



No. 09-063558- -00015-0000

Fecha: 2013-05-30 16:31:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 58

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **09.063.558**
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**

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **Takeda Pharmaceutical Company Limited** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **15225** del 5 de abril de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

“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

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **15225** del 5 de abril de 2013, con fecha de publicación listado 23 de abril de 2013, fecha de vencimiento 23 de mayo de 2013, y fecha del término legal 30 de mayo de 2013.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

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

3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA”**

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

3.2.1 “El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una composición de liberación sostenida que tiene microcápsulas (Párr. [0002]) las cuales a su vez contienen un péptido activo (Párr. [0123]) al 10 % (Párrs. [0073] y [01231] y un polímero de ácido láctico de PM 20000 (Párrs. [0089], [00971y [0108]).”

3.2.2 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición del documento D2 consiste en el rango de contenido de péptido activo (15 al 35 %), en el rango de PM del polímero de ácido láctico (11000 a 27000) y en que contiene ácido esteárico.”

3.2.3 “No hay evidencia de que el incluir un contenido de péptido activo del 15 al 35 %, un polímero de ácido láctico de PM 11000 a 27000 y ácido esteárico

proporcione una composición con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.”

3.2.4 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición conocida en el documento D2 para proporcionar otra composición alternativa?”

3.2.5 “El documento D1 divulga una composición de liberación sostenida que tiene microcápsulas (Párrs. [0163] y [0172] que contienen un péptido activo (Pág. 2, línea 57) en proporción del 14 al 24 % (Pág. 3, línea 9) y un polímero de ácido láctico de PM 20000 (Pág. 2, línea 55). En este documento se demostró que con un polímero de ácido láctico de PM 20000 a 50000 y con un grupo carboxílico se puede liberar el compuesto activo a velocidad constante por un largo período de tiempo (Párr. [0174]).”

3.2.6 “La descripción presenta que, 6 meses después de la administración de la composición de esta solicitud al paciente, la concentración en suero es: 0,39, 0,84 o 0,35 ng/mL. Considerando que 6 meses después de la administración de la composición del documento D1 al paciente, la concentración en suero es: 1,46 ng/mL; se infiere que composición del estado de la técnica es superior a la composición de esta solicitud.”

3.2.7 “Examinando los resultados del estudio adjunto al último memorial presentado por la solicitante:

a) La concentración sanguínea de compuesto activo lograda por las composiciones que contienen ácido esteárico es igual que la lograda por las que no contienen ácido esteárico.

b) Las composiciones que no contienen ácido esteárico (Ej. 1) también pueden lograr alta concentración sanguínea de compuesto activo después de 1 mes de haber sido administradas (AUC bajo la curva=23). Y las composiciones que contienen ácido esteárico (Ej. 20) también pueden lograr baja concentración

sanguínea de compuesto activo después de 1 mes de haber sido administradas (AUC bajo la curva=7).

c) Ahora bien la comparación, del Ej. 13 del documento D1 con el Ej. 20 de la solicitud, presenta que la composición que contiene menos polímero de ácido láctico (el Ej. 13 del documento D1 contiene 89 g) libera más compuesto activo durante las 24 primeras horas de haber sido administrada que la composición que contiene más polímero de ácido láctico (el Ej. 20 de la solicitud contiene 113 g).

d) De la misma manera, se observa que la composición que contiene más polímero de ácido láctico (el Ej. 20 de la solicitud contiene 113 g) libera el compuesto activo de manera más constante que la composición que contiene menos polímero de ácido láctico (el Ej. 13 del documento D1 contiene 89 g)."

3.2.8 "Es claro entonces, que la liberación de compuesto activo y por tanto la concentración sanguínea lograda por las composiciones de la solicitud no depende del contenido de ácido esteárico sino del contenido de polímero de ácido láctico. La cual no es sorprendente para la persona versada dado que una composición que contiene menos polímero de liberación controlada libera más compuesto activo porque no hay suficiente polímero para retener al compuesto activo y que una composición que contiene más polímero de liberación controlada libera menos compuesto activo porque un alto contenido de polímero puede retener una proporción más alta de compuesto activo y como consecuencia el compuesto activo será liberado de manera más lenta y constante."

3.2.9 "Por lo tanto, no hay evidencia de que el incluir un contenido de péptido activo del 15 al 35 %, un polímero de ácido láctico de PM 11000 a 27000 y ácido esteárico proporcione una composición con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada."

3.2.10 "En consecuencia, la persona versada incluiría un contenido de péptido activo del 15 al 35 %, un polímero de ácido láctico de PM 11000 a 27000 y un compuesto que contenga un grupo carboxilo (tal como lo es el ácido esteárico) según enseña el documento D1, dentro de la composición que se da a conocer en

el documento D2, logrando así la composición alternativa reivindicada. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y en consecuencia no tiene nivel inventivo.”

3.2.11 “Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.”

3.2.12 “El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19, divulga un procedimiento para preparar una composición en forma de microcápsula de liberación sostenida que contiene el péptido 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ que es fisiológicamente activo (Párrs. [0073] y [0123]), procedimiento que consiste en (1) preparar una primera solución disolviendo un polímero de ácido láctico en un primer solvente, (2) preparar una segunda solución disolviendo el péptido activo en un segundo solvente, (3) preparar una tercera solución mezclando las 2 soluciones anteriores, (4) formar una emulsión olw dispersando la tercera solución con una solución de tensioactivo en agua y (5) eliminar el primer y el segundo solventes aplicando una temperatura de 10 a 26 °C (reivindicaciones 1 a 22).”

3.2.13 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19, y el procedimiento del documento D2 consiste en que se adiciona ácido esteárico.”

3.2.14 “No hay evidencia de que el incluir ácido esteárico proporcione un procedimiento con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.”

