el plazo de sesenta días hábiles, los cuales fueron prorrogados por treinta días hábiles adicionales a solicitud de parte.





PERU

Presidencia
del Consejo de Ministros

13/05/2012

Mediante escrito de fecha 03 de mayo de 2012, el solicitante respondió el informe técnico anterior, presentando argumentos destinados a contradecir lo concluido por dicho informe; así como un nuevo pliego de treinta (30) reivindicaciones, lo cual fue analizado en el Informe Técnico JC 29-11/A, que corre de fojas 450 a 456 del expediente, concluyéndose que:

- Las reivindicaciones 1 a 30, presentadas con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, cumplen con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, de conformidad con lo establecido en los artículos 16, 18 y 19, respectivamente de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- El solicitante como respuesta al Informe Técnico JC 29-11, presentó argumentos así como un nuevo pliego modificado de 30 reivindicaciones.

En cuanto a las objeciones de uso y método de tratamiento, que afectaban a las antiguas reivindicaciones 64 a 70 sostiene que dichas reivindicaciones han sido retiradas del nuevo pliego de reivindicaciones.

En cuanto al requisito de claridad, el solicitante señaló que se han realizado las modificaciones necesarias para satisfacer las sugerencias establecidas en el informe técnico anterior. Sin embargo, precisa que contrariamente a lo señalado en dicho informe, el tipo de emulsión no es una característica distintiva de la invención, sino la dispersión esencialmente uniforme del péptido activo en el polímero biodegradable, por ejemplo señaló que incluye pero no se encuentra limitada a una microcápsula endurecida por eliminación del solvente orgánico usando un método de secado en agua de una microcápsula generada por medio de un proceso de emulsificación, con la condición de que el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable estén totalmente disueltos en el solvente orgánico; por lo que señaló que en ese caso la composición de liberación sostenida no se encuentra limitada a la preparación de una suspensión agua/aceite.

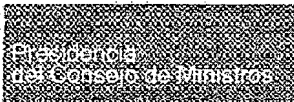
En respaldo del nivel inventivo, indicó que el elemento distintivo de la invención no necesariamente está relacionado al tipo de emulsificación, sino más bien se encuentra relacionado con la dispersión uniforme del péptido fisiológicamente activo en el polímero biodegradable. También señaló que se ha enmendado la reivindicación 1, teniendo ahora que se caracteriza por tener al ácido esteárico como ingrediente esencial. Refiere que el ácido esteárico, según los ejemplos, mejora la velocidad de liberación del fármaco, y puede proporcionar la mejora de los niveles de la concentración sanguínea en la parte inicial (de 24 horas a 1 mes después de la administración) y la parte de mantenimiento (1 mes o más tarde después de la administración), en donde se tiene el péptido activo fisiológicamente soluble en agua como un ingrediente activo que puede ser dar la liberación sostenida de forma estable por un largo periodo de tiempo. Así, indicó que en los ejemplos 8 y 10 se mantuvo un alto nivel de concentración del fármaco y se mostró un modelo de concentración sanguínea más favorable. Agregó también que, la adición de ácido



esteárico en una composición de liberación sostenida no se encuentra revelada ni sugerida en el documento D1; ni se muestra el efecto mejorado obtenido con la adición de este compuesto.

- De la verificación efectuada al nuevo pliego de 30 reivindicaciones presentado con el escrito de fecha 03 de mayo del 2012, se advierte que no implican una ampliación de la invención, conforme a lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina; ya que en las nuevas reivindicaciones se ha especificado que la composición de liberación sostenida contiene ácido esteárico, lo cual tiene sustento en las reivindicaciones 24 a 25 originalmente presentadas. Asimismo, las nuevas reivindicaciones 1 a 30 tienen sustento en las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 24, 25, 28 a 60 y 63 respectivamente, presentadas con el escrito de fecha 16 de septiembre del 2009, las cuales a su vez tienen soporte en las reivindicaciones originalmente presentadas, tal como se ha descrito en el informe técnico anterior.
- Del mismo modo, habiéndose verificado que en el pliego de reivindicaciones presentado con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, se han eliminado las reivindicaciones referidas a uso y métodos de tratamiento, se considera que dichas objeciones han sido superadas. Cabe señalar que dicho pliego reivindicatorio, al definir un producto y un procedimiento, y al no estar afectado por los artículos 15, 20 y 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se considera susceptible de ser patentado.
- Asimismo, las reivindicaciones 1 a 30, presentadas con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, cumplen con el requisito de claridad conforme a lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad andina, toda vez que se han superado las objeciones descritas en el punto 6 del Informe Técnico JC 29-11.

En ese sentido, se tiene que en las reivindicaciones 1 y 19 (antes reivindicaciones 1 y 40 respectivamente), se ha especificado que la sustancia fisiológicamente activa, contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) se refiere al compuesto 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂. Asimismo, se indicó que no es necesario incluir el tipo de emulsión tal como se solicitó en el informe técnico anterior, ya que no es una característica distintiva de la invención, y que por el contrario, indica que lo que constituye una característica distintiva de la invención es la dispersión uniforme del péptido activo en el polímero biodegradable. Por lo indicado, el examinador consideró que ya no es necesario incluir el tipo de suspensión como elemento distintivo de la invención.



Además, se ha verificado el retiro en el pliego reivindicatorio bajo análisis, de toda frase referida a un resultado a alcanzar, así como la expresión imprecisa "alcohol inferior".

- De otro lado, conforme se indicó en el Informe Técnico JC 29-11, el documento más cercano a la presente solicitud de registro es el documento D1: EP 1 048 301 A1; sin embargo, la composición de la reivindicación 1, presentada con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, a diferencia de la composición revelada en el documento citado, contiene en su composición ácido esteárico, en tanto que en el documento D1 se utiliza el ácido hidroxinaftoico; en ese sentido, se tiene que el documento D1 no anticipa a la composición de la reivindicación 1 que se pretende reivindicar.

Asimismo, la reivindicación 19 que describe la preparación de una composición de liberación sostenida como el descrito en la reivindicación 1, tampoco se encuentra anticipada por el documento D1.

Por lo indicado, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 18, así como la reivindicación 19 y sus dependientes 20 a 29, cumplen con el requisito de novedad, conforme a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Del mismo modo, la reivindicación 30 al definir una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1, se considera que también cumple con el referido requisito.

- En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud, tenemos que, de acuerdo a los argumentos planteados por el solicitante en su escrito de fecha 03 de mayo de 2012, el tipo de emulsificación no es un elemento distintivo, pero que la dispersión sustancialmente uniforme del agente activo en la microcápsula sí es una característica distintiva de la invención, así como la adición del ácido esteárico.

En cuanto a la dispersión sustancialmente uniforme del agente activo, es preciso indicar que de acuerdo a lo señalado por el solicitante, no es trascendental un tipo específico de emulsión, sino lo trascendente es la uniformidad de la dispersión del agente activo. En ese sentido, se puede deducir que al haberse utilizado en el documento D1 una emulsificación con una agitación de al menos 7000 rpm, al igual que la presente invención, también se logra una dispersión uniforme del agente activo; por lo tanto, esta característica de la invención es compartida tanto por la invención como por el estado de la técnica, por lo que la discusión ahora se basará en la adición del ácido esteárico.

En cuanto a la presencia del ácido esteárico, cabe indicar que de la figura 9, así como del ensayo experimental 7 (páginas 129 y 130 de la memoria descriptiva), se observa un estudio comparativo del efecto que tiene la adición del ácido esteárico (ejemplos 8 y 10) frente a una composición que





Presidencia
del Consejo de Ministros

INDECOPI

contiene los mismos ingredientes y en cantidades equivalentes excepto que no lleva ácido esteárico (Ejemplo comparativo 5). En dicho estudio se determinó que las composiciones de los ejemplos 8 y 10 de la presente invención, los cuales tienen ácido esteárico, presentan en el lapso de 24 horas a 4 semanas (1 mes) a más, una concentración sanguínea mayor que la composición que no lleva ácido esteárico; por lo tanto, se considera que este elemento distintivo de la invención, presenta un efecto mejorado para la concentración del agente activo, por lo que hace inventivo a la presente invención.

Por lo antes indicado, se determinó que la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 18 cumplen con el requisito de nivel inventivo de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Del mismo modo, las reivindicaciones 19 a 29, al describir un procedimiento de preparación relacionado con la composición de la reivindicación 1, se considera que también cumplen con el referido requisito.

Finalmente, la reivindicación 30 al definir una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1, cumple también con el requisito de nivel inventivo.

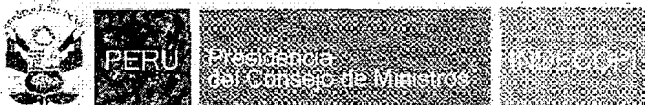
- El objeto de la presente invención puede ser utilizado en la industria farmacéutica, por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1 a 30, presentadas con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, cumplen con el requisito de aplicación industrial, conforme a lo establecido en el artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Los argumentos y el documento presentado por UNIMED DEL PERÚ S.A., en el curso de la etapa de oposición, no afectan la novedad de la presente solicitud de registro.

Por lo indicado precedentemente, y conforme a lo establecido en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, mediante proveído de fecha 04 de julio de 2012, se pasó el expediente a resolver de acuerdo a las conclusiones del Informe Técnico JC 29-11/A.

3.3. Conclusión del análisis

Atendiendo al análisis efectuado y a lo dispuesto por el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el presente caso, corresponde conceder la patente solicitada para las reivindicaciones 1 a 30, que cumplen con los requisitos de patentabilidad, según las conclusiones del Informe Técnico JC 29-11/A; debiendo por las razones expuestas, desestimar la oposición formulada por UNIMED DEL PERÚ S.A.





La presente Resolución se emite en aplicación de las normas legales antes mencionadas y en ejercicio de las facultades conferidas por los artículos 42.2 literal b) y 42.3 literal b) del Decreto Legislativo N° 1033, Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI).

5. RESOLUCIÓN DE LA COMISIÓN DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

PRIMERO: OTORGAR la patente de invención para "COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y METODOS PARA PRODUCIRLAS", C.I.P.7 A61K 9/16; A61K 31/55, a favor de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED de Japón, por un plazo de veinte (20) años, contados desde el 02 de enero de 2008, fecha de presentación de la solicitud, aprobándose las reivindicaciones 1 a 30 que corren a fojas 443 a 446 del expediente.

SEGUNDO: Declarar INFUNDADA la oposición formulada por UNIMED DEL PERÚ S.A. de Perú.

Con la intervención de los señores miembros de Comisión: Franklin Bruno Mérchor Valderrama, Sylvia Teresa Bazán Leigh, Patricia Aparicio Zúñiga y Miguel Domingo González Álvarez.



BRUNO MÉRCHOR VALDERRAMA
Presidente de la Comisión de Invenciones
y Nuevas Tecnologías
INDECOPI



75

JOHANSSON & LANGLOIS

Johansson & Langlois Ltda.
COUNSELORS AT LAW
PATENTS, TRADEMARKS, COPYRIGHT
& DOMAIN NAMES

Pedro Johansson † 1999
Pablo Langlois † 1988
Andrés Echeverría
Max Montero
Christopher Doxrud
Flavio Belair
Fernando Echeverría
Juan C. Guzmán
Nelson Campos
LAWYERS

San Pío X, N° 2460 11th Floor
P.O. Box 1834
Santiago – Chile

Telephone (562) 2312424
Telefax (562) 2313434

e-mail: mail@jl.cl
www.jl.cl

Felipe Langlois
Eduardo Sanhueza
Marcela Ramírez
Fernando López
ENGINEERS

Pamela Espinoza
Andrea Hormazábal
CHEMISTS

July 12, 2012

info@aoyamapat.gr.jp

Messrs
AOYAMA & PARTNERS
Attn: Mr. Tadayuki Motoyama
I M P Building
1-3-7 Shiromi, Chuo-ku
Osaka 540-0001
JAPAN

Re: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Chilean Patent Application N° **3658 - 2007**
based on the applications: US 60/875,364 filed on December 18, 2006 and US 60/917,401
filed on May 11, 2007.
Your Ref: **551537**
Our Ref: **P-8283-PQ**

Dear Mr. Motoyama,

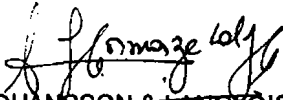
The examiner appointed to analyze this patent application has issued the Report No. 2, where it says that this application has novelty, inventive step and industrial application. However, the Examiner has requested to make some minor corrections to the technical sheet and set of claims.

As none of these observations affected the protection scope of the invention, on **July 10, 2012** we proceeded to file our brief of reply, with all the amendments requested by the examiner.

Please, find enclosed by e-mail, copy of our brief together with this letter, as well as our debit note, corresponding to the reporting and replying of this official action and a copy of the report No. 2.

We will keep you informed of any news arising in this case. Until then, we remain.

Yours sincerely,


JOHANSSON & LANGLOIS
Andrea Hormazábal

Encls. As indicated, by e-mail
AH/mv

RESPUESTA DEL PERITO

Johney

SOLICITUD NUMERO:
3658 - 2007
FECHA SOLICITUD:
17/12/2007

1.- SOLICITANTE:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

2.- TITULO: (No mayor de 330 caracteres)
Composición de liberación sostenida que comprende un polímero de ácido láctico, un péptido y ácido esteárico; procedimiento para preparar dicha composición; agente terapéutico para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, cáncer de mama; y usos.

3.- PERITO:
Álvaro Luis Martínez Fuenzalida

4.- RESULTADO DEL EXAMEN PERICIAL:
☐ SE RECOMIENDA LA CONCESIÓN DE LA PATENTE ☐ LA SOLICITUD NO CUMPLE CON LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY Y EL REGLAMENTO ☒ CON OBSERVACIONES

5.- ESTE INFORME SE BASA EN LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN PRESENTADA :	
HOJA TÉCNICA PRESENTADA ORIGINALMENTE CON FECHA :	
HOJA TÉCNICA PRESENTADA CON FECHA :	
MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS :	PRESENTADAS ORIGINALMENTE CON FECHA:
MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS : 2, 4, 20, 23, 27-29, 32, 36, 44, 59 y 75	PRESENTADAS CON FECHA : 24/10/2011
MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS :	PRESENTADAS CON FECHA :
REIVINDICACIONES :	PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA:
REIVINDICACIONES : 1 - 37	PRESENTADAS CON FECHA : 24/10/2011
REIVINDICACIONES :	PRESENTADAS CON FECHA :
REIVINDICACIONES :	PRESENTADAS CON FECHA :
DIBUJOS, LAMINAS :	PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA:
SECUENCIAS :	PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA:
DIBUJOS, LAMINAS : 1/5 - 5/5	PRESENTADAS CON FECHA : 24/10/2011
SECUENCIAS :	PRESENTADAS CON FECHA :

6.- PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD (ARTICULO 34 DE LA LEY Y ARTÍCULOS 59 A 62 DEL REGLAMENTO):	
☐ LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg) Y CORRESPONDE(N) A LA SOLICITUD CHILENA.	
☒ LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg), PERO SUSTENTA(N) LO REIVINDICADO EN LA SOLICITUD.	
☐ LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg), PERO NO SUSTENTA(N) LO REIVINDICADO EN LA SOLICITUD. NO SERÁ(N) CONSIDERADA(S).	
☐ LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD HA(N) SIDO PRESENTADA(S) FUERA DE PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg). NO SERÁ(N) CONSIDERADA(S).	
☐ NO DECLARA PRIORIDAD.	
☒ OTRO TIPO DE OBSERVACIÓN, VER ÍTEM 15.	

RECEPCIÓN:

8283

[Handwritten signature]

7.- CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES (CIP 7):				SOLICITUD NUMERO:
A61K 9/52	A61K 9/16	A61K 9/50	A61K 9/58	3658 - 2007
A61K 38/02	A61K 38/09	A61P 15/00	A61P 35/00	
8.- CAMPO DE LA BÚSQUEDA:				
A61K A61P				
Bases de datos consultadas: INAPI, Google Patents, Espacenet, Epoline, IPDL de la Japan Patent Office.				
9.- RESULTADO DE BÚSQUEDA DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:				
CATEGORIA	CITA DEL DOCUMENTO CON INDICACIÓN DE LAS PARTES RELEVANTES			REIVINDICACIONES AFECTADAS
	<u>BÚSQUEDA NACIONAL:</u>			
A	D1 CL 0848-1977, Fildes, F.J. <i>et al.</i> IMPERIAL CHEMICAL (GB). 08/11/1978			Ninguna
A, W	D2 CL 0778-1991, Okada, H. <i>et al.</i> TAKEDA PHARMA. (JP). 19/02/1992 EP Presentación europea asociada: EP 0442671 (D8)			Ninguna
A	D3 CL 1265-1997, VlamincK, K. <i>et al.</i> JANSSEN PHARMA. (BE). 09/03/1998 Presentación internacional asociada: WO 97/49402 (D9)			Ninguna
A, W	D4 CL 2693-2000, Igari, Y. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL INDUST. (JP). 20/07/2001 Presentación internacional asociada: WO 99/44590 (D10)			Ninguna
A, W	D5 CL 1434-2002, Yamamoto, K. <i>et al.</i> TAKEDA PHARMA. (JP). 24/04/2003			Ninguna
A	D6 CL 0259-2006, Ashworth, J. <i>et al.</i> GRUNENTHAL (DE). 07/07/2006			Ninguna
	<u>BÚSQUEDA INTERNACIONAL:</u>			
A, W	D7 EP 1048301 A1, Saikawa, A. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL IND. (JP). 02/11/2000			Ninguna
A, W	D8 EP 0442671 A2, Okada, H. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL (JP). 21/08/1991 Presentación nacional asociada: CL 0778-1991 (D2)			Ninguna
A	D9 WO 97/49402 A1, VlamincK, K. <i>et al.</i> JANSSEN PHARMA. (BE). 31/12/1997 Presentación nacional asociada: CL 1265-1997 (D3)			Ninguna
A, W	D10 WO 99/44590 A1, Igari, Y. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL IND. (JP). 10/09/1999 CL Presentación nacional asociada: CL 2693-2000 (D4)			Ninguna
A, W	D11 WO 03/002092 A2, Yamamoto, K. <i>et al.</i> TAKEDA PHARMA. (JP). 09/01/2003			Ninguna
----- Ω -----				
<u>NOTA:</u> La búsqueda complementaria no arrojó documentación relevante para el análisis de la presente solicitud.				
X : DOCUMENTO RELEVANTE POR SÍ SOLO. Y : DOCUMENTO RELEVANTE EN COMBINACIÓN CON OTRO DE LA MISMA CATEGORÍA. A : ESTADO DE LA TÉCNICA. C : DOCUMENTO CITADO EN LA SOLICITUD. P : DOCUMENTO PUBLICADO ENTRE LA FECHA DE PRESENTACIÓN Y DE PRIORIDAD DE LA SOLICITUD.		E : ANTERIOR A LA PRIORIDAD DE LA SOLICITUD, PERO PUBLICADO DESPUÉS QUE LA SOLICITUD M : DOCUMENTO MIEMBRO DE LA MISMA FAMILIA DE PATENTES. O : DOCUMENTO DE OPOSICIÓN. D : DOBLE PROTECCIÓN. Z : EN ESPERA DE MAYOR INFORMACIÓN. W : VER ÍTEM 15.		

10.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)		SOLICITUD NUMERO: 3658 – 2007	
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LAS REIVINDICACIONES:		NO ☐ SI ☒	
NÚMERO DE REIVINDICACIONES PRESENTADAS: 37			
TIPO DE OBSERVACIÓN:		REIVINDICACIONES AFECTADAS	
NO TIENE APLICACIÓN INDUSTRIAL (Artículo 36 LEY)			
FALTA NOVEDAD (Artículo 33 LEY)			
FALTA NIVEL INVENTIVO (Artículo 35 LEY)			
NO DEFINE CLARAMENTE LA INVENCION (Artículos 41 y 44 REGLAMENTO)			
FALTAN CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Artículos 41 y 43 REGLAMENTO)			
FALTA SUSTENTO EN MEMORIA (Artículo 41 REGLAMENTO)			
CONTENIDO NO AUTOSUFICIENTE (Artículo 41 REGLAMENTO)			
NO HAY UNIDAD DE INVENCION (Artículos 40 y 44 REGLAMENTO)			
PREÁMBULO Y CARACTERIZACIÓN (Artículo 43 REGLAMENTO)			
FALTA LA PALABRA "CARACTERIZADO" (Artículo 42 Y 43 REGLAMENTO)			
NO HAY ENLACE APROPIADO (Artículos 40 y 44 REGLAMENTO)			
EXCLUSIÓN DE PATENTABILIDAD (Artículo 37 LEY, LETRA d.)			
OTRAS: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)		1-37	
11.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA HOJA TÉCNICA: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LA HOJA TÉCNICA:			
NO ☐ SI ☒			
☐ FALTA CAMPO DE APLICACIÓN (Si procede)			
☐ NO MENCIONA PROBLEMA TÉCNICO QUE RESUELVE			
☐ NO HAY RESUMEN DE ETAPAS Y/O ELEMENTOS BÁSICOS			
☒ MODIFICAR EL TITULO			
12.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA:			
NO ☒ SI ☐			
☐ NO MENCIONA EL CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO CITA EL PROBLEMA TÉCNICO QUE LA INVENCION ABORDA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO HACE REFERENCIA AL ESTADO DEL ARTE (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO CITA DOCUMENTOS CON SU NÚMERO DE PUBLICACIÓN (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION NO ES CLARA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION NO PERMITE REPRODUCIR LA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO HAY INDICACIÓN DE DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA MEMORIA NO INCLUYE, AL MENOS, UN EJEMPLO DE APLICACIÓN (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ EL / LOS EJEMPLO(S) NO ESTÁN DETALLADOS (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LOS EJEMPLOS NO CORRESPONDEN A LA MISMA UNIDAD DE INVENCION (Artículo 39 y 40 REGLAMENTO)			
☐ NO DESCRIBE LOS DIBUJOS (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LAS UNIDADES NO ESTÁN EXPRESADAS EN SISTEMA MÉTRICO DECIMAL (Artículos 35 REGLAMENTO)			
☐ OTRAS: (VER ÍTEM 15)			
13.- EVALUACIÓN DE LOS DIBUJOS: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LOS DIBUJOS:			
NO ☒ SI ☐			
☐ LOS DIBUJOS CONTIENEN TEXTOS EXPLICATIVOS			
☐ FALTA CLARIDAD EN LAS LÁMINAS / FIGURAS			
☐ LOS DIBUJOS TIENEN COTAS O FALTA PROPORCIONALIDAD ENTRE LAS PARTES			
☐ OTRAS: (VER ÍTEM 15)			
14.- AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Artículo 49 REGLAMENTO): (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
• AMPLIACIÓN CONTENIDO ORIGINAL MEMORIA DESCRIPTIVA			
NO ☒ SI ☐ OTRA ☐			
• AMPLIACIÓN CONTENIDO ORIGINAL DE LAS REIVINDICACIONES			
NO ☒ SI ☐ OTRA ☐			

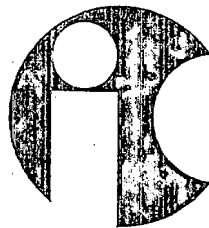
15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO: 3658 – 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
6	PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD Después de analizar el nuevo pliego presentado por el solicitante en respuesta a las correcciones que este perito solicitó en su Informe Pericial, se puede constatar que las 37 reivindicaciones que conforman el nuevo pliego se encuentran plenamente sustentadas en las prioridades provisionales norteamericanas invocadas US 60/875.364 de fecha 18/12/2006 y US 60/917.401 de fecha 11/05/2007. Además, este perito realizará una búsqueda complementaria para verificar que durante el periodo transcurrido entre la entrega del Informe Pericial (11/07/2011) y la respuesta del solicitante no haya sido publicado ningún documento que eventualmente pudiese afectar algún requisito fundamental de patentabilidad de esta solicitud, para efectos de lo cual se considerará como <u>fecha de búsqueda complementaria del estado de la técnica nacional e internacional, la fecha de prioridad invocada de mayor antigüedad: 18/12/2006.</u>	
14	AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL Con fecha posterior a la presentación original del pliego de reivindicaciones de fecha 28/12/2007 y al mismo tiempo posterior a la fecha 26/02/2008 en que se aceptó la tramitación de la presente solicitud, se hizo efectiva la presentación de un segundo pliego corregido de fecha 24/10/2011, motivo por el cual a continuación este perito procederá a analizar la validez de este segundo pliego presentado por el Sr. Solicitante, en pos de evaluar la eventual ampliación que este pudiese presentar respecto los contenidos originalmente presentados. Este segundo pliego corregido se encuentra conformado por 37 reivindicaciones —35 cláusulas menos respecto al primer pliego analizado en el Informe Pericial—, el que se encuentra conformado tanto por cláusulas derivadas del pliego original que han sido modificadas como por una nueva cláusula R1 que ha sido añadida, por tanto a continuación se procederá a evaluar si estas modificaciones revisten ampliación respecto de los contenidos presentados originalmente. Tanto los contenidos divulgados por la cláusula de producto R1 como por la cláusula de procedimiento R22 —siendo ambas las únicas cláusulas independientes del presente pliego—, presentan contenidos más acotados que en el pliego original, puesto que básicamente incorporan dos especificaciones adicionales consistentes, por un lado, en que se detalla claramente cual es la sustancia fisiológicamente activa involucrada mediante la divulgación de la secuencia del péptido (inicialmente divulgado en R6), y por otro lado, en que se especifica que la composición de liberación sostenida además contiene ácido esteárico (inicialmente divulgado en R25). Tanto las cláusulas dependientes de R1, tales como R2-R21 y R33-R37, como las dependientes de R22, tales como R23-R32, encuentran sustento directo sobre las cláusulas del pliego original R2, R7, R8, R26, R27, pg.35/línea1 (para R7), R28-R41, R66-R67, R71 y R72, para el caso de las dependientes de R1, y sobre las cláusulas del pliego original R43-R52, para el caso de las dependientes de R22. Además, los contenidos divulgados a través de las nuevas páginas de la memoria descriptiva tampoco presentan contenidos adicionales que impliquen ampliación de las materias divulgadas originalmente. Por tanto, dado que tanto R1 como R22 —y sus dependientes— han sido modificadas sin alterar los alcances que sus contenidos originalmente presentaban, es posible constatar que nos encontramos en presencia de conceptos inventivos equivalentes a los inicialmente planteados en el pliego original. En vista de las diferentes modificaciones implementadas en el pliego de reivindicaciones corregido incorporado en la presente solicitud, este perito estima que estas modificaciones no revisten ampliación del contenido presentado originalmente, y por tanto el pliego de fecha 24/10/2011 será considerado válido, además de ser el pliego de reivindicaciones que se tomará en cuenta a la hora de proceder con la totalidad de los análisis atinentes a la realización de la presente Respuesta del Perito.	
10	EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES Resumen de las reivindicaciones (R). De aquí en adelante para designar 'peso molecular promedio en peso' y 'peso molecular promedio en número', se utilizarán los acrónimos Mp y Mn. Para designar la hormona liberadora de hormona luteinizante se utilizará el acrónimo LH-RH. Además, los conceptos 'Concentración plasmática máxima' y 'Área bajo la curva' serán designados —mediante las abreviaciones comúnmente utilizadas en la técnica—, Cmax y AUC (donde esta última abreviación deriva de la expresión inglesa <i>Area Under the Curve</i>). El presente pliego consta de 37 reivindicaciones, estas son: R1: Composición de liberación sostenida, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es de 11000-27000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 15-35%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, y donde dicha composición además contiene ácido esteárico. R2: Composición de acuerdo a R1, porque el Mp del polímero de ácido láctico es uno cualquiera seleccionado entre: (i) 11600 y 20000; y (ii) 19000 y 27000. R3: Composición de acuerdo a R1, porque la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C ₂ H ₅ . R4: Composición de acuerdo a R1, porque el contenido de la sustancia fisiológicamente activa es de 17-26%p/p con respecto al total de la microcápsula. (La evaluación del contenido de las reivindicaciones continúa en próxima página)	

15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO: 3658 – 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
10	R5-R7: Composición de acuerdo a R1, porque la relación entre el ácido graso y el total de la microcápsulas es de 0,01-50%p/p; porque la cantidad de ácido graso a ser agregada es de 0,1-10 moles por cada 1 mol del péptido fisiológicamente activo; porque una cantidad de dicho ácido esteárico a ser agregada es de 0,25 a 2 moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o su sal. R8-R9: Composición de acuerdo a R1, porque es fácilmente dispersable en un medio de dispersión; porque es estable por al menos 24 horas después de la dispersión. R10-R12: Composición de acuerdo a R2, porque el Mp del polímero de ácido láctico es entre 16000-20000, respetando una relación entre Mp y Mn mayor a 1,9; porque el Mp del polímero de ácido láctico es entre 19000-27000, respetando una relación entre Mp y Mn mayor a 1,5. R13-R18: Composición de acuerdo a R1, porque el polímero de ácido láctico es ácido poliláctico o poliláctido; porque el polímero de ácido láctico es ácido poli-DL-Láctico p poli-DL-láctido; porque el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico; porque la relación entre ácido láctico/ácido glicólico en el polímero es entre 60/40 y 99,9/0,1; porque el polímero contiene un polímero menor o igual a 5000, cuyo contenido es menor o igual a 5%p/p; porque el polímero contiene un polímero menor o igual a 3000, cuyo contenido es menor o igual a 1,5%p/p; porque el polímero contiene un polímero menor o igual a 1000, cuyo contenido es menor o igual a 0,1%p/p. R19-R21: Composición de acuerdo a R2, porque el Mp del polímero de ácido láctico comprendido entre 11600-20000, es de 12000-19000 o de 13000-18000; porque el Mp del polímero de ácido láctico comprendido entre 19000-27000, es de 19500-26500. R22: Método para la preparación de una composición de liberación sostenida que contiene una sustancia fisiológicamente activa entre 15-35%p/p respecto al total de la microcápsula y además contiene ácido esteárico, que comprende los pasos de: (i) Preparar una 1° solución: polímero de ácido láctico en un solvente volátil inmiscible en agua; (ii) Preparar una 2° solución: péptido fisiológicamente activo en un solvente miscible en agua; (iii) Preparar una 3° solución: Mezclar 1° solución y 2° solución; (iv) Agregar el ácido esteárico a cualquiera de las tres soluciones de las etapas anteriores; (v) Preparar emulsión Aceite/Agua: Mezclar 3° solución con una 4° solución acuosa tensoactiva; (vi) Retirar el 1° y 2° solvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua a una temperatura entre 15-35°C; donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z. R23-R24: Método de acuerdo a R42, porque el Mp del polímero de ácido láctico es entre 1600-20000 o entre 19000-27000. R25-R32: Método de acuerdo a R42, porque para disolver el polímero de ácido láctico en la 1° solución se utiliza un tercer solvente miscible en agua; porque las temperaturas de la 3° y 4° solución utilizadas en la preparación de la emulsión Aceite/Agua son entre 15-35°C; porque un ácido graso se agrega adicionalmente a la 1° y/o 2° o 3° solución; porque el ácido graso se disuelve en la 2° solución; porque la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa en la 3° solución es de 17-50%p/p o 19-38%p/p o 20-23%p/p. R33: Composición farmacéutica, porque comprende la composición de liberación sostenida definida en R1. R34: Agente profiláctico o terapéutico para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama o un agente anticonceptivo, porque comprende la composición de liberación sostenida definida en R1. R35: Agente profiláctico para la recurrencia del cáncer de mama premenopáusico postoperatorio, porque comprende la composición definida en R1. R36: Uso de la composición definida en R1, porque sirve para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico útil para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama o un agente anticonceptivo. R37: Uso de la composición definida en R1, porque sirve para la elaboración de un agente profiláctico útil para la recurrencia del cáncer de mama premenopáusico postoperatorio. Exclusión de patentabilidad Las exclusiones de patentabilidad de acuerdo al artículo 37 letra d de la Ley 19.039 han sido subsanadas en su totalidad por el Sr. Solicitante, de acuerdo a lo sugerido por este perito en su Informe Pericial. No define claramente la invención Las observaciones por falta de claridad han sido subsanadas por el Sr. Solicitante, mediante readecuación o eliminación de las cláusulas afectadas, por tanto encontrándose el presente pliego acorde a los artículos 41 y 44 del reglamento de la Ley 19.039. Otras Para corregir algunas faltas de ortografía y/o redacción y/o de forma y/o de otra índole detectadas en el pliego, por favor remitirse directamente al texto, donde éstas se encuentran debidamente señaladas mediante un asterisco en el margen derecho de las páginas que conforman el pliego de reivindicaciones. (El análisis de unidad de invención comienza en próxima página)	

15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO: 3658 - 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
10	ANÁLISIS DE UNIDAD DE INVENCIÓN El problema de la técnica al que la presente invención pretende dar solución, consiste en proporcionar nuevas composiciones de liberación sostenida mejoradas. En particular, la presente invención provee composiciones de liberación sostenida que comprenden una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido biológicamente activo hidrosoluble disperso uniformemente en una microcápsula compuesta a su vez por un polímero de ácido láctico (o una de sus sales), donde el Mp de dicho polímero es entre 11000-27000, donde dicha sustancia activa constituye entre 15-35%p/p respecto a la microcápsula total y donde dicha sustancia fisiológicamente activa es el péptido definido por la formula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z. Como la presente invención corresponde a una solución al problema técnico inicialmente planteado, esta solicitud podría efectivamente ser considerada como un concepto único inventivo. Por tanto, la presente solicitud sí posee un único concepto inventivo y, en consecuencia, posee unidad de invención, de este modo estando acorde con lo establecido en el Art. 40 y 44 del reglamento. Luego, el único concepto inventivo identificado en la presente solicitud es: • Composición de liberación sostenida, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es de 11000-27000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 15-35%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, y donde dicha composición además contiene ácido esteárico. <u>Reivindicación R1-R37.</u> Este perito procederá a analizar la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial del único concepto común inventivo identificado en el pliego de reivindicaciones corregido de la presente de autos, asumiendo que el Sr. Solicitante incorporará en el pliego de reivindicaciones las enmiendas sugeridas en la presente Respuesta del Perito. ANALISIS DE NOVEDAD Este análisis se realizará para el único concepto común inventivo identificado en esta solicitud de acuerdo a lo establecido previamente en el análisis de unidad de invención. <u>Reivindicación R1-R37.</u> Dado a que los documentos D7, D8 (nacional D2), D10 (nacional D4) y D11 identificados en el estado de la técnica detallados en el Informe Pericial de fecha 11/07/2011 se adelantaban al concepto común inventivo presentado originalmente, y además, considerando que el presente pliego corregido circunscribe un nuevo concepto inventivo más acotado, puesto que no sólo define estructuralmente -mediante su secuencia- un péptido correspondiente a la sustancia fisiológicamente activa sino que adicionalmente especifica que la composición de liberación sostenida contiene ácido esteárico; a continuación solamente se procederá a reanalizar los documentos D7, D8, D10 y D11, pues se subentiende que ninguno de los documentos que no afectaron la novedad del pliego original será capaz de afectar la novedad de la presente de autos (<i>para acceder al análisis de los contenidos divulgados por todos los documentos recién citados, por favor remitirse al Informe Pericial</i>). En el caso particular de los documentos D8 y D10, ninguno de ellos hace alusión a un péptido definido por la formula divulgada en la cláusula principal del presente pliego. Por otra parte, ninguno de los documentos D7 y D11 sugiere textualmente el uso de ácido esteárico como ingrediente clave dentro de la composición. Luego, las modificaciones implementadas por el Sr. solicitante han permitido salvar la falta de novedad. A la vista del estado de la técnica citado, las reivindicaciones R1 a R37 pertenecientes al único concepto común inventivo identificado en la solicitud, sí son novedosas, cumpliendo de este modo con los requerimientos del Artículo 33 de la Ley 19.039. ANALISIS DE NIVEL INVENTIVO Este análisis de inventividad se realizará para el único concepto común inventivo identificado en esta solicitud de acuerdo a lo establecido previamente en el análisis de unidad de invención. <u>Reivindicación R1-R37.</u> El documento D7, que es considerado como el estado de la técnica más relevante, pues no sólo pertenece a un campo de aplicación similar (composición de liberación controlada con un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa), sino que además posee características estructurales similares (la sustancia fisiológicamente activa es LH-RH)), describe una composición de liberación sostenida, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es entre 3000 y 100000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 0,001-50%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅, y donde dicha composición además contiene el ácido graso conocido como ácido hidroxinaftoico. Luego, las materias correspondientes a las cláusulas R1-R37 del único concepto común inventivo identificado en la presente solicitud difieren de D7 —pese a que en ambos casos se trata de una composición que comprende un péptido LH-RH más un ácido graso—, sólo en que la composición propuesta por D7 utiliza un ácido graso distinto al ácido graso propuesto en la presente solicitud, pues D7 utiliza ácido hidroxinaftoico en vez de ácido esteárico. Por tanto D7, diferiría del único concepto inventivo identificado, tan sólo en que este último propone composiciones que comprenden específicamente el ácido graso denominado ácido esteárico. (El análisis de inventividad continúa en próxima página)	