3.2.15 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el procedimiento conocido en el documento D2 para proporcionar otro procedimiento alternativo?”

3.2.16 “El documento D1 divulga un procedimiento para preparar una composición en forma de microcápsula de liberación sostenida que contiene el péptido 5-oxo-

Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH- C₂H₅ que es fisiológicamente activo (Pág. 2, línea 57 a Pág. 3, línea 9), procedimiento que consiste en (1) preparar una primera solución disolviendo un polímero de ácido láctico en un primer solvente, (2) preparar una segunda solución disolviendo el péptido activo en un segundo solvente, (3) preparar una tercera solución mezclando las 2 soluciones anteriores, (4) agregar otro ácido a cualquiera de las 3 soluciones anteriores, (5) formar una emulsión o/w dispersando la tercera solución con una solución de tensioactivo en agua y (6) eliminar el primer y el segundo solventes aplicando una temperatura de 15 a 35 °C (Págs. 11 y 12)."

3.2.17 "Por lo tanto, considerando que el procedimiento de la solicitud no proporciona algún efecto técnico sorprendente, la persona versada incluiría un compuesto que contenga un grupo carboxilo (tal como lo es el ácido esteárico) según enseña el documento D1, en el procedimiento que se da a conocer en el documento D2, logrando así el procedimiento alternativo reivindicado. Por lo cual la reivindicación 19 de la solicitud se considera obvia y en consecuencia no tiene nivel inventivo."

3.2.18 "Dado que las reivindicaciones dependientes 20 a 29 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo."

3.2.19 "Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante y de acuerdo con el examen presentado, el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo porque el hecho de que la composición de liberación sostenida alcance una concentración sanguínea baja del compuesto activo durante las 24 primeras horas después de haber sido administrada (porque se evita el "estallido inicial" o liberación inmediata excesiva), como bien sabe y entiende la persona versada, no es sorprendente porque este es el efecto que logra la presencia de los polímeros de liberación sostenida (tal como lo es el polímero de ácido láctico que contiene la composición de la solicitud) en una composición. Por tanto se reitera que el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo."

IV. OBJETO DEL RECURSO

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

1. Revocar la Resolución No. **15225** del 5 de abril de 2013.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

a. Modificación del pliego reivindicatorio

Queremos poner a su consideración un nuevo pliego reivindicatorio adjunto.

En dicho nuevo pliego reivindicatorio se modificó la reivindicación 19, para cambiar el preámbulo de la reivindicación y convertirla en dependiente de la reivindicación 1. Adicionalmente en todo el pliego reivindicatorio se especificó que la sustancia activa es leuprorelina o una de sus sales. Por favor noten que en ningún momento se trata de una ampliación, sino de restricción de dicho pliego reivindicatorio.

b. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

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

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

1) Nivel inventivo con respecto a D2

La composición de liberación sostenida reivindicada que contiene ácido esteárico demuestra excelentes efectos toda vez que la composición logra suprimir el

“estallido inicial” (liberación inmediata excesiva) de leuprorelina (el compuesto representado por la fórmula de la reivindicación 1) al cabo de un día después de la administración, así como también estabiliza el nivel de leuprorelina en la sangre del paciente durante el periodo de un día a un mes después de la administración (página 62, línea 22 a página 63, línea 1 de la descripción). Estos excelentes efectos son soportados por el Ejemplo Experimental 10, de la presente solicitud al igual que por el experimento sometido con la respuesta a la Acción Oficial No. 16499.

Como el Examinador ha aceptado, el documento D2 no divulga “ácido esteárico”, el cual es el ingrediente esencial de la composición reivindicada. Además, aunque el documento D2 divulga varias sustancias activas como goserelin, exendina, etc. (párrafo 0117), no se divulga leuprorelina, la cual es el ingrediente activo de la composición reivindicada en esta solicitud. El Examinador ha establecido en la comparación entre la presente invención y el arte previo, que en el documento D2 se divulga leuprorelina. Sin embargo, como ya se mencionó no hay divulgación de leuprorelina en el documento D2, por lo que amablemente solicitamos al Examinador retirar esta indicación. De esta manera, las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 de la presente solicitud, y la composición del documento D2 son mas de las mencionadas por el examinador porque el péptido activo es diferente, por lo cual el documento D2 no debería ser considerado el estado de la técnica más cercano a la invención. Consecuentemente, consideramos que el análisis realizado por el Examinador no es coherente ni correcto y debería de ser revaluado. Al respecto, para evitar malentendidos se modificó el pliego reivindicatorio para enfatizar que el péptido activo de esta invención es leuprorelina.

Adicionalmente, se debe notar que el documento D2 no enseña ni sugiere los excelentes efectos de la presente invención, mencionados previamente. El problema a resolver por la invención del documento D2 es proporcionar “micropartículas con un nivel reducido de disolvente residual” (párrafos 0002 y 0070). Este problema que busca resolver la invención de D2 es absolutamente diferente al problema que se busca resolver en la invención de la presente solicitud.

Es evidente que la invención de D2 y la presente invención son completamente diferentes entre ellas, en todos los aspectos como en el problema que se desea resolver por la invención, las características esenciales que los constituyen y los efectos. De esta manera, la invención reivindicada en esta solicitud es inventiva con respecto a D2.

2) Análisis y comparación

En la comparación del Ejemplo Comparativo 4 y 6 (sin ácido esteárico) con Ejemplos 19 a 21 (que contienen ácido esteárico) en el Ejemplo Experimental 10 de la presente solicitud, es claro que la AUC (dentro del periodo de 24 horas a 1 mes después de la administración) de Ejemplos 19 a 21 (que contienen ácido esteárico) es superior (más alto) que las de los Ejemplos Comparativos 4 y 6 (sin ácido esteárico).