	15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):	SOLICITUD NUMERO: 3658 - 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
10	El problema a resolver por la presente invención se puede considerar por tanto, como proveer composiciones de liberación sostenida alternativas, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es de 11000-27000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 15-35%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z (Y=DLeu; Z= NH-C₂H₅), y donde dicha composición contiene un ácido graso alternativo. La solución sería la composición propuesta por la presente de autos. Esta solución sí puede considerarse que tiene nivel inventivo por las siguientes razones: (i) La presencia del ácido graso denominado ácido esteárico en la composición de liberación controlada, lo cual se ha transformado en el elemento técnico diferenciador al contrastar la invención de la presente de autos con D7 —donde D7 es el documento del estado de la técnica más cercano—, a primera vista parece que no podría ser considerado como un elemento que <i>per se</i> otorgue inventividad a la presente invención, dado que el uso de ácidos grasos en composiciones de esta naturaleza ya se encontraba descrito en el estado de la técnica (e.g. D8, D10, D11). No obstante, la utilización de ácidos grasos propuesta en el estado de la técnica se limita normalmente al uso de este tipo de sustancias sólo como emulsionantes (e.g. estearato de sodio, ácido hidroxinaftoico), no pudiéndose por tanto adelantarse a la presente invención mediante la yuxtaposición de los contenidos divulgados por D7 y un segundo documento. (ii) Además, si bien es cierto que la utilización en D7 del ácido graso denominado ácido hidroxinaftoico permite la obtención de composiciones de liberación sostenida con retención aumentada del péptido biológicamente activo en la composición, permitiendo por una parte incorporar grandes cantidades del péptido en la composición de liberación sostenida, y por otra parte, lograr suprimir la excesiva liberación inicial de péptido que normalmente se observa dentro de las primeras 24 horas, logrando así liberar de modo constante la sustancia biológicamente activa durante un periodo prolongado de tiempo superior a 4 meses (<i>Examples</i>; Table 2; párrafo [0172]); no hay referencias en el arte que permitan a una persona medianamente entendida en la materia proponer el reemplazo del ácido hidroxinaftoico por ácido esteárico en pos, no sólo de suprimir la excesiva liberación inicial de péptido registrada dentro de las primeras 24 horas postadministración, sino que además, de obtener una liberación constante del péptido durante un periodo aún más prolongado que lo descrito por D7. Luego, como justamente la invención reportada por al presente de autos, mediante la incorporación de ácido esteárico a la composición, logra prolongar la liberación del péptido hasta por 6 meses (Figura 8), este perito estima que tal efecto constituye un efecto sorprendente. Por lo anterior, a la persona del oficio normalmente versada en la materia no le resultaría obvio, a partir solamente del estado de la técnica, proponer las composiciones de liberación sostenida, como las correspondientes al único concepto común inventivo identificado en la presente solicitud. En consecuencia, las reivindicaciones R1-R37 de la presente solicitud, que se encuentran ligadas a la actividad inventiva de dichas composiciones, sí poseen nivel inventivo de acuerdo a lo indicado en el artículo 35 de la ley 19.039. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN INDUSTRIAL Tal como se indicase anteriormente en el Informe Pericial, la presente solicitud es susceptible de aplicación industrial, por tanto cumple con el Artículo 36 de la Ley 19039.	
11	EVALUACIÓN DE LA HOJA TÉCNICA Sólo una vez que se haya redactado el pliego de reivindicaciones definitivo de la presente solicitud, el solicitante deberá: • Modificar el título de acuerdo al nuevo pliego de reivindicaciones, como por ejemplo, por el título que encabeza el presente documento pericial; • completar los ítems que se encuentran sin información, como por ejemplo la clasificación internacional; • incorporar en el resumen más detalles respecto al problema técnico que resuelve, acerca de los elementos técnicos básicos que conforman la presente invención, y de los diferentes usos y aplicaciones industriales para las cuales las composiciones farmacológicas y usos propuestos por la presente de autos pueden ser de utilidad. • eventualmente incluir aquella figura que represente de mejor manera la invención en cuestión. (El pronunciamiento y otros análisis están en la próxima página)	

15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO: 3658 - 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
12	EVALUACIÓN DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA Todas las observaciones realizadas en el Informe Pericial fueron incorporadas por el Sr. Solicitante, el cual adjunta nuevas páginas 2, 4, 20, 23, 27-29, 32, 36, 44, 59 y 75, luego no quedando más reparos que realizar respecto a este ítem.	
13	EVALUACIÓN DE LOS DIBUJOS No hay observaciones respecto a este ítem.	
<u>PRONUNCIAMIENTO FINAL</u> De acuerdo con los antecedentes que obran a la fecha en la solicitud 3658-07 y sin perjuicio de la resolución definitiva del Instituto Nacional de Propiedad Industrial, el perito que suscribe no se encuentra en condiciones de emitir un pronunciamiento definitivo. Por tanto, se recomienda dejar con observaciones la presente solicitud a la espera que se subsanen todas y cada una de las observaciones realizadas en el informe pericial.  Álvaro Luis Martínez Fuenzalida Bioquímico, Ph.D. Perito		



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICION DE LI BERACION SOSTENIDA
Y METODO PARA PROD UCIRLA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
TAKEDA PHARMACEUTICAL CO MPANY LIM ITED

DOMICILIO _____
OSAKA, JAPON

74. APODERADO _____
LUZ CLEM ENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 d e Usaqén



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 09.063.558
De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5. Comprobante de Pago No 13-001716 Fecha : 2013/01/09
Comprobante de Pago No 13-006546 Fecha : 2013/01/22

6. Anexos

☒

 Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

 Comprobante de pago por 39 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 1.170.000

☒

 Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

 Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

 Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **09.063.558** . La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 16499 notificado por fijación en lista del 18 de septiembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 18 de junio de 2009 y la prioridades que allí se reivindican el 18 de diciembre de 2006 y 11 de mayo de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **09.063.558**.

121478

DESCRIPCIÓN**COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y MÉTODO PARA PRODUCIRLA****Campo técnico**

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

Antecedentes Técnicos

Como técnica convencional, por ejemplo, la patente japonesa No. 3116311 divulga una preparación de liberación sostenida en microesferas compuesta de un fármaco soluble en agua tal como un péptido fisiológicamente activo y un ácido poliláctico y un método para producirla, allí se describe un método que comprende disolver un fármaco soluble en agua tal como un péptido fisiológicamente activo y un polímero biodegradable en un solvente mezcla de un solvente inmiscible en agua tal como diclorometano y un solvente miscible en agua tal como etanol, y agregar la solución en agua, etc., para producir una emulsión de aceite en agua O(fase oleosa)/A(fase acuosa) (O/W), seguido por la exposición a un método de secado en agua para preparar una microcápsula de liberación sostenida. Además, la patente japonesa No. 3512408 divulga micropartículas microesféricas que comprenden un péptido fisiológicamente activo soluble en agua y un ácido poliláctico o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, donde dinámica en donde se controla de la liberación del fármaco; y como método para la preparación de

la micropartícula, se describe un método que comprende disolver un polímero en un solvente volátil e inmiscible en agua, mezclar una solución preparada en forma separada por la disolución de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un solvente miscible en agua con la solución polimérica anterior, y emulsionar la solución resultante en una fase acuosa que contiene un emulsificante, seguido por la eliminación del solvente de la emulsión O/A obtenida para preparar las micropartículas microesféricas. Sin embargo, el contenido de fármaco de cada una de las preparaciones de liberación sostenida es aproximadamente 10% o aproximadamente 0,1 a 5%, y no está descrita una preparación de liberación sostenida capaz de liberar el fármaco en forma sostenida durante aproximadamente dos meses.

Además, Pharmaceutical Research, Vol. 19, N.º 4 (abril, 2002) divulga una preparación de liberación sostenida en microesferas compuesta de acetato de leuprolida y ácido poliláctico y como un proceso para la obtención de la preparación, se describe un método que comprende mezclar una solución de leuprolida en metanol y una solución de ácido poliláctico en diclorometano y esta mezcla en solución se dispersa en una solución acuosa de alcohol polivinílico seguida por la eliminación del solvente orgánico para obtener la preparación de liberación sostenida en microesferas. La preparación tiene la característica de liberar el fármaco durante un período de 180 a 240 días. No obstante, la liberación de fármaco es pequeña en cantidad en el primer o segundo mes a partir del primer período de administración

después de la descarga inicial y la preparación muestra una típica liberación del fármaco en tres fases.

Divulgación de la invención

La presente invención está destinada a proporcionar una nueva composición que tiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido y es capaz de lograr una tasa de liberación estable durante un período largo de tiempo por la supresión de la liberación excesiva inicial dentro del día posterior ala administración, y obtener una liberación de fármaco estable desde la parte inicial de un día hasta aproximadamente un mes después de la administración, y al método para producir la composición.

Asimismo, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida que estabiliza la concentración del fármaco en sangre durante un período largo por la liberación estable del fármaco descrito anteriormente durante un período largo de tiempo.

Además, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida en la cual el volumen o peso total de la preparación de liberación sostenida necesaria por dosis unitaria del componente activo se reduce por aumento, a una cantidad elevada, del contenido de la sustancia fisiológicamente activa para la preparación , es decir, aumentar el contenido de la sustancia fisiológicamente activa por unidad de volumen de la preparación de liberación sostenida.

Además, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida con la

cual las molestias físicas de los pacientes, que se cree son causadas por la administración de una preparación que presenta un volumen unitario abultado, tal como dolor en el momento de la administración y el endurecimiento después de la administración se reducen con la preparación que tiene el contenido elevado del fármaco mencionado anteriormente.

Además, la presente invención puede lograr al mismo tiempo los objetivos contradictorios de una reducción de las molestias físicas en el momento de la administración y una reducción las molestias ambulatorias por disminución de la frecuencia de administración con la preparación anteriormente descrita en la que se obtienen al mismo tiempo tanto una liberación sostenida estable durante un largo período de tiempo como una elevación de contenido del fármaco.

Los presentes inventores han investigado exhaustivamente en vista de las circunstancias anteriormente mencionadas y, como resultado, han hallado que una preparación de liberación sostenida compuesta de una combinación específica o de una composición específica y obtenida por un proceso específico para la preparación mantiene la liberación excesiva inicial dentro del día después de la administración en un nivel extremadamente bajo y exhibe rasgos característicos de liberación de fármaco ideales en la parte inicial a partir de un día hasta aproximadamente un mes después de la administración a un paciente, y por el uso de la presente preparación de liberación sostenida, se puede obtener una transición del nivel de fármaco en sangre extremadamente estable durante un período largo de tiempo debido a la

inhibición de la liberación excesiva inicial dentro del día después de la administración y la tasa de liberación estable a largo plazo por la dinámica de liberación ideal en la parte del comienzo además de, inesperadamente, tener la capacidad de incorporar la sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido.

Como resultado de un estudio adicional sobre la base de este conocimiento los inventores han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona:

(1) Una composición de liberación sostenida en la que una sustancia fisiológicamente activa compuesta de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua se dispersa en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta de un polímero de ácido láctico o una sal de este, donde dicha sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) respecto a las microcápsulas totales y el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.000 hasta aproximadamente 27.000;

(2) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es alguno seleccionado entre:

- (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 y
 - (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000;
- (3) La composición de liberación sostenida de acuerdo

con la anteriormente mencionada (2) en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, lo cual comprende mantener un nivel efectivo de fármaco en la sangre durante un período aproximado de 60 días a 130 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa a partir de la composición de liberación sostenida;

(4) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) de aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, lo cual comprende mantener un nivel efectivo de fármaco en la sangre durante un período aproximadamente de 120 días a 400 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa a partir de la composición de liberación sostenida;

(5) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH;

(6) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:

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

donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal de estos ;

(7) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde la sustancia

fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:

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

o un acetato de éste;

(8) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que la cantidad contenida de sustancia fisiológicamente activa es de 17 a 26% (peso/peso) respecto de las microcápsulas totales;

(9) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) que se obtiene por disolución del polímero de ácido láctico o de una de sus sales en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución; disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por el péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución; mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme;

dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta de una solución acuosa de un emulsificante para preparar una emulsión O/A, y eliminación del primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula generada;

(10) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en

que un solvente mixto, en el que un tercer solvente miscible en agua se agrega adicionalmente al primer solvente, se usa como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales en la preparación de la primera solución;

(11) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la temperatura controlada de la etapa de emulsificación se ajusta a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C en el paso de eliminación del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula;

(12) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (11), que se caracteriza en que el control de temperatura de la etapa de emulsificación se realiza por el ajuste de la temperatura de la emulsión O/A a aproximadamente de 15 a 35 °C;

(13) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), en donde las temperaturas respectivas de la tercera solución y cuarta solución en la preparación de la emulsión O/A son aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C;

(14) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que el paso de eliminación del primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula se realiza por el método de secado en agua (in water drying method);

(15) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), en donde el primer solvente es diclorometano;

(16) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), donde el segundo solvente y/o tercer solvente es un alcohol inferior;

(17) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (16), donde el alcohol inferior es metanol, etanol o propanol;

(18) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la relación de volumen entre el solvente inmiscible en agua y el solvente miscible en agua en la tercera solución es de 35:65 a 55:45;

(19) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la concentración del polímero en la primera solución es aproximadamente de 33 a 45% en peso;

(20) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso;

(21) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) respecto a las microcápsulas totales;

(22) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (21), que se caracteriza en que la cantidad de cargada de la sustancia fisiológicamente

activa en la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso;

(23) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (21) que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 20 al 23% en peso

(24) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que la composición de liberación sostenida contiene además un ácido graso;

(25) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (24), en donde el ácido graso es por lo menos uno seleccionado entre ácido esteárico, ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico y ácido pamoico;

(26) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (24), que se caracteriza en que una relación de ácido graso a microcápsulas totales es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso;

(27) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (24), que se caracteriza en que una cantidad del ácido graso a ser agregada es de 0,1 a 10 moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o de la sal de este;

(28) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza por dispersarse fácilmente en un medio para dispersar;

(29) La composición de liberación sostenida de acuerdo

con la anteriormente mencionada (28), que se caracteriza por ser estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio para dispersar;

(30) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, que se caracteriza en que la relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,9;

(31) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, que se caracteriza en que la relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,5;

(32) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que el polímero de ácido láctico es un ácido poliláctico o un polilacturo;

(33) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que el polímero de ácido láctico es un ácido poli-DL-láctico o un poli-DL-lacturo;

(34) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido

láctico-ácido glicólico;

(35) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (34), que se caracteriza en que la relación de composición ácido láctico-ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 60/40 a 99,9/0,1;

(36) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) , en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que incluye un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos cuyo contenido es aproximadamente de 5,0% en peso o menos;

(37) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) , en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que incluye un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos cuyo contenido es aproximadamente de 1,5% en peso o menos;

(38) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) , en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que incluye un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos cuyo contenido es aproximadamente de 0,1% en peso o menos;

(39) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es 12.000 a 19.000;

(40) La composición de liberación sostenida de acuerdo

con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente 11.600 a aproximadamente 20.000, donde el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es 13.000 a 18.000;

(41) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente 21.000 a aproximadamente 27.000, donde el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es 19.500a 26.500;

(42) Un proceso para la preparación de la composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa del 15 al 35% en peso de las microcápsulas totales, que comprende los pasos de:

(i) la disolución de un polímero de ácido láctico o una sal de este en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución,

(ii) la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución,

(oí) la mezcla de la primera solución resultante y de la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la que el polímero de ácido láctico o la sal de este y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme,

(ib.) la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta de una solución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión O/A, y

(v) la eliminación del primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula por un método de secado en agua (in-water drying method) a una temperatura controlada aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C;

(43) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), en donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000.

(44) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) en donde el peso promedio del peso molecular del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000;

(45) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), que se caracteriza en que un solvente mixto en el que se agrega además un tercer solvente miscible en agua, se usa como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o la sal de este en el paso (i);

(46) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), que se caracteriza en que las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión O/A se ajustan aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C;

(47) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), que se caracteriza en que se agrega además

un ácido graso o una sal de este a la primera solución y/o a la segunda solución o a la tercera solución;

(48) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) , que se caracteriza en que un ácido graso o una sal de este se disuelven en la segunda solución;

(49) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) , que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 17 a 50% en peso;

(50) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) , que se caracteriza en que la cantidad de sustancia fisiológicamente activa contenida es del 17 al 26% en (peso/peso) respecto de las microcápsulas totales;

(51) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (50), que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 19 al 38% en peso;

(52) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (50) que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 20 al 23% en peso;

(53) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente

mencionada (42) que se caracteriza por mantener un nivel efectivo de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 60 días a 130 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida;

(54) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) que se caracteriza por mantener un nivel efectivo de fármaco en sangre durante un período de aproximadamente 120 días a 400 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida;

(55) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, el cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo dentro de las 24 horas posteriores a la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo durante un período de 24 horas hasta un mes después de la administración es de 2 a 50;

(56) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo dentro de las 24

horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo durante un período de un mes a tres meses después de la administración es de 20 a 350;

(57) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva concentración en sangre-tiempo (AUC) de un ingrediente activo dentro de las 24 horas posteriores a la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es de 3% a 30% de la AUC total;

(58) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva de concentración en sangre -tiempo (AUC) de un componente activo para un periodo a partir de las 24 horas hasta un mes después de la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es de 40% a 80% de la AUC total, y tiene un perfil excelente de liberación sostenida ;

(59) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2 en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva de

6A

concentración en sangre-tiempo (AUC) de un componente activo para un período de un mes a tres meses después de la administración es de 10% a 35% de la AUC total, y tiene un perfil excelente de liberación sostenida;

(60) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo después de la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo para un período de 24 horas a un mes después de la administración es de 10 a 90;

(61) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo para un período de un mes a seis meses después de la administración es de 20 a 500;

(62) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva

concentración en sangre-tiempo (AUC) de un componente activo dentro de las 24 horas después de la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es del 1% a 20% de la AUC total;

(63) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva concentración en sangre -tiempo (AUC) de un ingrediente activo para un período desde 24 horas hasta un mes después de la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es del 10% al 50% de la AUC total, y tiene un perfil excelente de liberación sostenida ;

(64) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva concentración en sangre -tiempo (AUC) de un componente activo para un período desde un mes hasta seis meses después de la administración es del 40% al 90% de la AUC total, y presenta un perfil excelente de liberación sostenida ;

(65) Una composición farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1);

(66) Un agente profiláctico o terapéutico para cáncer de

próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama, o un agente anticonceptivo, que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1);

(67) Un agente profiláctico para la recurrencia postoperatoria de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1);

(68) Un método para prevenir o tratar cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama, o un método anticonceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) a un mamífero;

(69) Un método para prevenir la recurrencia postoperatoria de cáncer de mama premenopáusico, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) a un mamífero;

(70) El método de acuerdo con las anteriormente mencionadas (68) o (69), caracterizado en que la composición de liberación sostenida se prepara por un método de acuerdo con alguna de de las anteriormente mencionadas (42) a (54);

(71) El uso de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) para fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para

cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama, o un agente anticonceptivo;

(72) El uso de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) para la fabricación de un agente profiláctico para la recurrencia postoperatoria de cáncer de mama premenopáusico y similares.

Breve descripción de las gráficas

La Fig. 1 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 2 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, y el valor numérico del eje longitudinal(sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 3 es una gráfica que muestra Cmax calculada a partir de cada transición de nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 5 y Ejemplo 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en

la emulsificación , el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra $C_{máx}$.

La Fig. 4 es una gráfica que muestra el área bajo la curva concentración en sangre-tiempo (AUC) durante 24 horas después de la administración calculada a partir de cada transición del nivel de fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en la emulsificación y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra AUC.

La Fig. 5 es una gráfica que muestra el AUC para un período que va de la cuarta semana a decimotercera semana después de la administración, calculada a partir de cada transición de nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, y 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en la emulsificación y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra AUC.

La Fig. 6 es una gráfica que muestra cada transición de nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 7 es una gráfica que muestra cada tiempo de

dispersión cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 6 y el Ejemplo comparativo 1 respectivamente se suspende en un medio de dispersión. El eje horizontal muestra el experimentador (3 en total), el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra el tiempo de dispersión.

La Fig. 8 es un gráfico que muestra cada transición del nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 7 y Ejemplo comparativo 4 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 9 es un gráfico que muestra cada transición del nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 8 y 10, y el Ejemplo comparativo 5 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, el valor numérico del eje longitudinal(sic) muestra la concentración en sangre .

El Mejor modo de llevar a cabo la invención

Si bien el péptido fisiológicamente activo soluble en agua a emplearla presente invención no está particularmente limitado siempre que sea útil para uso farmacológico, por ejemplo, es adecuado un péptido fisiológicamente activo que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 40.000, con preferencia, aproximadamente de 400 a aproximadamente 30.000, con más preferencia,

aproximadamente de 500 a aproximadamente 20.000.

El péptido fisiológicamente activo incluye, por ejemplo, hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), insulina, somatostatina, hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH), prolactina, eritropoyetina, hormona adrenocortical, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de hormona tiroidea, hormona estimulante de la tiroides, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, vasopresina, oxitocina, calcitonina, gastrina, secretina, pancreozimina, colecistoquinina, angiotensina, lactógeno humano placentario, gonadotropina coriónica humana, encefalina, endorfina, kiotorfina (kyotorphin), tuftsina, timopoyetina, timosina, timotimulina, factor tímico humoral, factor tímico sanguíneo, factor de necrosis tumoral, factor inductor de colonias, motilina, dinorfina, bombesina, neurotensina, ceruleína, bradiquinina, factor natriurético atrial, factor de crecimiento de nervios, factor de crecimiento celular, factor neurotrófico y péptidos que tienen una acción antagonista contra la endotelina, y derivados de estos, y además incluye los fragmentos de estos, o los derivados de los fragmentos y similares.

La sustancia fisiológicamente activa a ser usada en la presente invención puede serlo como tal o como una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.

Los ejemplos de tal sal incluyen, en el caso de que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo básico tal como un grupo amino, una sal con un ácido inorgánico

(denominado también como un ácido libre inorgánico) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico (bicarbonic acid(sic)), ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, etc.), un ácido orgánico (denominado también como un ácido libre orgánico) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc.) o similares.

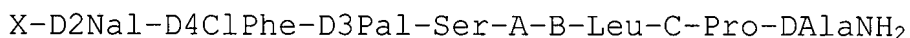
Los ejemplos de la sal incluyen, en el caso que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, una sal con una base inorgánica (denominada también como base libre inorgánica) (por ejemplo, metal alcalino tal como sodio y potasio, metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio, etc.), una base orgánica (denominada también como base libre orgánica) (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trietilamina, aminoácidos básicos tal como arginina, etc.) o similares. Además, el péptido fisiológicamente activo puede formar un compuesto metálico complejo (por ejemplo, un complejo de cobre, un complejo de zinc, etc.).

Un ejemplo preferido del péptido fisiológicamente activo incluye un derivado de LH-RH que es útil para una enfermedad con dependencia de hormona, en especial enfermedad con dependencia de hormonas sexuales tal como cáncer dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor hipofisiario, etc.), hipertrofia prostática benigna, endometriosis, fibroide uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, y

anticoncepción (o infertilidad en el caso de utilizar un efecto rebote después del retiro del fármaco) y recurrencia postoperatoria de cáncer de mamas premenopáusico, y una de sus sales. Además, el ejemplo incluye un derivado de LH-RH que es efectivo para un tumor benigno o maligno que es independiente de las hormonas sexuales, pero susceptible a LH-RH, o la sal de este.

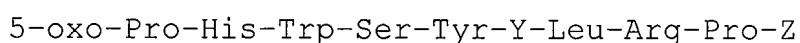
Un ejemplo de los derivados de LH-RH o la sal de este incluye, por ejemplo, lo descrito en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives [publicado por The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996] y un péptido descrito en JP-A 3-503165, JP-A 3-101695, JP-A 7-97334, JP-A 8-259460, y similares.

Los ejemplos del derivado de LH-RH incluyen un agonista de LH-RH o un antagonista de LH-RH. Como antagonista de LH-RH, por ejemplo, se usa un péptido fisiológicamente activo representado por la fórmula general [I]:



en donde, X representa N(4H₂-furoyl)Gly o NAc, A representa un residuo seleccionado de NMeTyr, Tyr, Aph(Atz), y NMeAph(Atz), B representa un residuo seleccionado de DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et₂), DAph(Atz), y DhCi, y C representa Lys(Nisp), Arg, o hArg(Et₂), o se usa una sal de estos .

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



en donde, Y representa un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o se usa una sal de estos. En particular, es adecuado un péptido en el que 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 es apropiada una de sus sales (por ejemplo, acetato).

Estos péptidos se pueden preparar por un método descrito en las referencias precedentes o en las publicaciones o métodos análogos de estos.

Las abreviaturas usadas en este documento representan lo siguiente:

Abreviatura: Nombre

N(4H₂-furoyl)Gly: residuo de N-tetrahidrofuroilglicina

NAc: grupos N-acetilo

D2Nal: residuo de D-3-(2-naftil)alanina

D4ClPhe: residuo de D-3-(4-cloro)fenilalanina

D3Pal: residuo de D-3-(3-piridil)alanina

NMeTyr: residuo de N-metiltirosina

Aph(Atz): residuo de N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina

MeAph(Atz): residuo de N-metil-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina

DLys(Nic): residuo de D-(e-N-nicotinoil)lisina

Dcit: residuo de D-citrulina

DLys(AzaglyNic): residuo de D-(azaglicilnicotinoil)lisina

DLys(AzaglyFur): residuo de D-(azaglicilfuranil)lisina

DhArg(Et₂): residuo de D-(N,N'-dietil)homoarginina

D_Aph(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(Et₂): residuo de (N,N'-dietil)homoarginina

De otro modo, un aminoácido, cuando se designa con una abreviatura, esta se basa en las abreviaturas de la Comisión para nomenclatura bioquímica de la IUPAC-IUB (European Journal of Biochemistry, Vol. 138, páginas 9 a 37, 1984) o una abreviatura común en el oficio y cuando un aminoácido puede tener isómeros ópticos, a menos que se especifique de otro modo, este representa una forma L.

El polímero de ácido láctico a ser usado en la presente invención (de aquí en adelante, ocasionalmente abreviado como polímero de ácido láctico de la presente invención) incluye un polímero que consiste solo en ácido láctico o en un copolímero de ácido láctico y otro monómero (por ejemplo, ácido glicólico, etc.). El polímero de ácido láctico incluye ácido poliláctico o polilacturo. Como copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, se pueden usar los que tienen una relación de composición de ácido láctico/ácido glicólico de 60/40 a 99,9/0,1. En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, se prefiere ácido poliláctico o polilacturo, en especial, ácido poli-DL-láctico o poli-DL-lacturo.

Además, el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico usado en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es por lo general

aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, con preferencia, aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 o aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000. En particular, para la preparación de liberación sostenida en la que la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa a partir de la preparación puede mantener una concentración efectiva de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 60 días a 130 días, es preferible aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, es más preferible aproximadamente de 12.000 a aproximadamente 19.000 y es aún mas preferible aproximadamente de 13.000 a aproximadamente 18.000. Por otra parte, en la preparación de liberación sostenida en la cual la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la preparación puede mantener una concentración efectiva de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 120 días a 400 días, es preferible aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, es más preferible aproximadamente de 19.500 a aproximadamente 26.500 y es aún mas preferible aproximadamente de 20.000 a aproximadamente 26.000.

Cuando el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, es preferible que una relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) sea más de 1,9. Cuando el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, es preferible que una relación del peso molecular

promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) sea más de 1,5. Aquí un peso molecular promedio en peso (Mp) y un peso molecular promedio en número (Mn) pueden medirse por cromatografía de permeación en gel (GPC).
Mp

Además, el polímero de ácido láctico a ser usado en la preparación de liberación sostenida in vivo en la cual la liberación de la sustancia fisiológicamente activa de la preparación puede mantener una concentración efectiva de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 120 días a 400 días, es un polímero en donde, usualmente el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente de 5% en peso o menos, con preferencia, el contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 (sic) o menos es aproximadamente 5% (sic) en peso o menos y el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos es aproximadamente de 1,5% en peso o menos, además preferentemente, , el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente de 5% en peso o menos, el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos es aproximadamente de 1,5% en peso o menos y el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos es aproximadamente de 0,1% en peso o menos.

Un polímero de ácido láctico que tiene el peso molecular alto para ser materia prima del polímero de ácido láctico de la presente invención puede estar disponible en el mercado, o aquellos polimerizados por un método conocido, y el peso

molecular promedio en peso por lo general es aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, con preferencia, aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 o aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.

El método de polimerización conocido incluye, por ejemplo, un método de policondensación de ácido láctico y ácido glicólico si es necesario, por ejemplo, un método por polimerización del lacturo por apertura del anillo lacturo, y si es necesario, en conjunto con glycolide (sic) con el uso de un catalizador tal como un ácido de Lewis tal como dietil zinc, trietil aluminio y octilato de estaño, o una sal metálica, un método de polimerización del lacturo por apertura del anillo lacturo además en presencia de un derivado de ácido hidroxicarboxílico cuyo grupo carboxilo está protegido en el método descrito anteriormente (por ejemplo, Publicación Internacional WO 00/35990, y similares), además de un método de polimerización por apertura del anillo donde se agrega un catalizador al lacturo bajo calentamiento (por ejemplo, J. Med. Chem, 16, 897 (1973)), y por ejemplo, un método de copolimerización de lacturo y glycolide(sic).

Los ejemplos de la forma de polimerización incluyen una polimerización en masa donde el lacturo y similares se funden para someterse a una polimerización, una polimerización en solución, en donde el lacturo y similares se disuelve en un solvente apropiado para ser sujeto a una polimerización. Entre ellos, es preferible en la producción industrial, que un polímero obtenido por una polimerización en solución sea usado como materia prima de un polímero de ácido láctico de

la presente invención.

Ejemplos del solvente para disolver el lacturo para la polimerización en solución incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y decalina, dimetilformamida y similares.

Para hidrolizar el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular, obtenido como se describió anteriormente, se usa un método de hidrólisis conocido per se, por ejemplo, el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular se puede disolver en un solvente apropiado y luego, reaccionar por adición de agua y si es necesario, de un ácido.

Ejemplos del solvente para disolver el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular incluyen un solvente que puede disolver el polímero de ácido láctico con una cantidad de 10 veces el peso o menos del polímero y específicamente incluye hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno, y éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano; acetona; N,N-dimetilformamida y similares.

Adicionalmente, en la polimerización de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto, cuando se usa un solvente disponible para la hidrólisis de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto, las operaciones de la polimerización y la hidrólisis se pueden realizar continuamente sin aislamiento del polímero de ácido láctico polimerizado que tiene un peso molecular alto.

La cantidad de solvente a ser usado para disolver el polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto es generalmente de 0,1 a 100 veces, con preferencia de 1 a 10 veces con respecto al polímero de ácido láctico como soluto.

La cantidad de agua que se adiciona es generalmente de 0,001 a 1 veces en peso, con preferencia 0,01 a 0,1 veces en peso con respecto al polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto.

El ácido que se agrega, si es necesario, incluye un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico y un ácido orgánico tal como ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético y con preferencia un ácido láctico

La cantidad del ácido que se agrega es generalmente de 0 a 10 veces en peso y con preferencia de 0,1 a 1 veces en peso con referencia al polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto.

La temperatura de la reacción de hidrólisis es generalmente de 0 a 150 °C, con preferencia de 20 a 80 °C.

El tiempo de la reacción de hidrólisis puede variar dependiendo del peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto, y de la temperatura de reacción, y es generalmente de 10 minutos a 100 horas, y con preferencia de 1 a 20 horas.

El tiempo de terminación del tratamiento de hidrólisis se determina sobre la base del peso molecular promedio en peso del producto de la hidrólisis. Es decir, el muestreo se realiza apropiadamente durante el tratamiento de hidrólisis,

el peso molecular promedio en peso del producto de hidrólisis en la muestra se mide por cromatografía de permeación de gel (GPC) y, si se confirma que el peso molecular está en el rango numérico especificado, el tratamiento de hidrólisis está terminado.

Como método para la precipitación del polímero de ácido láctico especificado, a partir la solución que contiene el producto de hidrólisis obtenido al someter el polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto a la hidrólisis descrita anteriormente, se pone como ejemplo un método que pone en contacto la solución que contiene el producto de hidrólisis con un solvente que puede precipitar el polímero especificado de ácido láctico contenido en ella, y similares.

Los ejemplos de una modalidad preferible de la solución que contiene el producto de hidrólisis incluyen, por ejemplo, una solución en la que aproximadamente del 10 a 50% en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, con preferencia 15.000 a 30.000, con más preferencia 17.000 a 26.000, con especial preferencia 17.500 a 25.500 se disuelve en un solvente capaz de disolver el polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto tal como hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-xileno, m-xileno, y p-xileno, y éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano: acetona; N,N-dimetilformamida. Cuando la preparación de liberación sostenida de la presente invención no contiene ácido

hidroxinaftoico, se disuelve en una solución en la que aproximadamente del 10 a 50% en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, con preferencia 15.000 a 40.000 y similares se ponen como ejemplo.

Los ejemplos del solvente capaz de precipitar el polímero especificado de ácido láctico contenido en la solución que contiene el producto de hidrólisis incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres en cadena tales como éter isopropílico, hidrocarburos alifáticos tales como hexano; agua y similares.

La cantidad a ser usada del solvente capaz de precipitar el polímero especificado de ácido láctico es generalmente de 0,1 a 100 veces en peso, con preferencia de 1 a 10 veces en peso para el solvente en la solución que contiene el producto de la hidrólisis.

El ejemplo específico preferible de la combinación de clase y cantidad a ser usada de tal solvente incluye una modalidad en donde se usa el éter isopropílico como solvente para reducir la solubilidad en una cantidad de 2 a 10 veces en peso con respecto al diclorometano en términos de la solución que contiene el producto de hidrólisis donde se usa de 1 a 5 veces en peso de diclorometano como solvente con respecto al soluto.

Cuando el solvente capaz de precipitar el polímero especificado de ácido láctico como un soluto se pone en contacto con la solución que contiene el producto de la hidrólisis, la temperatura del solvente es generalmente de -

20 a 60 °C, con preferencia de 0 a 40 °C, y la temperatura de la solución que contiene producto de la hidrólisis es generalmente de 0 a 40 °C, con preferencia de 10 a 30 °C.

Los ejemplos del método para poner en contacto el solvente y la solución que contiene el producto de la hidrólisis incluyen un método para adicionar de una vez la solución que contiene el producto de la hidrólisis en el solvente , un método de adición gota a gota de la solución que contiene el producto de la hidrólisis al solvente, un método para adicionar de una vez el solvente a la solución que contiene el producto de la hidrólisis, o un método de adición gota a gota del solvente a la solución que contiene el producto de la hidrólisis.

El polímero de ácido láctico de la presente invención obtenido como se describió anteriormente es preferible como sustrato base para una preparación de liberación sostenida porque la cantidad de grupos carboxilo terminales está en el rango que se prefiere como sustrato base para una preparación de liberación sostenida.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, se puede agregar un ácido graso en la microcápsula de la preparación de liberación sostenida de modo que la concentración del fármaco en sangre sea la ideal en una parte del comienzo dentro de un cierto período de tiempo a partir de la etapa temprana de la administración a un paciente y un péptido fisiológicamente activo soluble en agua como ingrediente activo se pueden liberar en forma sostenida y estable durante una período de tiempo más prolongado.

El ácido graso usado en la presente invención significa un ácido carboxílico que tiene una estructura de cadena con la cadena lineal o un grupo alquilo que tiene cadena lateral y tiene un grupo carboxilo, así como también ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico y ácido pamoico. El ácido carboxílico que tiene una estructura de cadena con la cadena lineal o el grupo alquilo que tiene cadena lateral es con preferencia el que tiene cuatro o más carbonos e incluye específicamente ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido heptadecílico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquídico, ácido isocrotónico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido sórbico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico y similares. Son de mayor preferencia ácido esteárico, ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico, ácido pamoico y similares.

Si bien la cantidad de ácido graso que se adiciona puede variar de acuerdo con la clase del ácido graso, la clase de péptido fisiológicamente activo soluble en agua y la cantidad que se adiciona de este, el período de liberación sostenida y similares, esta es de 0,1 a 10 moles, con preferencia de 0,2 a 5 moles, con aún más preferencia de 0,25 a 2 moles, con especial preferencia de 0,5 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o una de sus sales.

Además, la relación en peso del ácido graso a la

microcápsula completa es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso, con preferencia aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 25% en peso, aún con más preferencia aproximadamente de 2 a 10% en peso.

Si bien la relación en peso del péptido fisiológicamente activo soluble en agua en la composición de la presente invención puede variar de acuerdo con la clase del péptido fisiológicamente activo, el efecto farmacológico deseado, la duración del efecto y similares, esta es aproximadamente de 15 a aproximadamente 35% en peso, con preferencia, aproximadamente de 16 a aproximadamente 30% en peso, con más preferencia aproximadamente de 17 a aproximadamente 26% en peso, aún con más preferencia aproximadamente de 17 a aproximadamente 23% en peso, y con máxima preferencia aproximadamente de 18 a aproximadamente 22% en peso con respecto a la microcápsula total (el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula).

Si bien la relación de peso de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de la presente invención puede variar de acuerdo con la clase de la sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacológico deseado, la duración del efecto y similares, esta es, en la composición de liberación sostenida que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales, aproximadamente de 0,001 a aproximadamente 50% en peso, con preferencia aproximadamente de 0,02 a aproximadamente 40% en peso, con más preferencia aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 30% en peso, y con

máxima preferencia aproximadamente de 14 a aproximadamente 24% en peso con respecto a la suma de la composición, y en el caso de la sustancia fisiológicamente activa no peptídica o la sal de esta, la relación de peso es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 80% en peso, y con preferencia aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 50% en peso.

La forma de la composición de liberación sostenida en el presente documento , es pero no está limitada a, con preferencia una forma de partículas finas, con especial preferencia una forma de microesfera (también denominada como microcápsula en el caso de la composición de liberación sostenida que contiene el polímero de ácido láctico). Además, la microesfera del presente documento, indica una partícula fina esférica inyectable que se puede dispersar en una solución. La forma se puede confirmar mediante la observación, por ejemplo, con un microscopio de barrido electrónico.

A continuación se pondrá como ejemplo un método para producir la composición de liberación sostenida (por ejemplo, una microcápsula) que contiene la presente sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales y el presente polímero de ácido láctico o una de sus sales .

En el siguiente proceso de producción, donde sea apropiado, se puede agregar un agente de retención del fármaco (por ejemplo, gelatina, ácido salicílico y similares) por un método conocido per se.

En el presente método, en primer lugar, el polímero de ácido láctico de la presente invención (de aquí en adelante,

denominado también como un polímero biodegradable de la presente invención) o una de sus sales se disuelve en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución. El solvente usado como el primer solvente descrito anteriormente tiene con preferencia un punto de ebullición de 100 °C o menor.

Como primer solvente, por ejemplo, se usa un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico y similares), un éster graso (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares). Entre ellos, se prefiere un hidrocarburo halogenado y el diclorometano es especialmente adecuado. Además, estos se pueden mezclar en una relación apropiada para su empleo.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una solución en solvente orgánico puede variar de acuerdo con el peso molecular del polímero biodegradable de la presente invención y la clase del solvente orgánico, pero por ejemplo, cuando se usa diclorometano como un solvente orgánico, la concentración generalmente se selecciona de aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 70% en peso, con más preferencia aproximadamente de 1 a aproximadamente 60% en peso, y con especial preferencia aproximadamente de 33 a aproximadamente 45% en peso.

Luego, la sustancia fisiológicamente activa compuesta del péptido fisiológicamente activo soluble en agua se disuelve en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución. El solvente miscible en agua usado como el segundo solvente anterior es miscible en agua a una tasa constante y preferiblemente tiene un punto de ebullición de 100 °C o menos.

Como segundo solvente, por ejemplo, se usan alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, y similares), acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano y similares. Entre ellos, se prefiere un alcohol inferior, y son especialmente adecuados metanol y etanol. Además, estos se pueden mezclar para usar en una relación apropiada.

Además, como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales para preparar la primera solución, además de usar el primer solvente se puede agregar un tercer solvente miscible en agua. En este caso, el tercer solvente se puede seleccionar entre los mismos solventes que el segundo solvente.

Posteriormente, la primera solución resultante y la segunda solución se mezclan para preparar una tercera solución. La tercera solución resultante con preferencia es una solución en donde el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme y adicionalmente, en el próximo paso, el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa no se depositan durante el proceso de eliminación del solvente de la solución.