Se debe notar que las dosis de droga del Ejemplo Experimental 1 y Ejemplo Experimental 10, son diferente entre ellos. El Examinador comparó los datos de AUC del Ejemplo Experimental 1 con los de los Ejemplos 19-21 en el Ejemplo Experimental 10. Sin embargo, desde un punto de vista técnico, esta comparación es incorrecta porque la diferencia en dosis no se toma en consideración. Consideramos que la discusión de la comparación de Ejemplos con Ejemplos Comparativos en la presente solicitud, no tiene sentido en la discusión del nivel inventivo de la invención reivindicada con respecto a D1.

De la misma manera, desde un punto de vista técnico, la comparación de los datos de AUC del Ejemplo 1 en Ejemplo Experimental 1 (sin ácido esteárico) con los del Ejemplo 20 (que contienen ácido esteárico) en Ejemplo Experimental 10 de la presente solicitud, es incorrecto porque la diferencia de dosis no se toma en consideración. De igual manera, la discusión de la comparación de Ejemplos con Ejemplos Comparativos, no tiene sentido en la discusión del nivel inventivo de la invención reivindicada con respecto a D1.

El Examinador ha señalado que los excelentes efectos de la presente invención (bajo AUC (24 horas después de la administración) y alto AUC (8 semanas después de administración)) serían obvios. El Examinador ha afirmado que “no hay suficiente

polímero para retener al compuesto activo” y que “alto contenido de polímero puede retener una proporción más alta de compuesto activo” basado exclusivamente en la cantidad de materia prima de polímero, sin considerar la diferencia de la dosis del ingrediente activo en Ejemplo 13 de D1 y Ejemplo 20 de la presente solicitud. Sin embargo, dichas afirmaciones se deberían hacer solo si se considera tanto las cantidades de materia prima de polímero como de ingrediente activo. Por esta razón, consideramos que las afirmaciones del Examinador son incorrectas e inapropiadas.

La proporción de materia prima de polímero y de ingrediente activo en el Ejemplo 13 del documento D1 y en el Ejemplo 20 de la presente solicitud son “ $89.2 \text{ (materia prima de polímero)} / 22.3 \text{ (ingrediente activo)} = 4$ ” y “ $113.28 \text{ (materia prima de polímero)} / 30 \text{ (ingrediente activo)} = 3.78$ ”, respectivamente. La proporción entre cantidad de materia prima y de polímero y de ingrediente activo es mayor en el Ejemplo 13 del documento D1. De acuerdo a las afirmaciones del Examinador citadas previamente, el ingrediente activo debe ser liberado más lento y constante en el Ejemplo 13 de D1. De la misma forma, mayor cantidad de ingrediente activo debe ser liberado en Ejemplo 20 de la presente solicitud (la cantidad de materia prima de polímero es mayor que la cantidad de ingrediente activo).

Sin embargo, como se puede observar en el Experimento que se sometió con la respuesta a la Acción Oficial No. 16499, en comparación con el Ejemplo 13 del documento D1, el Ejemplo 20 de la presente solicitud muestra efectos superiores (bajo AUC (24 horas después de la administración) y alto AUC (8 semanas después de la administración)). De acuerdo con la posición del Examinador y el análisis previo este resultado es inesperado, ya que la proporción entre la cantidad de materia prima de polímero y de ingrediente activo era menor para el Ejemplo 20, pero sin embargo se obtuvo un efecto superior. De esta manera es claro que la invención reivindicada en esta solicitud es inventiva con respecto al documento D1.

Por todas estas razones, aunque se combinaran los documentos D1 y D2, es claro que las características constituyentes, los efectos y problemas no pueden ser

derivados de dicha combinación. Consecuentemente, la presente invención es inventiva con respecto a D1 y D2.

3) Nivel inventivo de las demás reivindicaciones

Las reivindicaciones 2-18 y el proceso de las reivindicaciones 19-28 son también inventivas con respecto a los documentos D1 y D2, ya que son dependientes de la reivindicación inventiva 1.

Conclusión

Consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

El mérito investigativo de la presente solicitud ha sido reconocido en otras jurisdicciones, resultando un indicio adicional de nivel inventivo. Las patentes otorgadas en otras jurisdicciones incluyen: Australia, Eurasia y Japón.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

Respetuosamente se considera que la presente solicitud en el archivo es permitida. Si este no fuera el caso se solicitará una entrevista informal o, si es preciso, procedimientos orales formales.

VI. PETICIÓN

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

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **15225** del 5 de abril de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1, Doshomachi 4-chome,

Chuo-ku,

Osaka-shi,

Osaka 541-0045,

Japón

VIII. NOTIFICACIONES

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

IX. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 29 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de la tasa oficial por modificaciones.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Página de portada y reivindicaciones de la correspondiente patente en Australia
- Página de portada y traducción al inglés de reivindicaciones de la correspondiente patente en Eurasia
- Título de patente, traducción al inglés de reivindicaciones de la correspondiente patente en Japón

Señor Superintendente,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-050-1
COLO-14656-264-015-2
FBJ\FBJ\ID-243305\WPC14656
No. M-2013-243305\FBJ

 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, Japón	Osaka
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		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 con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente 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 además 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.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.



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	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

FBJ\FBJ\NCA\ID-AF243368\WPC14656

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 leuprorelina 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 esteárico.
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 una leuprorelina 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 de la leuprorelina 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.

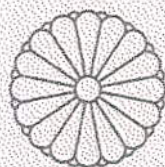
8. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (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 la composición de liberación sostenida de acuerdo a la reivindicación 1, 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 una leuprorelina 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 una leuprorelina 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.
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.