En este caso, la sustancia fisiológicamente activa se agrega de modo tal que la sustancia fisiológicamente activa está contenida en la cantidad de 15 a 35% (peso/peso) del total de la microcápsula (contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula). En consecuencia, la cantidad del fármaco que se carga como sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 17 a aproximadamente 50% en peso, con preferencia aproximadamente de 18 a aproximadamente 43% en peso, con más preferencia aproximadamente de 19 a aproximadamente 38% en peso, aún con más preferencia aproximadamente de 19 a aproximadamente 25% en peso, y con máxima preferencia aproximadamente de 20 a aproximadamente 23% en peso. En el presente documento, la cantidad que se carga es un índice calculado de la cantidad agregada de sustancia fisiológicamente activa con respecto a la cantidad adicionada total de cada componente que comprende la microcápsula de la preparación. Por otra parte, la relación de entrampado del fármaco tal como la sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 75% en peso o más, con preferencia aproximadamente de 80% en peso o más, con más preferencia aproximadamente de 82% en peso o más, aún con más preferencia aproximadamente de 85% en peso o más, y con máxima preferencia aproximadamente de 89% en peso o más. En el presente documento, la relación de entrampado es un índice calculado del fármaco incorporado en la microcápsula con respecto a la cantidad agregada de la sustancia fisiológicamente activa.

La relación de volumen del anterior solvente inmiscible

en agua al solvente miscible en agua (que incluye el tercer solvente en el caso que se agregue el tercer solvente al primer solvente) a ser usada en el paso de preparación de la tercera solución es generalmente de 35:65 a 55:45.

Luego, la tercera solución resultante se dispersa en una cuarta solución compuesta de una solución acuosa de un emulsificante para preparar la emulsión O (fase oleosa)/W (fase acuosa) y luego se prepara la microcápsula por la eliminación del primer y el segundo solventes antes mencionados. Cuando se agrega un tercer solvente al primer solvente el tercer solvente se elimina simultáneamente en este paso. En este caso, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente aproximadamente de 1 a aproximadamente 10.000 veces, con más preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 5.000 veces y con especial preferencia aproximadamente de 10 a aproximadamente 2.000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsificante contenido en la fase acuosa anterior generalmente puede ser un emulsificante que puede formar una emulsión O/A estable. Específicamente, se usan por ejemplo, tensioactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, éster graso de polioxietilensorbitano [Tween 80, Tween 60; Atlas Powder Co. Ltd], derivados polioxietilénicos de aceite de ricino [HCO-60, HCO-50, Nikko Chemicals Co. Ltd], y similares), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico.

Una clase o algunos de estos se pueden usar solos o en combinación. La concentración para usar está con preferencia en el rango aproximadamente de 0,01 a 10% en peso, y con más preferencia en el rango aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 5% en peso.

Se puede agregar un regulador osmótico a la anterior fase acuosa. Dicho regulador osmótico puede ser uno que muestre una presión osmótica en solución acuosa.

Los ejemplos de los reguladores osmóticos incluyen, por ejemplo, alcoholes polivalentes, alcoholes monovalentes, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos o derivados de estos.

Para los anteriores alcoholes polivalentes, se usan por ejemplo, alcoholes trivalentes tales como glicerina, alcoholes pentavalentes tales como arabitol, xilitol y adonitol, alcoholes hexavalentes tales como manitol, sorbitol y dulcitol. Entre ellos, se prefieren los alcoholes hexavalentes y el manitol es especialmente adecuado.

Los anteriores alcoholes monovalentes incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, y alcohol isopropílico y entre ellos, se prefiere el etanol.

Para los monosacáridos anteriores, por ejemplo, se usan pentosas tales como arabinosa, xilosa, ribosa y 2-desoxirribosa, hexosas tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa y fucosa y entre ellas, se prefieren las hexosas.

Para los oligosacáridos anteriores, por ejemplo, se usa trisacáridos tales como maltotriosa y rafinosa,

tetrasacáridos tal como estaquiosa y entre ellos, se prefieren los trisacáridos.

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

Como los aminoácidos anteriores, se puede usar cualquiera siempre que esté en la forma L. Por ejemplo, se ejemplifican glicina, leucina, arginina y similares. Entre ellos, se prefiere la L-arginina.

Estos reguladores osmóticos se pueden usar solos o con una mezcla.

Estos reguladores osmóticos se usan a una concentración que hace a la presión osmótica de la fase acuosa externa aproximadamente de 1/50 a aproximadamente 5 veces, con preferencia aproximadamente de 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica de la solución fisiológica salina. Cuando se usa manitol como regulador osmótico, la concentración es con preferencia de 0,5 a 1,5%.

Como el método para eliminar el primer y el segundo solventes (que incluyen un tercer solvente cuando se agrega un tercer solvente al primer solvente; lo mismo se aplica de aquí en adelante), se usa un método conocido per se o método análogo para ello. Los ejemplos de métodos incluyen un método para evaporar un solvente orgánico a presión ambiente o con gradual reducción de la presión con agitación con un agitador tipo propulsor, agitador magnético o similares, y un método para evaporar un solvente orgánico con vacío regulado usando

un evaporador rotatorio y similares. En especial, se prefiere un método de secado en agua (in-water drying method) en donde el solvente se elimina con agitación a presión ambiente.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, el control de la temperatura del proceso de emulsión en el cual se eliminan el primer y el segundo solventes se puede ajustar con el fin de obtener la concentración ideal del fármaco en sangre en la parte de mantenimiento en un mes o más de un mes después de la administración a los pacientes y liberar en forma estable y sostenible el péptido fisiológicamente activo soluble en agua como ingrediente activo.

La temperatura de control del proceso de emulsificación en el cual se eliminan el primer y el segundo solventes se puede ajustar a, por ejemplo, aproximadamente de 5 a 50 °C. Además, con preferencia se ajusta a aproximadamente de 15 a 35 °C, en especial aproximadamente de 15 a 30 °C. En este caso, el método para controlar la temperatura incluye un método de ajuste de la emulsión anterior O/A a la temperatura anterior, y un método para preparar una emulsión por la mezcla de la tercera y cuarta soluciones ajustadas a la temperatura anterior, como también un método de colocación de todos los procedimientos del proceso de emulsificación en un ambiente ajustado a la temperatura de control.

La microcápsula obtenida de este modo se recoge por centrifugación o filtración, y luego se lava repetidas veces con agua destilada, varias veces, hasta eliminar la sustancia fisiológicamente activa libre, el emulsificante y los

similares que se adhieren a la superficie de la microcápsula, y luego la microcápsula se redispersa en agua destilada antes de liofilizar.

Durante el proceso de preparación, se puede agregar un inhibidor de aglutinación para evitar la aglutinación de las partículas. El inhibidor de la aglutinación incluye, por ejemplo, un polisacárido soluble en agua tal como manitol, lactosa, glucosa, y almidones (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos tal como glicina, y proteínas tales como fibrina y colágeno. Entre ellos, el manitol es el adecuado.

La cantidad que se adiciona del inhibidor de la aglutinación tal como manitol es generalmente de 0 a aproximadamente 24% en peso de la microcápsula total.

Además, después de la liofilización, cuando sea necesario, las microcápsulas se pueden calentar a presión reducida y con la condición de no causar una fusión mutua de las microcápsulas, eliminar agua y los solventes orgánicos de las microcápsulas. Se prefiere calentar a una temperatura alrededor de o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable determinada por calorimetría de barrido diferencial bajo las condiciones de incremento de la temperatura a una velocidad de 10 a 20 °C por minuto. Es más preferible calentar a una temperatura alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable o dentro de un rango de temperatura superior en aproximadamente 30 °C a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio. En especial, cuando se

usa un polímero ácido láctico-ácido glicólico como polímero biodegradable, se realiza el calentamiento de preferencia a temperaturas que se hallan en el rango cercano a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio hasta una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio en 10 °C, aún con preferencia a temperaturas que se hallan en el rango cercano a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio hasta una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio en 5 °C.

Si bien el tiempo de calentamiento puede variar de acuerdo con la cantidad de microcápsulas y similares, generalmente es aproximadamente de 12 horas a 168 horas, con preferencia aproximadamente de 24 horas a 120 horas, con especial preferencia aproximadamente de 48 horas a 96 horas después de que microcápsula haya alcanzado por sí misma la temperatura predeterminada.

El método de calentamiento no está especialmente limitado siempre que un conjunto de microcápsulas se puedan calentar en forma uniforme.

Como método de secado por calor, por ejemplo, se usa un método de secado con calor en baño con termostato, baño fluidizado, baño móvil u horno, y un método de secado al calor con microondas. Entre ellos, se prefiere método de secado con calor en baño con termostato.

En la producción de la preparación de liberación sostenida que contiene un ácido graso de la presente invención, esta se puede preparar por la adición de un ácido

graso a la primera solución que es una solución del polímero y/o a la segunda solución que es una solución del péptido fisiológicamente activo o a la tercera solución que es una solución mixta de estas.

A continuación se pone como ejemplo un método para obtener la preparación de liberación sostenida que contiene un ácido graso de la presente invención.

En el método, primero, el polímero de ácido láctico de la presente invención o una de sus sales se disuelve en un primer solvente volátil e inmiscible en agua para preparar una primera solución. En el solvente usado anteriormente como primer solvente, preferiblemente el punto de ebullición es 100 °C o menor.

El primer solvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, y similares), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares). Entre ellos, se prefiere los hidrocarburos halogenados y es especialmente adecuado el diclorometano. Estos se pueden mezclar para usar en una relación apropiada.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en la solución en el solvente orgánico puede variar de acuerdo con el peso molecular de polímero biodegradable de la presente invención y la clase de solvente

orgánico y por ejemplo, cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, la concentración se selecciona por lo general aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 70% en peso, con más preferencia aproximadamente de 1 a aproximadamente 60% en peso, con especial preferencia aproximadamente de 33 a aproximadamente 45% en peso.

Cuando se agrega el ácido graso a la primera solución, que es una solución del polímero, el ácido graso se agrega al primer solvente después de disolver el polímero biodegradable en el primer solvente o cuando el polímero biodegradable está disuelto en el primer solvente. En este momento, si el ácido graso se disuelve cuando se prepara la tercera solución descrita a continuación, el ácido graso no necesita disolverse completamente en este paso, pero si resulta apropiado se puede agregar un agente solubilizante para disolver el ácido graso. El agente solubilizante no está especialmente limitado siempre que se pueda usar como el primer solvente o como el segundo solvente que es un solvente para un péptido fisiológicamente activo, y se prefieren los alcoholes inferiores para ser usados como segundo solvente, y el metanol y el etanol son particularmente preferidos. Además, se puede calentar para disolver el ácido graso.

Luego, la sustancia fisiológicamente activa compuesta de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua se disuelve en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución. El solvente usado anteriormente como segundo solvente es miscible en agua a una tasa constante, el punto de ebullición es con preferencia 100

°C o menor.

Como segundo solvente, se usan alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, propanol y similares), acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano y similares. Entre estos, se prefieren los alcoholes inferiores y, en especial, son adecuados el metanol o el etanol. Además, se pueden mezclar para usar en una proporción apropiada.

Adicionalmente, como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales en la preparación de la primera solución, además del uso del primer solvente, se puede agregar a la mezcla un tercer solvente miscible en agua. En este caso, el tercer solvente se puede seleccionar entre los mismos solventes que para el segundo solvente.

Cuando se agrega el ácido graso a la segunda solución que es una solución de un péptido fisiológicamente activo, se agrega el ácido graso al segundo solvente después de que se haya disuelto el péptido fisiológicamente activo en el segundo solvente o cuando el péptido fisiológicamente activo está disuelto en el segundo solvente. En este momento, si el ácido graso se disuelve cuando se prepara la tercera solución descrita más adelante, no es necesario que el ácido graso se disuelva completamente en este paso, pero se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido graso según sea adecuado. El agente solubilizante no está limitado siempre y cuando pueda usarse como primer solvente o como segundo solvente. Además, se puede calentar para disolver el ácido graso.

Posteriormente, se mezclan la primera y segunda solución

obtenidas para preparar la tercera solución. Se prefiere que la tercera solución obtenida aquí sea una solución en la cual el polímero de ácido láctico o una de sus sales y las sustancias fisiológicamente activas se disuelvan uniformemente y, además, en el paso siguiente, el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa no se depositen durante el proceso de eliminación del solvente de la solución. Además, cuando se agrega un ácido graso, se prefiere que el ácido graso se disuelva uniformemente y que, además, en el próximo paso, no se precipite.

En este caso, la sustancia fisiológicamente activa se agrega de manera que la sustancia fisiológicamente activa esté contenida en la cantidad de 15 a 35% (peso / peso) con respecto a toda la microcápsula (un contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula). Por lo tanto, la cantidad del fármaco que se carga como sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 17% a aproximadamente 50% en peso; preferentemente alrededor del 18% a alrededor del 43% en peso; más preferentemente alrededor del 19% a alrededor del 38 % en peso, y aun más preferentemente, alrededor del 19% a alrededor del 25% en peso. Pero, la cantidad preferida de todas es del 20% al 22% en peso, aproximadamente. Una cantidad que se carga es un índice calculado de la cantidad agregada de la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la cantidad total adicionada de cada componente que comprende una microcápsula en la preparación. La proporción de entrampado del fármaco

tal como una sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 75% en peso o más, preferentemente aproximadamente de 80% en peso o más, más preferentemente de 82% en peso o más, aun más preferentemente alrededor del 85% en peso o más, y la cantidad preferida de todas es aproximadamente de 89% en peso o más. En el presente documento, la proporción de atrapado es una relación calculada del fármaco incorporado en la microcápsula con respecto a la cantidad adicionada de la sustancia fisiológicamente activa.

La proporción del volumen del solvente no miscible en agua mencionado anteriormente y el solvente miscible en agua (incluyendo el tercer solvente cuando el tercer solvente se incorpora al primero) que se usará en el paso de preparación de la tercera solución es, en general, de 35:65 a 55:45.

Cuando un ácido graso se incorpora a la tercera solución, que es una solución del péptido fisiológicamente activo, el ácido graso se agrega a la tercera solución cuando la primera y segunda soluciones se mezclan o después de que se hayan mezclado dichas soluciones. En este momento, se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido graso, según sea apropiado. El agente solubilizante no está limitado, siempre y cuando se use como primer solvente o como segundo solvente, y se prefieren los alcoholes inferiores usados como segundo solvente, y en particular los preferidos son el metanol y el etanol. Además, se puede calentar el solvente para disolver el ácido graso.

Tal como se mencionó anteriormente, el ácido graso se

puede agregar en cualquier paso en el proceso para preparar la primera solución y/o la segunda solución o para preparar la tercera solución que es una solución mixta de las anteriores. El tiempo de adición del ácido graso no está limitado, siempre y cuando el ácido graso se disuelva en una fase oleosa en el momento en que la tercera solución se emulsifique en la cuarta solución para formar una emulsión, y se determina según el tipo de ácido graso y el tipo de solvente usado en cada paso porque el solvente que disuelve puede variar según el tipo de ácido graso. El ácido graso se agrega, preferentemente, a un solvente que tiene alta solubilidad del ácido graso usado porque si el ácido graso se incorpora a un solvente que tiene baja solubilidad, se puede necesitar un agente solubilizante, y existe la posibilidad de que haya influencia en la proporción del primer y el segundo solventes. Cuando se usa ácido esteárico como ácido graso, es preferible agregarlo al segundo solvente y calentar para disolverlo junto con el péptido fisiológicamente activo.

Entonces, la tercera solución resultante se dispersa en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un emulsificante para preparar la emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), y se prepara la microcápsula eliminando el primer y el segundo solventes mencionados. Cuando se agrega un tercer solvente al primer solvente o se usa un agente solubilizante para disolver el ácido graso, el tercer solvente o el agente solubilizante se eliminan simultáneamente en este paso. En este paso, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente entre aproximadamente

1 y aproximadamente 10.000 veces; más preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 5.000 veces, pero se prefiere en particular entre aproximadamente 10 y aproximadamente 2.000 veces del volumen de la fase oleosa.

Para el emulsificante contenido en la anterior fase acuosa, se puede usar el mismo emulsificante que en los dados como ejemplo en la preparación de liberación controlada citada que no contiene el ácido graso.

Además, se puede agregar el regulador osmótico a la fase acuosa anterior. El regulador osmótico puede ser cualquier regulador osmótico que presenta una presión osmótica en su solución acuosa y se puede usar el mismo regulador osmótico que en los ejemplos dados en la preparación de liberación controlada citada que no contiene el ácido graso.

Como método para eliminar el primer y el segundo solventes (incluso un tercer solvente o agente solubilizante, cuando el tercer solvente se incorpora al primero o se usa un agente solubilizante para disolver el ácido graso; lo mismo se aplica de aquí en adelante), se usa un método conocido por uno de sus métodos análogos. Por ejemplo, un ejemplo del método incluye un método para evaporar el solvente orgánico a presión ambiente o con presión que se reduce gradualmente mientras se agita usando un agitador tipo propulsor o un agitador magnético, o un método para evaporar el solvente orgánico regulando el grado de vacío con un evaporador rotativo. En particular, se prefiere un método de secado en agua donde se elimina un solvente mientras se agita bajo presión ambiente.

La temperatura de control del proceso de emulsificación en el cual se eliminan el primer y segundo solventes se puede ajustar a, por ejemplo, de 5 a 50 °C aproximadamente. Además, se prefiere ajustarlo a aproximadamente de 15 a 35°C. En este caso, un método para controlar la temperatura incluye un método para ajustar la emulsión O/A (aceite en agua) antes mencionada a la temperatura mencionada, y un método para preparar una emulsión mezclando la tercera y cuarta soluciones ajustadas a la temperatura antes mencionada, así como también un método para colocar todos los procedimientos del proceso de emulsificación en un ambiente configurado a la temperatura de control.

La microcápsula obtenida de esta manera se recoge por centrifugado o filtrado, y luego se lava repetidamente con agua destilada varias veces para eliminar la sustancia fisiológicamente activa, el emulsificante y los otros elementos similares que se adhieren a la superficie de la microcápsula, y luego la microcápsula se redispersa en el agua destilada antes de la liofilización.

Durante el proceso de preparación, se puede agregar un inhibidor de aglutinación para evitar la aglutinación de las partículas. El inhibidor de aglutinación incluye, por ejemplo, polisacáridos solubles en agua tales como manitol, lactosa, glucosa y almidones (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos tales como glicina y proteínas tales como fibrina y colágeno. De ellos, el manitol es el adecuado.

La cantidad del inhibidor de aglutinación que se adiciona, tal como el manitol es, generalmente, de 0 a

aproximadamente 24% en peso en toda la microcápsula.

Además, después de la liofilización, si fuera adecuado, las microcápsulas se pueden calentar bajo presión reducida y en la condición de no causar una fusión mutua de la microcápsula, para eliminar el agua y los solventes orgánicos en las microcápsulas. Se prefiere calentar a una temperatura igual o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio de un polímero biodegradable determinada con un calorímetro de barrido diferencial bajo la condición de que la temperatura aumente a una velocidad de 10 a 20 °C por minuto. Es más preferible calentar a una temperatura cercana a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable o dentro del rango de temperatura mayor en, aproximadamente, 30 °C que la temperatura de transición vítrea del punto intermedio. Especialmente, cuando se usa un polímero de ácido glicólico y ácido láctico como polímero biodegradable, el calentamiento se lleva a cabo preferentemente a temperaturas que están dentro del rango entre la temperatura de transición vítrea del punto intermedio y una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio en 10 °C; aún más preferiblemente a temperaturas que están dentro del rango entre la temperatura de transición vítrea del punto intermedio y una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio en 5 °C.