FBJ\FBJ\ID-243304\WPC14656



特 許 証

(CERTIFICATE OF PATENT)

特許第5258844号

(PATENT NUMBER)

発明の名称

(TITLE OF THE INVENTION)

徐放性組成物およびその製造法

特許権者

(PATENTEE)

大阪府大阪市中心区道修町四丁目1番1号

武田薬品工業株式会社

発明者

(INVENTOR)

布藤 智康
斎藤 和宏

出願番号

(APPLICATION NUMBER)

特願2010-130277

その他別紙記載

出願日

(FILING DATE)

平成19年12月17日(December 17, 2007)

登録日

(REGISTRATION DATE)

平成25年 5月 2日(May 2, 2013)

この発明は、特許するものと確定し、特許原簿に登録されたことを証する。

(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE JAPAN PATENT OFFICE.)

平成25年 5月 2日(May 2, 2013)

特許庁長官

(COMMISSIONER, JAPAN PATENT OFFICE)

深野弘行



特許証

(CERTIFICATE OF PATENT)

(続葉 1)

特許第5258844号

(PATENT NUMBER)

特願2010-130277

(APPLICATION NUMBER)

発明者
(INVENTOR)星野 哲夫
堀 益久

[以下余白]

Allowed Claims of Japanese Patent 5258844

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

乳酸重合体またはその塩からなるマイクロカプセル中に水溶性の生理活性ペプチドからなる生理活性物質が実質的に均一に分散した徐放性組成物であって、該生理活性物質をマイクロカプセル全体に対して15～35（重量／重量）%含み、該生理活性物質が5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドまたはその塩であり、該乳酸重合体の重量平均分子量（Mw）が約11,000～約27,000であり、さらにステアリン酸を含有する徐放性組成物。

【請求項2】

乳酸重合体の重量平均分子量（Mw）が、
 (i) 約11,600～約20,000、および
 (ii) 約19,000～約27,000、
 のいずれかから選択されるものである、請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項3】

生理活性物質が式：
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドまたはその酢酸塩である請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項4】

生理活性物質の含量が、マイクロカプセル全体に対して、17～26（重量／重量）%である請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項5】

乳酸重合体またはその塩を揮発性の水非混和性の第一溶媒に溶解して第一溶液を調製し、
 水溶性の生理活性ペプチドからなる生理活性物質を水混和性の第二溶媒に溶解して第二溶液を調製し、
 得られた第一溶液と第二溶液を混合して乳酸重合体またはその塩および生理活性物質が均質に溶解した第三溶液を調製し、

得られた第三溶液を乳化剤の水溶液からなる第四溶液に分散してO/Wエマルジョンを調製し、生成したマイクロカプセルから第一溶媒と第二溶媒を除去することにより得られるものである請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項6】

第一溶液を調製する際における乳酸重合体またはその塩を溶解する溶媒として、水混和性の第三溶媒を第一溶媒にさらに加えた混合溶媒を用いることを特徴とする請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項7】

マイクロカプセルから第一溶媒と第二溶媒を除去する工程において、乳化工程の管理温度を約15～約35℃に調節することを特徴とする請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項8】

乳化工程の温度管理が、O/Wエマルジョンの温度を約15～35℃に調節することにより行われることを特徴とする請求項7記載の徐放性組成物。

【請求項9】

O/Wエマルジョンを調製する際の第三溶液と第四溶液の各温度が約15～約35℃である請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項10】

マイクロカプセルから第一溶媒と第二溶媒を除去する工程を、水中乾燥法により行うことを特徴とする請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項11】

第一溶媒がジクロロメタンである請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項12】

第二溶媒が低級アルコールである請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項13】

低級アルコールがメタノール、エタノールまたはプロパノールである請求項12記載の徐放性組成物。

【請求項14】

第三溶液中の水非混和性溶媒と水混和性溶媒の容量比率が35：65～55：45であることを特徴とする請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項15】

第一溶液中の乳酸重合体またはその塩の濃度が約33～45重量%であることを特徴と

する請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項16】

第三溶液を製造する際における生理活性物質のローディング量が17～50重量%であ

ることを特徴とする請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項17】

マイクロカプセル全体に対して含まれる生理活性物質の含量が17～26(重量/重量

)%であることを特徴とする請求項5記載の徐放性組成物。

【請求項18】

第三溶液を製造する際における生理活性物質のローディング量が19～38重量%であ

ることを特徴とする請求項17記載の徐放性組成物。

【請求項19】

第三溶液を製造する際における生理活性物質のローディング量が20～23重量%であ

ることを特徴とする請求項17記載の徐放性組成物。

【請求項20】

マイクロカプセル全体に対するステアリン酸の比率が約0.01～約50重量%である

ことを特徴とする請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項21】

ステアリン酸の量が、水溶性の生理活性ペプチドまたはその塩の1モルに対して0.1

～10モルであることを特徴とする請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項22】

分散媒に易分散性であることを特徴とする請求項1記載の徐放性組成物。

【請求項23】

分散媒に分散後24時間以上安定であることを特徴とする請求項22記載の徐放性組成物。

【請求項24】

乳酸重合体の重量平均分子量(Mw)が(i)約11,600～約20,000である

請求項2記載の徐放性組成物において、重量平均分子量(Mw)の数平均分子量(Mn)

に対する比が1.9よりも大きいことを特徴とする徐放性組成物。

【請求項25】

乳酸重合体の重量平均分子量(Mw)が(ii)約19,000～約27,000である

請求項 2 記載の徐放性組成物において、重量平均分子量 (Mw) の数平均分子量 (Mn)

に対する比が 1.5 よりも大きいことを特徴とする徐放性組成物。

【請求項 26】

乳酸重合体がポリ乳酸またはポリラクチドであることを特徴とする請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 27】

乳酸重合体がポリ D L-乳酸またはポリ D L-ラクチドであることを特徴とする請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 28】

乳酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体であることを特徴とする請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 29】

乳酸-グリコール酸重合体の、乳酸/グリコール酸の組成比が 60/40 ~ 99.9/0.

1であることを特徴とする請求項 28 記載の徐放性組成物。

【請求項 30】

乳酸重合体が、分子量 5000 以下の重合体含有量が約 5.0 重量%以下のものである

請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 31】

乳酸重合体が、分子量 3000 以下の重合体含有量が約 1.5 重量%以下のものである

請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 32】

乳酸重合体が、分子量 1000 以下の重合体含有量が約 0.1 重量%以下のものである

請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 33】

乳酸重合体の重量平均分子量 (Mw) が 12,000 ~ 19,000 である

請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 34】

乳酸重合体の重量平均分子量 (Mw) が 13,000 ~ 18,000 である

請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 35】

乳酸重合体の重量平均分子量 (Mw) が 19,500 ~ 26,500 である

請求項 1 記載の徐放性組成物。

載の徐放性組成物。

【請求項 36】

6ヶ月製剤である請求項 1 記載の徐放性組成物。

【請求項 37】

(i) 乳酸重合体またはその塩を揮発性の水非混和性の第一溶媒に溶解して第一溶液を調

製し、

(ii) 水溶性の生理活性ペプチドからなる生理活性物質を水混和性の第二溶媒に溶解して

第二溶液を調製し、

(iii) 得られた第一溶液と第二溶液を混合して乳酸重合体またはその塩および生理活性

物質が均質に溶解した第三溶液を調製し、

(iv) 得られた第三溶液を界面活性剤の水溶液からなる第四溶液に分散して O/W エマル

ションを調製し、

(v) 生成したマイクロカプセルから第一溶媒と第二溶媒を水中乾燥法により除去する工

程を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の徐放性組成物の製造方法。

【請求項 38】

乳酸重合体の重量平均分子量 (Mw) が、約 11,600～約 20,000 である、請

求項 37 記載の製造方法。

【請求項 39】

乳酸重合体の重量平均分子量 (Mw) が、約 19,000～約 27,000 である、請

求項 37 記載の製造方法。

【請求項 40】

(i) の工程において、乳酸重合体またはその塩を溶解する溶媒として、水混和性の第

三溶媒を第一溶媒にさらに加えた混合溶媒を用いることを特徴とする請求項 37 記載の製

造方法。

【請求項 41】

O/W エマルションを調製する際の第三溶液と第四溶液の各温度を約 15～約 35℃に

調節することを特徴とする請求項 37 記載の製造方法。

【請求項 42】

ステアリン酸を第一溶液および／または第二溶液、あるいは第三溶液に添加することを

特徴とする請求項 37 記載の製造方法。

【請求項 43】

ステアリン酸を第二溶液に溶解させることを特徴とする請求項37記載の製造方法。

【請求項44】

第三溶液を製造する際における生理活性物質のローディング量が17～50重量%であ

ることを特徴とする請求項37記載の製造方法。

【請求項45】

マイクロカプセル全体に対して含まれる生理活性物質の含量が17～26（重量／重量

）%であることを特徴とする請求項37記載の製造方法。

【請求項46】

第三溶液を製造する際における生理活性物質のローディング量が19～38重量%であ

ることを特徴とする請求項45記載の製造方法。

【請求項47】

第三溶液を製造する際における生理活性物質のローディング量が20～23重量%であ

ることを特徴とする請求項45記載の製造方法。

【請求項48】

請求項1記載の徐放性組成物を含有してなる医薬組成物。

【請求項49】

請求項1記載の徐放性組成物を含有してなる前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、月経困難症もしくは乳癌の予防、治療剤または避妊剤。

【請求項50】

請求項1記載の徐放性組成物を含有してなる閉経前乳癌術後再発予防剤。

【請求項51】

前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、月経困難症もしくは乳癌の予防、治療剤または避妊剤を製造するための請求項1記載の徐放性組成物の使用。

【請求項52】

閉経前乳癌術後再発予防剤を製造するための請求項1記載の徐放性組成物の使用。

English translation of Claims of Japanese Patent 5258844

1. A sustained-release composition in which a physiologically active substance comprised of a water-soluble physiologically active peptide is substantially uniformly dispersed in a microcapsule comprised of a lactic acid polymer or a salt thereof, wherein a physiologically active substance is contained in an amount of 15 to 35 (weight/weight)% to the total microcapsules, and weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is about 11,000 to about 27,000, and the physiologically active substance is a peptide of formula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ or a salt thereof, and the sustained-release composition further contains stearic acid.
2. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is any one selected from:
 - (i) about 11,600 to about 20,000 and
 - (ii) about 19,000 to about 27,000.
3. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the physiologically active substance is a peptide of formula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ or an acetate thereof.
4. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that a content of the contained physiologically active substance is 17 to 26 (weight/weight)% to the total microcapsules.
5. The sustained-release composition according to claim 1 which is obtained by dissolving the lactic acid polymer or the salt thereof in a volatile water-immiscible first solvent to prepare a first solution, dissolving the physiologically active substance comprised of the water-soluble physiologically active peptide in a water-miscible second solvent to prepare a second solution, mixing the resultant first solution and the resultant second solution to prepare a third solution in which the lactic acid polymer or the salt thereof and the physiologically active substance are uniformly dissolved, dispersing the resultant third solution in a fourth solution comprised of an aqueous solution of an emulsifier to prepare an O/W emulsion, and removing the first solvent and the second solvent from the generated microcapsule.
6. The sustained-release composition according claim 5, characterized in that a mixed solvent in which a water-miscible third solvent is further added to the first solvent is used as a solvent for dissolving the lactic acid polymer or the salt thereof in the preparation of the first solution.
7. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that a controlled temperature of the emulsifying step is adjusted to about 15 to about 35°C in the step of removing the first solvent and the second solvent from the microcapsule.
8. The sustained-release composition according claim 7, characterized in that the temperature control of the emulsifying step is performed by adjusting

the temperature of the O/W emulsion to about 15 to 35°C.