Aunque el tiempo de calentamiento puede variar según la cantidad de la microcápsula, es, en general, de 12 horas a 168 horas; preferentemente alrededor de 24 horas a 120 horas;

y en especial se prefiere aproximadamente, entre 48 horas a 96 horas, después de que la microcápsula por sí misma haya llegado a la temperatura predeterminada.

El método de calentamiento no está limitado especialmente, siempre y cuando se caliente uniformemente un conjunto de microcápsulas.

Como método de secado por calor se pueden mencionar, por ejemplo, un método de secado por calor en baño con termostato, en baño fluidizado, en baño móvil u horno, y un método de secado por calor por microondas. De estos métodos de secado por calor, se prefiere el baño con termostato .

La preparación de liberación controlada de la presente invención obtenida por los métodos de preparación mencionados se puede obtener como una preparación en la cual la sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua se dispersa esencialmente de manera uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales. En el presente documento, "sustancialmente dispersada de manera uniforme" significa que un péptido fisiológicamente activo se dispersa sustancialmente de manera uniforme en el polímero biodegradable. Por ejemplo, incluye, pero no se limita a , una microcápsula endurecida por eliminación del solvente orgánico usando un método de secado en agua (in-water drying method) de una microcápsula generada al someterla a un proceso de emulsificación, con la condición de que el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable estén totalmente disueltos en el solvente orgánico. De este

modo, se pueden lograr la supresión de la liberación inicial excesiva del péptido fisiológicamente activo después de la administración y una liberación estable del fármaco en la parte inicial; adicionalmente, también se puede lograr una liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa a niveles de fármaco efectivos en la concentración en sangre durante un período aproximadamente desde 60 días hasta 400 días después de la administración.

Ya que la preparación de liberación controlada de la presente invención obtenida por el método de preparación anterior contiene de 15 a 35% (peso/peso) del péptido fisiológicamente activo soluble en agua por peso unitario de la preparación, el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación es superior a la contenida en la preparación convencional. Como consecuencia, la tasa del contenido del péptido fisiológicamente activo por volumen unitario de una microcápsula se puede elevar del 15 al 35% (peso/peso) y se puede reducir el volumen o peso de toda la preparación de liberación controlada necesaria por dosis unitaria de un ingrediente efectivo. Entonces, se puede reducir la molestia física de los pacientes tal como el dolor durante la administración y el endurecimiento después de la administración, que es considerada como el resultado de la administración de una preparación que tiene un volumen unitario grande.

La composición de liberación controlada de la presente invención puede ser una microesfera, una microcápsula y una micropartícula, y la microcápsula es la adecuada.

La composición de liberación controlada de la presente invención se puede administrar por sí misma o formulada como materia prima en cualquiera de las formas de dosificación tales como formulación intramuscular, subcutánea o inyección en órgano o implantación, una formulación nasal, rectal, y mucosa intrauterina, formulación oral (por ejemplo, una forma de dosificación sólida tal como cápsula (por ejemplo, cápsula dura y cápsula blanda, y similares), gránulos y polvo, o formulación líquida tal como jarabe, emulsión, suspensión y similares), y similares.

Por ejemplo, cuando la composición de liberación controlada de la presente invención se formula en una formulación inyectable, se puede formular en una suspensión acuosa junto con un agente dispersante (por ejemplo, agente tensioactivo tal como Tween 80 y HCO-60, polisacárido tal como hialuronato de sodio, carboximetil celulosa, arginato de sodio y similares), un preservativo (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno y similares), un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, prolina y similares) o se puede formular en una suspensión oleosa dispersando todo junto con un aceite vegetal, tal como aceite de ajonjolí y aceite de maíz para obtener una formulación para inyección de liberación controlada de utilidad práctica.

Cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención se dispersa en un medio de dispersión se administra luego como suspensión acuosa, tiene una excelente facilidad de dispersión frente al medio de dispersión y es

estable durante un período de 24 horas o más después de la dispersión. Por lo tanto, puede ser mejor una operatividad relacionada con la preparación para ser administrada en un punto de atención médica..

El diámetro de un particulado de la composición de liberación controlada de la presente invención, cuando se usa como formulación en suspensión inyectable, es un diámetro dentro del rango que satisface la dispersabilidad y permeabilidad de la aguja, por ejemplo, un diámetro promedio de un particulado es, aproximadamente, de 0,1 a 300 μm , preferentemente aproximadamente de 0,5 a 150 μm , más preferentemente entre 1 y 100 μm .

Un método para hacerla composición de liberación controlada de la presente invención en una preparación estéril incluye, pero no se limita a , un método para hacer que todos los procesos de preparación sean estériles, un método de esterilización por rayos gamma, y un método para agregar un agente antiséptico.

La composición de liberación controlada de la presente invención es de baja toxicidad, entonces, se puede usar en un mamífero (por ejemplo, humano, ganado, cerdo, perro, gato, ratón, rata y conejo, y similares) como medicación segura.

Si bien una dosis de la composición de liberación controlada de la presente invención puede variar según el tipo y contenido de la sustancia fisiológicamente activa como ingrediente principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación de la sustancia fisiológicamente activa, la enfermedad a tratar y el animal a tratar, puede ser una

cantidad efectiva de la sustancia fisiológicamente activa. Una dosis única de la sustancia fisiológicamente activa como ingrediente principal, por ejemplo, cuando la preparación de liberación controlada es una preparación para 6 meses, se puede seleccionar adecuadamente a partir de preferentemente alrededor de 0,01 a 10 mg/kg de peso por adulto, más preferentemente alrededor de 0,05 a 5 mg/kg de peso por adulto.

La dosis única de una composición de liberación controlada se puede seleccionar adecuadamente en un rango preferido de aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg de peso por adulto, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg de peso por adulto.

Una frecuencia de administración se puede seleccionar adecuadamente según el tipo y contenido de la sustancia fisiológicamente activa como ingrediente principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación de la sustancia fisiológicamente activa, la enfermedad a tratar y el animal a tratar, por ejemplo, una vez por varias semanas, una vez al mes, una vez por varios meses (por ejemplo, 3, 4 ó 6 meses o similares).

La preparación de liberación controlada de la presente invención puede suprimir una liberación excesiva del péptido fisiológicamente activo hasta dentro de un día después de la administración, y estabilizar la concentración de fármaco en sangre en el cuerpo del paciente después de un período prolongado por la liberación estable de fármaco en la parte inicial para un período desde 1 día hasta aproximadamente, 1

mes después de la administración. Como consecuencia, la liberación de la sustancia fisiológicamente activa se puede mantener a una concentración efectiva de fármaco en sangre para un período desde aproximadamente 60 hasta 400 días después de la administración.

Es decir, cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención se administra, por ejemplo, aplicándola a un animal experimental tal como una rata o un animal parecido, la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo desde las 24 horas hasta 1 mes después de la administración es de 2 a 90, y la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo a partir del mes después de la administración hasta el período de liberación controlada predeterminado en la preparación es de 20 a 500.

El área debajo de la curva concentración en sangre-tiempo (AUC) del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 1 a 30% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde las 24 horas hasta 1 mes después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 10 a 80% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde un mes después de la administración hasta el período de liberación controlada predeterminado para la preparación es de 10 a 90% de la AUC

total.

En particular, cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención que usa un polímero de ácido láctico cuyo peso molecular promedio en peso (Mp) es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 se administra a un paciente, la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación controlada se mantiene a la concentración efectiva del fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 60 a 130 días.

En este caso, por ejemplo, cuando se aplica a un animal experimental tal una como rata o un animal parecido, la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo a partir de las 24 horas hasta 1 mes después de la administración es de 2 a 50, y la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo a partir del mes hasta 3 meses después de la administración es de 20 a 350.

La AUC del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 3 a 30% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde las 24 horas hasta un mes

después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 40 a 80% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde un mes hasta 3 meses después de la administración es de 10 a 35% de la AUC total.

Cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención que usa un polímero de ácido láctico cuyo peso molecular promedio en peso (Mp) es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000 se administra a un paciente, la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación controlada se mantiene a una concentración efectiva del fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 120 a 400 días. En este caso, por ejemplo, cuando se aplica a un animal experimental tal como una rata o un animal parecido, la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo desde 24 horas hasta 1 mes después de la administración es de 10 a 90, y la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo desde 1 mes hasta 6 meses después de la administración es de 20 a 500.

La AUC del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 1 a 20% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde las 24 horas hasta un mes después de la administración calculada a partir de la

concentración en sangre es de 10 a 50% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde un mes hasta 6 meses después de la administración es de 40 a 90% de la AUC total.

Una propiedad de liberación de un fármaco en la composición de liberación controlada de la presente invención está influenciada por la cantidad del fármaco que se carga en la preparación, los aditivos tales como ácido esteárico, varias de las condiciones descritas anteriormente tales como otras condiciones de preparación o la formulación. Por lo tanto, un patrón ideal de concentración en sangre correspondiente al período de liberación controlada se puede seleccionar regulándolo según sea apropiado. En particular, la regulación de la cantidad de un fármaco que se carga para la preparación o los aditivos tales como ácido esteárico permiten un control de la velocidad de liberación en la parte inicial (desde las 24 horas hasta 1 mes después de la administración) y así se puede hacer una preparación de liberación controlada que muestre un patrón ideal de concentración en sangre.

Si bien una composición de liberación controlada de la presente invención se puede usar como agente profiláctico/terapéutico contra varias enfermedades según el tipo de sustancia fisiológicamente activa contenida en ella, por ejemplo, cuando la sustancia fisiológicamente activa es un derivado LH-RH, se puede usar como agente profiláctico/terapéutico contra una enfermedad dependiente de hormonas, en especial, una enfermedad dependiente de hormonas sexuales tal como un cáncer dependiente de hormonas sexuales

(por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama y tumor en la pituitaria etc.) hiperplasia prostática, endometriosis, fibroma de útero, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico multilocular, un agente profiláctico contra la recurrencia postoperatoria de cáncer premenopáusico de mama, un agente profiláctico/terapéutico contra una enfermedad tal como el mal de Alzheimer o la inmunodeficiencia y un agente anticonceptivo (o cuando se usa un efecto rebote después de la abstinencia de un fármaco, un agente profiláctico/terapéutico contra la infertilidad) y similares. Además, se puede usar como agente profiláctico/terapéutico contra un tumor benigno o maligno que sea independiente de las hormonas sexuales pero sensible a LH-RH.

Por lo tanto, la administración de una dosis efectiva del presente agente profiláctico/terapéutico a mamíferos puede prevenir/tratar enfermedades dependientes de hormonas sexuales en especial un cáncer dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama y tumor en la pituitaria, etc.) hiperplasia prostática, endometriosis, fibroma de útero, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico multilocular y similares, y puede prevenir la concepción, además puede prevenir una recurrencia postoperatoria de cáncer premenopáusico de mama.

La presente invención se describe, además, en relación con los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos, que no

tienen por objetivo restringir la invención.

Ejemplos

El peso molecular promedio en peso y el contenido de cada polímero en los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos son un poliestireno de peso molecular promedio en peso reducido determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando un poliestireno monodispersado como sustancia de referencia y el contenido de cada polímero calculado a partir de ellos. Todas las mediciones se realizaron con un aparato de GPC de alta velocidad (HLC-8120GPC; Tosoh Corporation), usando SuperH4000 x 2 y SuperH2000 (ambos de Tosoh Corporation) como columna, y tetrahidrofurano como fase móvil a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min. La detección se realiza con base en el índice de refracción diferencial.

Una técnica de medición del nivel de fármaco en sangre incluye los siguientes métodos. Para el acetato de leuprorelina, por ejemplo, acetato de leuprorelina y acetato de leuprorelina marcado con I125 en una muestra de suero reaccionan competitivamente con un anti suero de acetato de leuprorelina de conejo. Una solución en suero de cabra de γ -globulina anti-conejo como segundo anticuerpo y una solución de suero de conejo normal se agregan al conjugado producido, reaccionan, y se centrifuga, y a continuación, se mide la radioactividad del precipitado. La concentración del acetato de leuprorelina en la muestra de suero se obtiene de la curva de calibración producida al mismo tiempo.

Además, el "acetato de leuprorelina" se denomina como

"TAP-144" en las figuras.

Ejemplo 1

Una solución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.300) en 6,4 g de diclorometano fue agregada a una solución preparada agregando 4,56 g de metanol a 0,96 g de polvo liofilizado de acetato de leuprorelina, disolviendo el polvo con calentamiento a aproximadamente 50 °C y luego enfriando a temperatura ambiente (25 °C), y se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad que se carga de la droga es de 20%. Después que se enfrió la fase O a aproximadamente 15 °C, se vertió la solución en 0,8 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron y recogieron las microcápsulas usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd., frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en agua destilada. Las microcápsulas fueron precipitadas y recogidas repitiendo la misma operación en una centrífuga, y luego se redispersaron en una pequeña cantidad de agua, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena junto con

0,507 g de manitol y se congeló, luego se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo mezclado de las microcápsulas que contenían leuprorelina y manitol (denominado de aquí en adelante "polvo de microcápsulas").

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,3%, y el rendimiento fue de aproximadamente 63%. A partir los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era de 18,0%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada en donde el valor calculado multiplicando el total del peso que se carga de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico y manitol) por el rendimiento (denominado de aquí en adelante "cantidad obtenida"), seguido por la multiplicación por el "contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas" se divide por el valor calculado sustrayendo la cantidad de manitol de la cantidad obtenida, es decir, significa el valor calculado por la siguiente fórmula:

Contenido (%) de acetato de leuprorelina en la microcápsula =
[Total (g) del peso cargado de cada materia prima] x
[Rendimiento (%)] x [Contenido (%) de acetato de leuprorelina
en el polvo de microcápsula]/[[Total (g) del peso que se
carga de cada materia prima]x[Rendimiento (%)]-[Cantidad (g)
de manitol]] en donde, [Total (g) del peso que se carga de
cada materia prima]x[Rendimiento (%)] = [Cantidad obtenida
(g)], y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina

como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la microcápsula entera (lo mismo se aplica de aquí en adelante).

Ejemplo 2

El polvo de microcápsulas se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se preparó a la temperatura de la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustó a aproximadamente 20 °C.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsula obtenido fue de 15,1%, y el rendimiento fue de aproximadamente 64%. A partir de los resultados se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,8%.

Ejemplo 3

El polvo de las microcápsulas se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se preparó a la temperatura de la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustó a aproximadamente 25 °C.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsula obtenido fue de 14,3%, y el rendimiento fue de aproximadamente 64%. A partir de los resultados se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 16,8%.

Ejemplo 4

El polvo de las microcápsulas se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se preparó a la temperatura de la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustó a aproximadamente 30 °C.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 13,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 67%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 15,6%.

Ejemplo 5

Una solución de 119,5 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.100) en 200 g de diclorometano se ajustó a 30 °C, y esta solución se agregó a una solución a la cual se agregaron 142,5 g de metanol a 30,0 g de acetato de leuprorelina, disuelta con calentamiento a aproximadamente 40 °C y luego enfriada a temperatura ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20%. Posteriormente, después de que se enfrió la fase O a aproximadamente 15 °C, la solución se vertió en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con el

mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron en forma continua con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μ m, luego se agregaron 21,1 g de manitol y se liofilizó con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 14%, y el rendimiento fue aproximadamente de 55%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,1%.

Ejemplo 6

Una solución de 119,5 g de polímero de ácido DL-láctico (el peso molecular promedio en peso: 14.100) en 200 g de diclorometano fue ajustada a 30 °C, y esta solución se agregó a una solución en la cual se agregaron 142,5 g de metanol a 30,0 g de acetato de leuprorelina, disuelto con calentamiento a aproximadamente 40 °C y luego enfriado a temperatura

ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es 20%. Posteriormente, después de que se enfrió la fase O a aproximadamente 20 °C, la solución se vertió en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 20 °C, y se emulsificó con el mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego, las microcápsulas se precipitaron en forma continua con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 95 µm, luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizó con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,0%, y el rendimiento fue aproximadamente de 76%. A partir los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,5%.

Ejemplo comparativo 1

Para disolver 0,87 g de acetato de leuprorelina, se agregó 1 g de agua destilada. A esta solución se agregó una solución de 7,65 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 13.900) en 12,8 g de diclorometano, y se dispersó levemente en forma manual, luego se emulsionó primariamente con un Polytron (Kinematica) durante aproximadamente 30 segundos para preparar la emulsión de agua/aceite (frecuencia de rotación: aproximadamente 1.000 rpm). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 10%. Luego, después que se enfrió esta emulsión agua/aceite a aproximadamente 15 °C, la solución se vertió en 1,6 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y secundariamente emulsificada con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión agua/aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión agua/aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, se les agregaron 0,9 g de manitol y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 7,7%, y el rendimiento fue de aproximadamente 62%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 9,1%.

Ejemplo comparativo 2

Una solución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 13.900) en 6,4 g de diclorometano se agregó a una solución en la cual 7,79 g de metanol se agregaron a 1,64 g del polvo liofilizado de acetato de leuprorelina, disuelto con calentamiento a aproximadamente 50 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se agrega es de 30%. Luego se vertió la fase O en 0,8 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en agua

destilada. Las microcápsulas fueron precipitadas y recogidas repitiendo la misma operación de centrifugado para recogerlas, y luego se redispersaron en una pequeña cantidad de agua, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena junto con 0,578 g de manitol y se congelaron, luego se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,8%, y el rendimiento fue aproximadamente de 74%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,3%.

Ejemplo comparativo 3

Una solución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.300) en 6,4 g de diclorometano se agregó a una solución preparada agregando 9,80 g de metanol a 2,06 g del polvo liofilizado de acetato de leuprorelina, disolviendo el polvo con calentamiento a aproximadamente 50 °C y enfriando a temperatura ambiente (25 °C), y se dispersó para preparar la fase oleosa (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 35%. Luego se vertió la fase O en 0,8 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina:

aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego se precipitaron y recogieron las microcápsulas usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en agua destilada. Las microcápsulas fueron precipitadas por la operación de la centrífuga para recogerlas y luego se redispersaron en una pequeña cantidad de agua, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena junto con 0,623 g de manitol y se congeló, luego se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,0%, y el rendimiento fue aproximadamente de 73%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,3%.

Ejemplo experimental 1

Cada 29 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 1 o 34 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 1 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 4,5 mg calculada como acetato de leuprorelina), luego se midió la concentración de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre dentro de las 24

horas y hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 1. Los resultados calculados de concentración máxima (Cmax) y el área bajo de la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC) dentro de las 24 horas después de la administración y la AUC (de la parte inicial) a partir de las 24 horas hasta un mes después de la administración se muestran en la Tabla 1. Como se muestra en la Fig. 1 y la Tabla 1, la Cmax y la AUC dentro de las 24 horas después de la administración en el Ejemplo 1 son menores, y la concentración en sangre y la AUC de la parte inicial son mayores que las del Ejemplo comparativo 1. Es decir, una preparación que usa el método de aceite/agua puede proveer la supresión de la excesiva liberación de droga dentro de las 24 horas después de la administración, y dar por resultado una gran mejoría en la transición de la concentración en sangre en la parte inicial.

Tabla 1

	Dentro de las 24 horas después de la administración		De 24 horas a un mes después de la administración
	Cmax [ng/ml]	AUC [ng semana/ml]	AUC [ng semana/ml]
Ejemplo 1	115,5	4,0	23,1
Ejemplo comparativo 1	211,9	5,1	3,2

Ejemplo experimental 2

Se calculó cada relación de entrampamiento del acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 1, el Ejemplo comparativo 2, o el Ejemplo comparativo 3. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El

término "una relación de entrapamiento del acetato de leuprorelina" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada dividiendo "un contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" por "una cantidad que se carga de acetato de leuprorelina". Como se muestra en la Tabla 2, la relación de entrapamiento se redujo mucho en los Ejemplos comparativos en donde la cantidad de carga era de 30% o más.