9. The sustained-release composition according to claim 5, wherein the respective temperatures of the third solution and the fourth solution in the preparation of the O/W emulsion are about 15 to about 35°C.

10. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that the step of removing the first solvent and the second solvent from the microcapsule is performed by an in-water drying method.

11. The sustained-release composition according to claim 5, wherein the first solvent is dichloromethane.

12. The sustained-release composition according to claim 5, wherein the second solvent is a lower alcohol.

13. The sustained-release composition according to claim 12, wherein the lower alcohol is methanol, ethanol, or propanol.

14. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that a volume ratio of the water-immiscible solvent and the water-miscible solvent in the third solution is 35:65 to 55:45.

15. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that a polymer concentration in the first solution is about 33 to 45% by weight.

16. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 17 to 50% by weight.

17. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that a content of the contained physiologically active substance is 17 to 26 (weight/weight)% to the total microcapsules.

18. The sustained-release composition according to claim 17, characterized in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 19 to 38% by weight.

19. The sustained-release composition according to claim 17, characterized in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 20 to 23% by weight.

20. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that a ratio of stearic acid to the total microcapsules is about 0.01 to about 50% by weight.

21. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that an amount of stearic acid to be added is 0.1 to 10 moles relative to one mole of the water-soluble physiologically active peptide or the salt thereof.

22. The sustained-release composition according to claim 1, which is characterized by being easily dispersible in a disperse medium.

23. The sustained-release composition according to claim 22, which is characterized by being stable for 24 hours or more after dispersion in the disperse medium.
24. The sustained-release composition according to claim 2 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (i) about 11,600 to about 20,000, which is characterized in that a ratio of the weight-average molecular weight (Mw) to the number-average molecular weight (Mn) is more than 1.9.
25. The sustained-release composition according to claim 2 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (ii) about 19,000 to about 27,000, which is characterized in that a ratio of the weight-average molecular weight (Mw) to the number-average molecular weight (Mn) is more than 1.5.
26. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is polylactic acid or polylactide.
27. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is poly-DL-lactic acid or poly-DL-lactide.
28. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is a lactic acid-glycolic acid polymer.
29. The sustained-release composition according to claim 28, characterized in that a composition ratio of lactic acid/glycolic acid in the lactic acid-glycolic acid polymer is 60/40 to 99.9/0.1.
30. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 5,000 or less whose content is about 5.0% by weight or less.
31. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 3,000 or less whose content is about 1.5% by weight or less.
32. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 1,000 or less whose content is about 0.1% by weight or less.
33. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 12,000 to 19,000.
34. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 13,000 to 18,000.
35. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 19,500 to 26,500.
36. The sustained-release composition according to claim 1, which is the

composition is suitable for 6-month release of the active peptide.

37. A process for preparation of a sustained-release composition of according to claim 1, which comprises steps of:

(i) dissolving a lactic acid polymer or a salt thereof in a volatile water-immiscible first solvent to prepare a first solution,

(ii) dissolving the physiologically active substance comprised of a water-soluble physiologically active peptide in a water-miscible second solvent to prepare a second solution,

(iii) mixing the resultant first solution and the resultant second solution to prepare a third solution in which the lactic acid polymer or the salt thereof and the physiologically active substance are uniformly dissolved,

(iv) dispersing the resultant third solution in a fourth solution comprised of an aqueous solution of a surfactant to prepare an O/W emulsion, and

(v) removing the first solvent and the second solvent from the microcapsule by an in-water drying method.

38. The process according to claim 37, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is about 11,600 to about 20,000.

39. The process according to claim 37, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is about 19,000 to about 27,000.

40. The process according to claim 37, characterized in that a mixed solvent in which a water-miscible third solvent is further added to the first solvent is used as a solvent for dissolving the lactic acid polymer or the salt thereof in the step (i).

41. The process according to claim 37, characterized in that the respective temperatures of the third solution and the fourth solution in the preparation of the O/W emulsion are adjusted to about 15 to about 35°C.

42. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 37, which is characterized in that stearic acid is further added to the first solution and/or the second solution or the third solution.

43. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 37, which is characterized in that stearic acid is dissolved in the second solution.

44. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 37, which is characterized in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 17 to 50% by weight.

45. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 37, which is characterized in that a content of the contained physiologically active substance is 17 to 26 (weight/weight)% to the total microcapsules.

46. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 45, which is characterized in that a loading amount of the

physiologically active substance in the preparation of the third solution is 19 to 38% by weight.

47. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 45, which is characterized in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 20 to 23% by weight.

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

49. A prophylactic or therapeutic agent for prostate cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine fibroid, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea, or breast cancer, or a contraceptive agent, comprising the sustained-release composition according to claim 1.

50. A prophylactic agent for premenopausal breast cancer postoperative recurrence, comprising the sustained-release composition according to claim 1.

51. Use of the sustained-release composition according to claim 1 for the manufacture of a prophylactic or therapeutic agent for prostate cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine fibroid, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer, or a contraceptive agent.

52. Use of the sustained-release composition according to claim 1 for the manufacture of a prophylactic agent for premenopausal breast cancer postoperative recurrence.