Tabla 2

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
cantidad que se carga de acetato de leuprorelina, [%]	20	30	35
relación de entrapamiento de acetato de leuprorelina, [%]	90,0	64,3	49,4

Ejemplo experimental 3

Cada 29 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 1, 30 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 2, 32 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 3, o 34 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 4 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 4,5 mg calculada como acetato de leuprorelina), luego se midió la concentración de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre dentro de 24 horas y hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 2. El resultado para la relación entre la temperatura

de emulsificación y la Cmax dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 3, el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 4, y el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC de la parte de mantenimiento (4 semanas o más tarde después de la administración) se muestra en la Fig. 5. Como se muestra en las Figs. 2, 3, y 4, la Cmax y la AUC dentro de 24 horas después de la administración se redujeron dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede suministrar la supresión de la excesiva liberación inicial de la droga después de la administración. Además, como se muestra en las Figs. 2 y 5, el nivel de concentración en sangre y la AUC de la parte de mantenimiento se aumentaron dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede proveer la mejora de la transición de la concentración en sangre en la parte de mantenimiento.

Ejemplo experimental 4

Cada 32 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 5 ó 28 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 6 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 4,5 mg calculada como acetato de leuprorelina), luego se midió la concentración del acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración

en sangre hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 6. El resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la Cmax dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 3, el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 4, y el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC de la parte de mantenimiento (4 semanas o más tarde después de la administración) se muestra en la Fig. 5. Como se muestra en las Figs. 3, 4, y 6, la Cmax y la AUC dentro de las 24 horas después de la administración se redujeron dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede proveer la excesiva liberación inicial de la droga después de la administración. Además, como se muestra en las Figs. 5 y 6, el nivel de la concentración en sangre y la AUC de la parte de mantenimiento se aumentó dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede proveer la mejora de la transición de la concentración en sangre en la parte de mantenimiento.

Ejemplo experimental 5

Cada polvo de microcápsulas (45 mg calculados como acetato de leuprorelina) preparado en el Ejemplo 6 o el Ejemplo comparativo 1 y el solvente para dispersión (1 ml en volumen) se mezclaron, y se dispersaron levemente con la mano para una dispersión homogénea. Se midió el tiempo desde que

se inició el mezclado hasta que la mezcla se dispersó uniformemente ,en cada caso. El resultado se muestra en la Fig. 7. La mezcla del Ejemplo 6 se dispersó en un tiempo más corto que la del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo comparativo 4

A 2,4 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 11,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 9,6 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 16,8 g de diclorometano, y se dispersó para preparar una fase oleosa (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20%. Luego, la Fase O se vertió en 2L de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para el lavado, luego la mezcla se volvió a centrifugar para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 1,27 g de

manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas obtenido fue de 15,3%, y el rendimiento fue de aproximadamente 65%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,9%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada en la cual el valor calculado multiplicando el total del peso que se carga de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico y manitol) por el rendimiento (denominado de aquí en adelante "cantidad obtenida"), seguido por la multiplicación por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas" es dividido por el valor calculado sustrayendo la cantidad de manitol de la cantidad obtenida, y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la microcápsula entera (lo mismo se aplica de aquí en adelante).

Ejemplo comparativo 5

A 1,2 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 5,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución,

se agregó una solución de 4,8 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 8,4 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase 0). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 19%. Luego, se vertió la Fase 0 en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 14,7%, y el rendimiento fue aproximadamente de 54%. A partir de los resultados, se halló

que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,9%.

Ejemplo comparativo 6

A 1,35 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 6,41 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 4,65 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 8,14 g de diclorometano y se mezcló con agitación para preparar una fase enaceite (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18°C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización r (TokushuKika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron y se recogieron las microcápsulas con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se centrifugó nuevamente la mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol, y la mezcla se dispersó en una pequeña cantidad de agua destilada. La

dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de a microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas obtenido fue de 16,8%, y el rendimiento fue aproximadamente de 55%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,3%.

Ejemplo 7

A 1,14 g de acetato de leuprorelina y 0,269 g de ácido esteárico, se agregaron 5,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,53 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 7,93 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 19%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron y se recogieron las microcápsulas.

con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas obtenido fue de 15,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 57%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,5%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada en la cual el valor calculado multiplicando el total del peso que se carga de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico, ácido esteárico y manitol) por el rendimiento (denominado de aquí en adelante "cantidad obtenida"), seguido por la multiplicación por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas" es dividido por el valor calculado sustrayendo la cantidad de manitol de la cantidad obtenida y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a toda la microcápsula (lo mismo se aplica de aquí en adelante).

Ejemplo 8

A 1,14 g de acetato de leuprorelina y 0,269 g de ácido esteárico, se agregaron 5,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego esta solución se ajustó a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,53 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 7,93 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 19%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego, se precipitaron y se recogieron las microcápsulas, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena.

Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 14,7%, y el rendimiento fue aproximadamente de 56%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,8%.

Ejemplo 9

A 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,3025 g de ácido esteárico, se agregaron 6,413 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,347 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 7,608 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,7%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.;

frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de que se retiró el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo para microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas obtenido fue de 17,1%, y el rendimiento fue aproximadamente de 58%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,5%.

Ejemplo 10

A 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,3025 g de ácido esteárico, se agregaron 6,413 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,347 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 7,608 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,7%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de

homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μm . Luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,2%, y el rendimiento fue aproximadamente de 59%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,2%.

Ejemplo 11

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,079 g de ácido esteárico (0,25 moles por moles de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,57 g de

polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 8,0 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 18,1%, y el rendimiento fue aproximadamente de 68%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la

microcápsula fue de 21,1%.

Ejemplo 12

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,157 g de ácido esteárico (0,5 moles por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,5 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,9 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua

destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 17,5%, y el rendimiento fue aproximadamente de 56%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 21,1%.

Ejemplo 13

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,315 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,34 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,6 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que

tenía una abertura de 75 μm , luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,7%, y el rendimiento fue aproximadamente de 52%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,5%.

Ejemplo 14

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,471 g de ácido esteárico (1,5 moles por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,19 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,34 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1%

(p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido fue de 17,1%, y el rendimiento fue aproximadamente de 73%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,7%.

Ejemplo 15

A 1,23 g de acetato de leuprorelina y 0,287 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se

agregaron 5,8 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,49 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,9 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron en una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de

microcápsulas obtenido fue de 15,8%, y el rendimiento fue aproximadamente de 66%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,5%.

Ejemplo 16

A 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,300 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,1 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,42 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,7 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha

mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y dicha mezcla fue recuperada en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,9%, y el rendimiento fue aproximadamente de 56%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,2%.

Ejemplo 17

A 1,41 g de acetato de leuprorelina y 0,328 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,27 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,5 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 23,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión

aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido fue de 17,0%, y el rendimiento fue aproximadamente de 71%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,6%.

Ejemplo 18

A 1,47 g de acetato de leuprorelina y 0,342 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 7,0 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,20 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso:

21.800) en 7,4 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 24,5%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido fue de 16,3%, y el rendimiento fue aproximadamente de 77%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,6%.

Ejemplo 19

A 33,75 g de acetato de leuprorelina y 7,56 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 160,33 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 108,68 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 190,2 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego, después que se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y

150

tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μm , luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 18,2%, y el rendimiento fue aproximadamente de 80%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,9%.

Ejemplo 20

A 30,0 g de acetato de leuprorelina y 6,725 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 142,5 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 113,28 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 198,23 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20,0%. Luego se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y la frecuencia de rotación de la

bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recolectadas fueron dispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μ m, luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,6%, y el rendimiento fue aproximadamente de 80%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,0%.

Ejemplo 21

A 22,68 g de acetato de leuprorelina y 5,08 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 107,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 80,24 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 140,4 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de

21,0%. Luego, después que se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 18 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm, luego se agregaron 13,3 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,5%, y el rendimiento fue aproximadamente de 73%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,4%.

Ejemplo 22

A 31,5 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 130,08 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 111,44 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.300) y 7,06 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina) y se adicionó ala mezcla de 195,0 g de diclorometano y 19,50 g de metanol, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,0%. Después se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm, luego se

agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 17,5%, y el rendimiento fue aproximadamente de 78%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,2%.

Ejemplo 23

A 33,75 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 141,31 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 108,68 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 22.100) y 7,56 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina) en la mezcla de 190,2 g de diclorometano y 19,02 g de metanol, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Después se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y la frecuencia de rotación de la

155

bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, las microcápsulas se precipitaron en forma continua con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μ m, luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 18,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 77%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 21,2%.

Ejemplo 24

A 30 g de acetato de leuprorelina se agregaron 122,68 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 113,28 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 22.100) y 6,725 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina) en la mezcla de 198,2 g de diclorometano y 19,82 g de metanol, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de

fármaco que se carga es de 20%. Después se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18°C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego, las microcápsulas se precipitaron en forma continua con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se dispersaron nuevamente en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm. Luego, se agregaron 19,9 g de manitol a la misma y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 66%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,7%.

Ejemplo 25

157

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,907 g de ácido esteárico (3 moles por mol de acetato de leuprorelina) se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 3,74 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 6,5 g de diclorometano y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Esta Fase O se vertió en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). A las microcápsulas se agregó agua destilada para lavar y se centrifugaron nuevamente para precipitar. Después de retirar el sobrenadante se agregaron 0,635 g de manitol, y la mezcla se dispersó en una pequeña cantidad de agua destilada. La dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 9,6%, y el rendimiento fue aproximadamente de 44%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 12,2%.

Ejemplo 26

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 1,513 g de ácido esteárico (5 moles por mol de acetato de leuprorelina) se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 3,14 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 5,5 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Esta Fase O se vertió en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina; aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; (frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). A las microcápsulas se agregó agua destilada para lavar, y se

centrifugaron nuevamente para precipitar. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol y la mezcla se dispersó con una pequeña cantidad de agua destilada. La dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 5,3%, y el rendimiento fue aproximadamente de 53%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 6,5%.

Ejemplo experimental 6

Cada 59 mg del polvo para microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 4, o 59 mg del polvo para microcápsulas preparado en el Ejemplo 7, fueron suspendidos en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 9 mg calculada como acetato de leuprorelina), luego se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre se muestra en la Fig. 8. Para el período a partir de 1 semana hasta 10 semanas después de la administración, el nivel de concentración en sangre del Ejemplo 7 fue mucho mayor que el del Ejemplo comparativo 2. Es decir, una adición de ácido esteárico puede dar por resultado la mejora de la velocidad de liberación de la droga, y puede proporcionar una mejora de los niveles de la concentración en sangre a en la parte inicial (a partir de

24 horas a 1 mes después de la administración) y en la parte de mantenimiento (1 mes o más tarde después de la administración).

Ejemplo experimental 7

Cada 61 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 5, 61 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 8, o 59 mg del polvo para microcápsulas preparado en el Ejemplo 10 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 9 mg calculada como acetato de leuprorelina), posteriormente se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre se muestra en la Fig. 9. En el período de 4 semanas después de la administración, el nivel de concentración en sangre del Ejemplo 8 y el Ejemplo 10 fue mucho mayor que el del Ejemplo comparativo 3. Adicionalmente, en la sección vacía observada en el segundo día después de la administración en el Ejemplo 8, el Ejemplo 10 mantuvo el alto nivel, y mostró un patrón de concentración en sangre más favorable. Es decir, el control de la cantidad que se adiciona de ácido esteárico y de la dosis de fármaco que se carga puede proporcionar el control de la velocidad de liberación en la parte inicial (a partir de las 24 horas hasta 1 mes después de la administración) y el logro del modelo ideal de concentración en sangre.

Ejemplo experimental 8

Se calcularon las relaciones de entrapamiento a de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas preparado en el Ejemplo 15, el Ejemplo 16, el Ejemplo 13, el Ejemplo 17 y el Ejemplo 18, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 3. El término "relación de entrapamiento de acetato de leuprorelina" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada dividiendo "un contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" por "una cantidad que se carga de acetato de leuprorelina". Como se muestra en la Tabla 3, se observó una tendencia levemente decreciente de la relación de entrapamiento después de que la cantidad de carga excedió 23,5%.

Tabla 3

	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 13	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Relación molar del ácido esteárico agregado al acetato de leuprorelina	1	1	1	1	1
Cantidad de carga de acetato de leuprorelina, [%]	20,5	21,5	22,5	23,5	24,5
relación de entrapamiento del acetato de leuprorelina, [%]	90,2	89,3	91,0	83,7	76,1

Ejemplo experimental 9

Se calcularon las relaciones de entrapamiento del acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas

preparado en el Ejemplo comparativo 4, el Ejemplo 11, el Ejemplo 12, el Ejemplo 13, el Ejemplo 14, el Ejemplo 25 y el Ejemplo 26, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Se observó una tendencia decreciente de la relación de entrapamiento después de que la relación molar del ácido esteárico agregado al acetato de leuprorelina excedió 1,5.

Tabla 4

	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 25	Ejemplo 26
Relación molar entre el ácido esteárico agregado y el acetato de leuprorelina	0	0,25	0,5	1,0	1,5	3,0	5,0
Cantidad de carga de acetato de leuprorelina, [%]	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5
Relación de entrapamiento del acetato de leuprorelina, [%]	90,4	93,6	93,9	91,0	87,6	54,1	28,8

Ejemplo experimental 10

59 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 4, 54 mg del polvo de s microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 6, 50 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 19, 54 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 20 y 55 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 21 fueron suspendidos en aproximadamente 0,4 ml de vehículo de dispersión, respectivamente, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 9 mg como acetato de leuprorelina, respectivamente), luego se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. Los resultados del nivel máximo en sangre (Cmax) y de la AUC dentro de las 24 horas después de la administración, de la AUC a partir de 24 horas

hasta un mes después de la administración (parte inicial) y la concentración en el suero en el sexto mes después de la administración se muestran en la Tabla 5. Como se puede ver de la Tabla 5, la preparación de los Ejemplos 19, 20 y 21 en donde la cantidad de fármaco que se carga es de aproximadamente 20 a 22,5% y contiene ácido esteárico, tuvo un alto nivel en sangre y alta AUC para la parte inicial, comparado con la preparación de los Ejemplos comparativos 4 y 6 en donde la cantidad de fármaco que se carga es de aproximadamente 20 a 22,5% y no contiene ácido esteárico. Por otra parte, el fármaco se detectó en la sangre aún 6 meses después de la administración, y está confirmado que el fármaco se libera durante un largo período de tiempo. Es decir, la transición del nivel en sangre en la parte inicial pudo ser mejorada significativamente por el contenido de ácido esteárico.

Tabla 5

	dentro de las 24 horas después de la administración		desde 24 horas hasta un mes después de la administración	seis meses después de la administración
	Cmax [ng/ml]	AUC [ng semana/ml]	AUC [ng semana/ml]	concentración en suero [ng/ml]
Ejemplo comparativo 4	49,07	0,67	1,71	1,02
Ejemplo comparativo 6	129,97	1,56	2,30	1,17
Ejemplo 19	220,65	3,48	15,01	0,39
Ejemplo 20	132,63	1,95	7,06	0,84
Ejemplo 21	268,50	4,43	19,77	0,35

Aplicabilidad industrial

La composición de liberación sostenida de la presente invención puede contener una cantidad alta de una sustancia fisiológicamente activa y suprimir la liberación inicial excesiva de la misma y permitir una velocidad de liberación estable a largo plazo.

Es decir, se puede lograr la supresión de la liberación inicial excesiva del péptido fisiológicamente activo y la liberación estable de la droga en la parte inicial después de la administración, adicionalmente, la composición de liberación sostenida de la presente invención puede liberar en forma sostenida estable la sustancia fisiológicamente activa durante un largo período a partir aproximadamente de 60 hasta 400 días después de la administración a la concentración efectiva en sangre.

Adicionalmente, como el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación es mayor que el de la preparación convencional, se pueden reducir el volumen y el peso de toda la preparación de liberación sostenida que se requiere por dosis unitaria del ingrediente activo. De este modo, se puede aliviar la molestia física en los pacientes, tales como el dolor en el momento de la administración y la induración después de la administración, que se cree se deben a la administración de una preparación que tiene un gran volumen unitario.