(12) STANDARD PATENT		(11) Application No. AU 2007335406 B2	
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE			
(54)	Title Sustained-release composition and method for producing the same		
(51)	International Patent Classification(s) A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)		
(21)	Application No: 2007335406	(22)	Date of Filing: 2007.12.17
(87)	WIPO No: WO08/075762		
(30)	Priority Data		
(31)	Number 60/875,364 60/917,401	(32) Date 2006.12.18 2007.05.11	(33) Country US US
(43)	Publication Date: 2008.06.26		
(44)	Accepted Journal Date: 2012.09.13		
(71)	Applicant(s) Takeda Pharmaceutical Company Limited		
(72)	Inventor(s) Hoshino, Tetsuo;Hori, Masuhisa;Futo, Tomomichi;Saito, Kazuhiro		
(74)	Agent / Attorney Griffith Hack, Level 29, Northpoint 100 Miller Street, North Sydney, NSW, 2060		
(56)	Related Art EP 1048301 A1		

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/075762 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

[JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/JP2007/074617

(74) Agents: TANAKA, Mitsuo et al.; AOYAMA & PARTNERS, IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5400001 (JP).

(22) International Filing Date:
17 December 2007 (17.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/875,364 18 December 2006 (18.12.2006) US
60/917,401 11 May 2007 (11.05.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FUTO, Tomomichi [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). SAITO, Kazuhiro [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). HOSHINO, Tetsuo [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). HORI, Masuhisa

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57) Abstract: Sustained-release compositions wherein a water-soluble physiologically active peptide is substantially uniformly dispersed in a microcapsule comprised of a lactic acid polymer or a salt thereof, and the physiologically active substance is contained in an amount of 15 to 35 wt/wt% to the total microcapsules and weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is about 11,000 to about 27,000, which is characterized by having a high content of the physiologically active substance, and suppression of the initial excessive release within one day after the administration and a stable drug sustained-release over a long period of time, and method for producing the same.

WO 2008/075762 A1

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. A sustained-release composition in which a physiologically active substance comprised of a water-soluble physiologically active peptide is substantially uniformly
5 dispersed in a microcapsule comprised of a lactic acid polymer or a salt thereof, wherein the physiologically active substance is contained in an amount of 15 to 35 (weight/weight)% to the total microcapsules, weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is about
10 11,000 to about 27,000, and the physiologically active substance is a peptide of formula:

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

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

2. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is any one selected from:

- (i) about 11,600 to about 20,000 and
20 (ii) about 19,000 to about 27,000.

3. The sustained-release composition according to claim 2 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (i) about 11,600 to about 20,000, which comprises maintaining an effective drug blood level
25 over a period of about 60 days to 130 days by in vivo

release of the physiologically active substance from the sustained-release composition.

4. The sustained-release composition according to claim 2 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (ii) about 19,000 to about 27,000, which comprises maintaining an effective drug blood level over a period of about 120 days to 400 days by in vivo release of the physiologically active substance from the sustained-release composition.

5. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the physiologically active substance is a peptide of formula:

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

or an acetate thereof.

6. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that a content of the contained physiologically active substance is 17 to 26 (weight/weight)% to the total microcapsules.

7. The sustained-release composition according to claim 1 which is obtained by dissolving the lactic acid polymer or

the salt thereof in a volatile water-immiscible first solvent to prepare a first solution,

dissolving the physiologically active substance comprised of the water-soluble physiologically active peptide in a water-

5 miscible second solvent to prepare a second solution, mixing the resultant first solution and the resultant second solution to prepare a third solution in which the lactic acid polymer or the salt thereof and the physiologically active substance are uniformly dissolved,

10 dispersing the resultant third solution in a fourth solution comprised of an aqueous solution of an emulsifier to prepare an O/W emulsion, and

removing the first solvent and the second solvent from the generated microcapsule.

15 8. The sustained-release composition according to claim 7, characterized in that the step of removing the first solvent and the second solvent from the microcapsule is performed by an in-water drying method.

9. The sustained-release composition according to claim 7, 20 wherein the first solvent is dichloromethane.

10. The sustained-release composition according to claim 7, wherein the second solvent and/or the third solvent is a lower alcohol.

11. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the sustained-release composition further contains a fatty acid.

12. The sustained-release composition according to claim 5 11, wherein the fatty acid is at least one selected from stearic acid, benzoic acid, hydroxynaphthoic acid, and pamoic acid.

13. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the sustained-release composition 10 further contains stearic acid.

14. The sustained-release composition according to claim 11, characterized in that a ratio of the fatty acid to the total microcapsules is about 0.01 to about 50% by weight.

15. The sustained-release composition according to claim 15 11, characterized in that an amount of the fatty acid to be added is 0.1 to 10 moles relative to one mole of the water-soluble physiologically active peptide or the salt thereof.

16. The sustained-release composition according to claim 2 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the 20 lactic acid polymer is (i) about 11,600 to about 20,000, which is characterized in that a ratio of the weight-average molecular weight (Mw) to the number-average molecular weight (Mn) is more than 1.9.

17. The sustained-release composition according to claim 2 25 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the

lactic acid polymer is (ii) about 19,000 to about 27,000, which is characterized in that a ratio of the weight-average molecular weight (Mw) to the number-average molecular weight (Mn) is more than 1.5.

5 18. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is polylactic acid or polylactide.

19. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is a lactic
10 acid-glycolic acid polymer.

20. The sustained-release composition according to claim 19, characterized in that a composition ratio of lactic acid/glycolic acid in the lactic acid-glycolic acid polymer is 60/40 to 99.9/0.1.

15 21. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 5,000 or less whose content is about 5.0% by weight or less.

22. The sustained-release composition according to claim 1,
20 wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 3,000 or less whose content is about 1.5% by weight or less.

23. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a

polymer having a molecular weight of 1,000 or less whose content is about 0.1% by weight or less.