Fig. 1

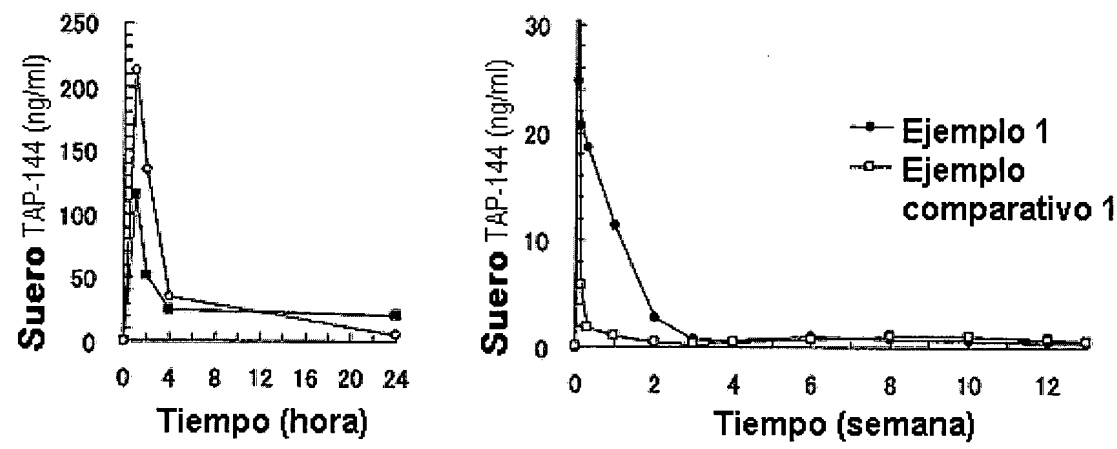


Fig. 2

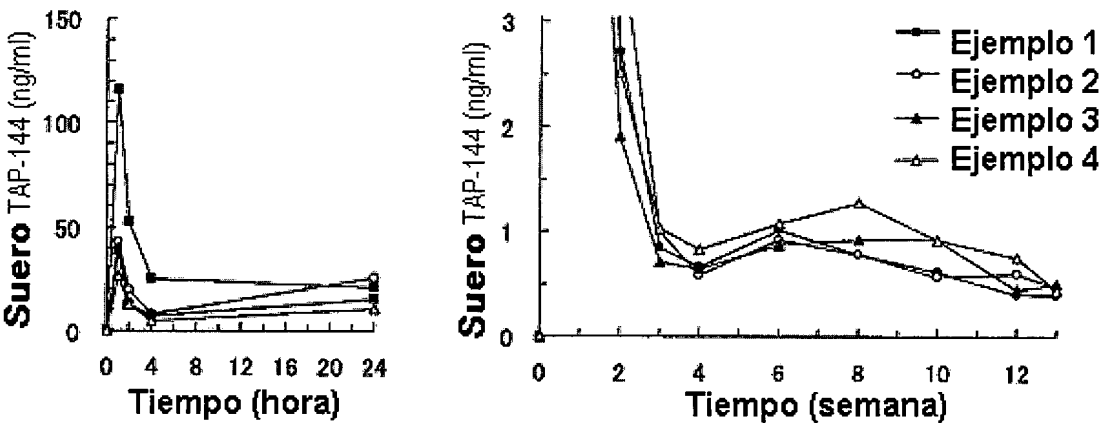


Fig. 3

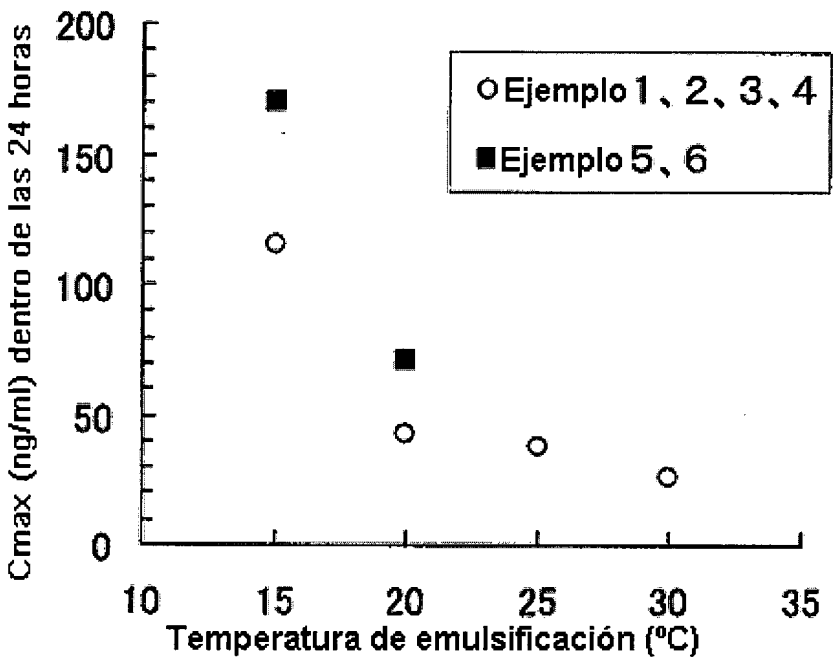


Fig. 4

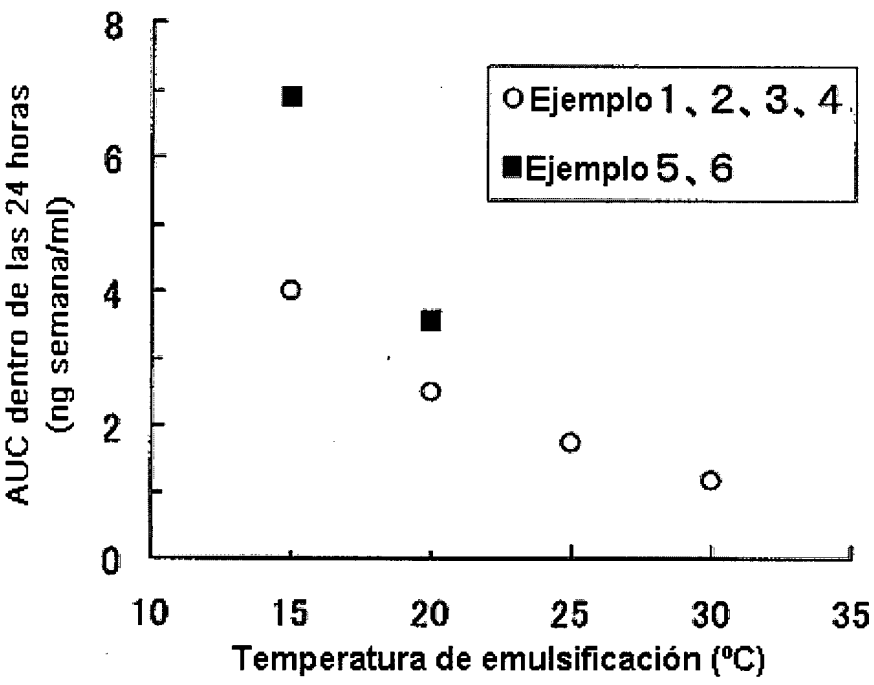


Fig. 5

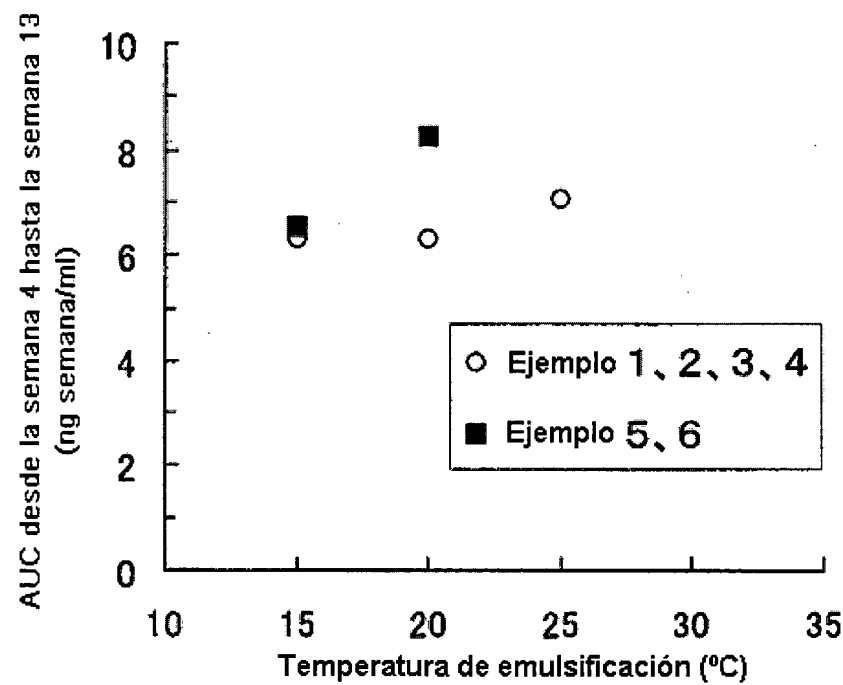


Fig. 6

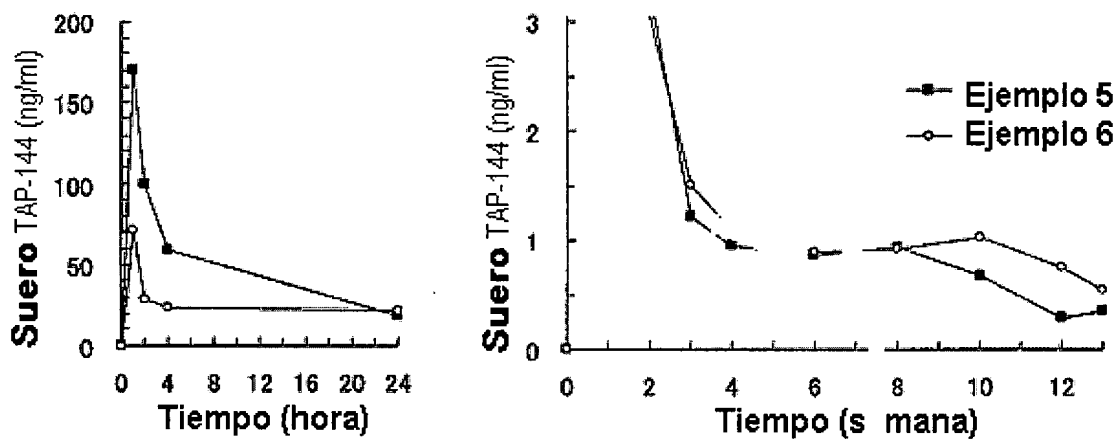


Fig. 7

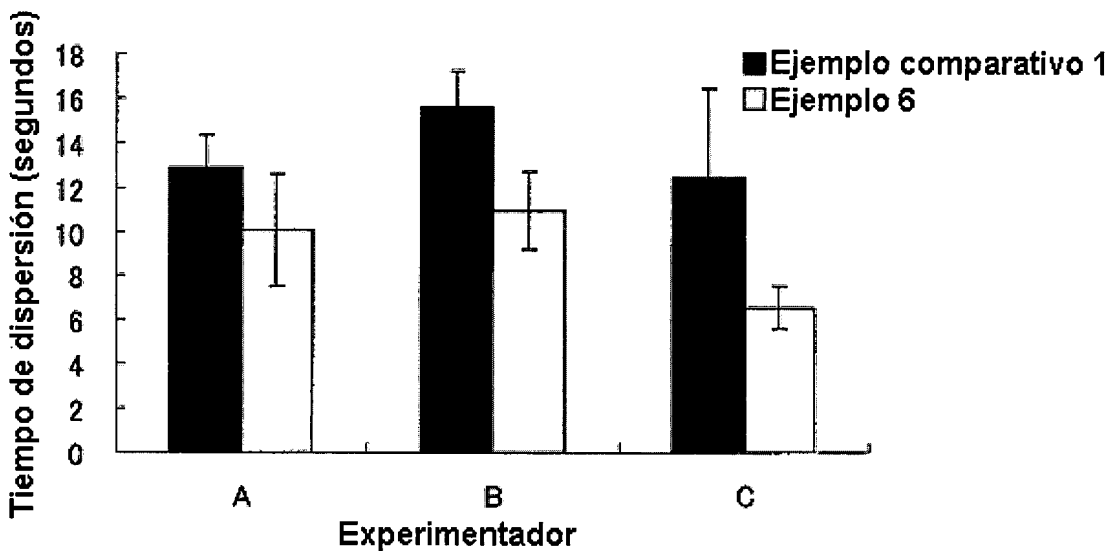


Fig. 8

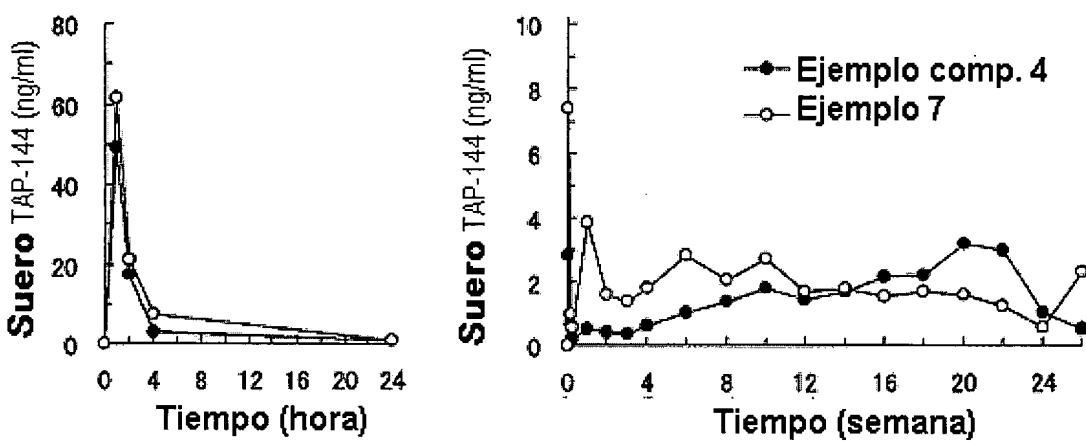
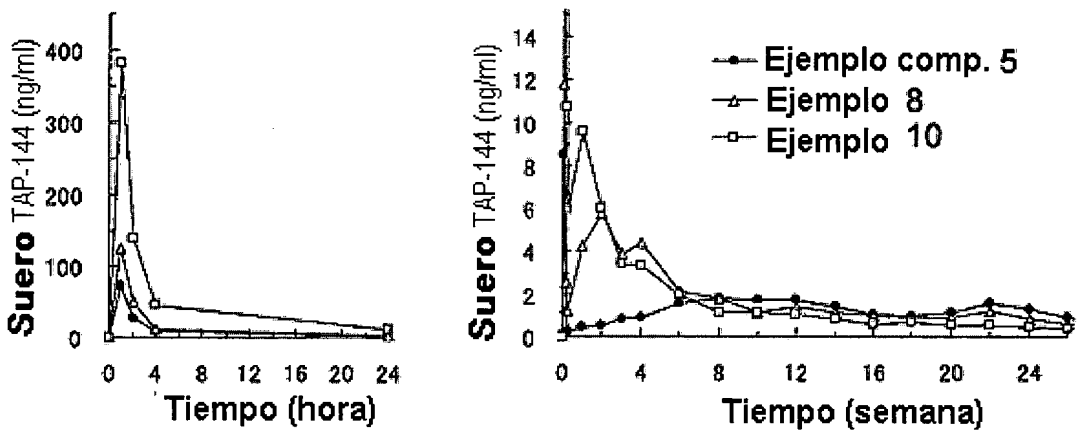


Fig. 9



REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida en donde una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua es dispersado en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales, en donde la sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35 % (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o una sal del mismo.
2. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es uno cualquiera seleccionado entre:
 - (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 y
 - (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.
3. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
o uno de sus acetatos.
4. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
5. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, la cual se obtiene disolviendo el polímero de ácido láctico o su sal en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución, la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por el péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución, la mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme,

la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un emulsificante para preparar una emulsión aceite/agua, y la remoción del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula generada.

6. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que el solvente mixto, en el cual un tercer solvente miscible en agua se agrega adicionalmente al primer solvente, se usa como un solvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en la preparación de la primera solución.
7. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que la temperatura controlada del paso de emulsificación se ajusta a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C en el paso de eliminar el primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula.
8. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada en que el control de la temperatura del paso de emulsificación se realiza ajustando la temperatura de la emulsión aceite/agua a aproximadamente de 15 a 35 °C.
9. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión aceite/agua son aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C.
10. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que el paso de eliminar el primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula se realiza con un método de secado en agua (in-water drying method).
11. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el primer solvente es diclorometano.
12. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el segundo solvente y/o el tercer solvente es un alcohol inferior.
13. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el alcohol inferior es metanol, etanol, o propanol.

14. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que la relación de volumen entre el solvente inmiscible en agua y el solvente miscible en agua en la tercera solución es de 35:65 a 55:45.
15. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que la concentración de polímero en la primera solución es aproximadamente de 33 a 45% en peso.
16. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga para la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso.
17. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que el la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
18. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga para la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso.
19. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga para la preparación de la tercera solución es de 20 a 23% en peso.
20. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la composición de liberación sostenida contiene además un ácido graso.
21. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el ácido graso es por lo menos uno seleccionado entre ácido esteárico, ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico, y ácido pamoico.
22. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada en que la relación entre el ácido graso y las microcápsulas totales es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso.
23. 23 La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada en que la cantidad del ácido graso a ser agregada es de 0,1 a 10

moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o su sal.

24. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por ser fácilmente dispersable en un medio de dispersión.
25. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizada por ser estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio para dispersar.
26. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,9.
27. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,5.
28. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es ácido poliláctico o polilacturo.
29. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es ácido poli-DL-láctico o poli-DL-lacturo.
30. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico.
31. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizada en que la relación de composición ácido láctico/ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 60/40 a 99,9/0,1.
32. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un

peso molecular de 5.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 5,0% en peso o menos.

33. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 1,5% en peso o menos.
34. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 0,1% en peso o menos.
35. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde e el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 12.000 a 19.000.
36. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 13.000 a 18.000.
37. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.500 a 26.500.
38. Un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa del 15 al 35% en peso con respecto a las microcápsulas totales, que comprende los pasos de:
 - (i) la disolución de un polímero de ácido láctico o una de sus sales en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución,

- (ii) la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua, para preparar una segunda solución,
 - (iii) la mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven uniformemente,
 - (iv) la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión aceite/agua, y
 - (v) eliminación del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua (in-water drying method) a una temperatura controlada aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o una sal del mismo.
39. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000.
40. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.
41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado en que el solvente mixto en el cual se agrega un tercer solvente miscible en agua adicionalmente al primer solvente, se usa como un solvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en el paso (i).
42. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado en que las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión aceite/agua se ajustan a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C.
43. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza o en que se agrega un ácido graso o una de sus sales adicionalmente a la primera solución y/o a la segunda solución o a la tercera solución.

44. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza en que un ácido graso o una de sus sales se disuelve en la segunda solución.
45. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso.
46. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
47. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 46, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso.
48. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 46, el cual se caracteriza en que la cantidad a de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 20 a 23% en peso.
49. Una composición farmacéutica comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1.

ee 177

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Fe

14656
08085

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 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 párrafo 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, nombres de dominio, 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

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, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

178

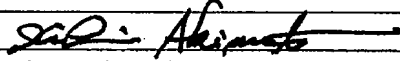
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

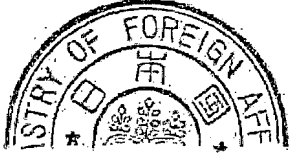
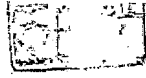
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 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 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣



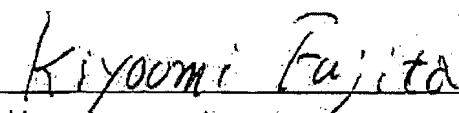


REGISTER NUMBER 334 /2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

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


Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 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 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏



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 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX: (06) 6944-6248 TEL: (06) 6944-~~6472~~-6211

URL: <http://www.osaka.ccl.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

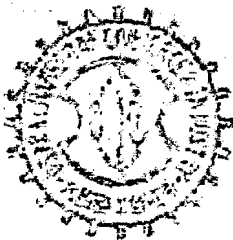
Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

ANNOUNCING



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -14 A 2:33

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

NO LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

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

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor
Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y
registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un
documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los
Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ
CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832,
domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue
firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma
auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro
de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual
de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

105
106

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6411 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

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

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
SU VERACIDAD DEL TEXTO

1405 FEB - 8 12 2:39

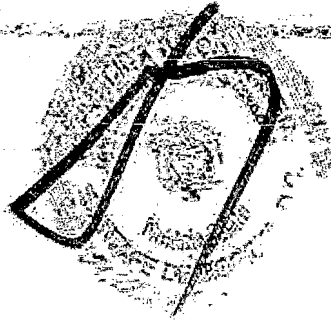
uob
TPE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313394

Diego Vargas
FIRMA APOYADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) E:
Diego Vargas
2089-00
CONCULCA (N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA
06 FEB 2005



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

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

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego C. Rojas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

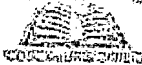
uac
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

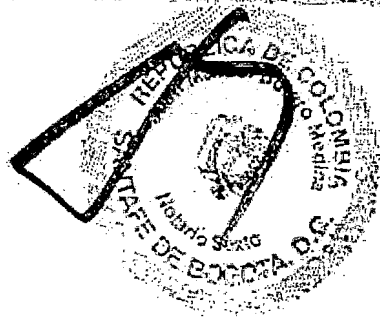
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)...

Diego C. Rojas
Diego C. Rojas

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

SANTAFE DE BOGOTÁ, 08 FEB 2005





CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.comEDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIATELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

*Williamson Luz Clemencia
Sánchez de Paz*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438010 TP 31029

3545634N TP 23008

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

*Guillermina Femenia
Luz Clemencia Sánchez de Paz*



169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 -/-					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 001716	
				Bogotá D.C., Enero 09 de 2013 - 07:44:45	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495389591	08/01/2013	21.834.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00	
				\$450.000.00	
=====					
SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 09-063558- -00010-0000					
Fecha: 2013-01-23 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 523 RESPUESTA Folios: 190					
Código 14656- 841- 101-2					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 9 de 2013 - 07:44:53					

190

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 006546
		Bogotá D.C., Enero 22 de 2013 - 16:27:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495399866	22/01/2013	25.446.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
39	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00
				1.170.000.00
				\$1.170.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-063558- -00010-0000
Fecha: 2013-01-23 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 190

Colo 14656-841-101-2.