24. The sustained-release composition according to claim 2 in which the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (i) about 11,600 to about 20,000, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 13,000 to 18,000.

25. The sustained-release composition according to claim 2 in which the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (ii) about 19,000 to about 27,000, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 19,500 to 26,500.

26. A process for preparation of a sustained-release composition of a microcapsule containing a physiologically active substance at 15 to 35% by weight to the whole microcapsules, comprising steps of:

(i) dissolving a lactic acid polymer or a salt thereof in a volatile water-immiscible first solvent to prepare a first solution,

(ii) dissolving the physiologically active substance comprised of a water-soluble physiologically active peptide in a water-miscible second solvent to prepare a second solution,

(iii) mixing the resultant first solution and the resultant second solution to prepare a third solution in

which the lactic acid polymer or the salt thereof and the physiologically active substance are uniformly dissolved,

(iv) dispersing the resultant third solution in a fourth solution comprised of an aqueous solution of a surfactant to
5 prepare an O/W emulsion, and

(v) removing the first solvent and the second solvent from the microcapsule by an in-water drying method at a controlled temperature of about 15 to about 35°C;

wherein the physiologically active substance is a peptide of
10 formula:

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

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

15 27. The process according to claim 26, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is about 11,600 to about 20,000.

28. The process according to claim 26, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is
20 about 19,000 to about 27,000.

29. The process according to claim 26, characterized in that a mixed solvent in which a water-miscible third solvent is further added to the first solvent is used as a solvent for dissolving the lactic acid polymer or the salt thereof
25 in the step (i).



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

№ 016176

Название изобретения:

«КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ»

Патентовладелец (льцы):

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

Изобретатель (и):

Футо Томомити, Сайто Казухиро, Хосино Тецуо, Хори Масухиса (JP)

Заявка №: 200970600

Приоритет изобретения: 18 декабря 2006 г.; 11 мая 2007 г.

Дата подачи заявки: 17 декабря 2007 г.

Дата выдачи патента: 28 февраля 2012 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение, изложенное в прилагаемом описании и формуле изобретения.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств участников Евразийской патентной конвенции – Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Молдова, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана

ГРИГОРЬЕВ Александр Николаевич
Президент Евразийского патентного ведомства



(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016176

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.02.28

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) Номер заявки
200970600

(22) Дата подачи заявки
2007.12.17

(54) КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕЁ
ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 60/875,364; 60/917,401

(56) EP-A-1048301

(32) 2006.12.18; 2007.05.11

(33) US

(43) 2009.12.30

(86) PCT/JP2007/074617

(87) WO 2008/075762 2008.06.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Футо Томомити, Санто Казухиро,
Хосино Тецуо, Хори Масухиса (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены композиции с замедленным высвобождением, где растворимый в воде физиологически активный пептид, по существу, равномерно распределен в микрокапсуле, состоящей из полимера молочной кислоты или ее соли, и физиологически активное вещество содержится в количестве от 15 до 35% мас./мас. от общей массы микрокапсулы, и средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет приблизительно от 11000 до приблизительно 27000, которые отличаются наличием высокого содержания физиологически активного вещества и подавлением исходного избыточного высвобождения в течение одних суток после введения и стабильным замедленным высвобождением лекарственного средства в течение длительного периода времени, и способ их получения.

016176 B1

016176 B1

в сыворотке через шесть месяцев после введения представлены в табл. 5. Как видно из табл. 5, композиция по примерам 19, 20 и 21, где нагрузочное количество лекарственного средства составляло приблизительно от 20 до 22,5% и где присутствует стеариновая кислота, имела высокий уровень в крови и AUC в начальной части по сравнению с композицией сравнительных примеров 4 и 6, где нагрузочное количество лекарственного средства составляло приблизительно от 20 до 22,5% и стеариновая кислота отсутствует. С другой стороны, лекарственное средство было обнаружено в крови даже через 6 месяцев после введения, и это подтверждает, что лекарственное средство высвобождается в течение длительного периода времени. Следовательно, изменение уровня в крови в начальной части высвобождения можно значительно улучшить посредством содержания стеариновой кислоты.

Таблица 5

	в пределах 24 часов после введения		от 24-часов до одного месяца после введения	шесть месяцев после введения
	С _{max} [нг/мл]	AUC [нг в неделю /мл]	AUC [нг в неделю /мл]	концентрация в сыворотке [нг/мл]
Сравнительный пример 4	49,07	0,67	1,71	1,02
Сравнительный пример 6	129,97	1,56	2,30	1,17
Пример 19	220,65	3,48	15,01	0,39
Пример 20	132,63	1,95	7,06	0,84
Пример 21	268,50	4,43	19,77	0,35

Промышленная применимость

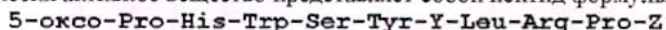
Композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может обладать высоким содержанием физиологически активного вещества и подавлять исходное избыточное его высвобождение и обеспечивать длительное стабильное высвобождение.

Следовательно, можно достигать подавления исходного избыточного высвобождения физиологически активного пептида и стабильного высвобождения лекарственного средства в начальной части высвобождения после введения, кроме того, композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может обеспечивать замедленное высвобождение физиологически активного вещества в течение длительного периода приблизительно от 60 до 400 суток после введения при эффективной концентрации в крови.

Кроме того, поскольку содержание физиологически активного вещества в композиции превышает содержание в общепринятой композиции, можно снижать объем и массу всей композиции с замедленным высвобождением, требуемые для единичной дозы активного ингредиента. Таким образом, может снижаться физическая нагрузка у пациентов, такая как боль во время введения и индукция после введения, считающиеся следствием введения композиции, имеющей большой единичный объем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

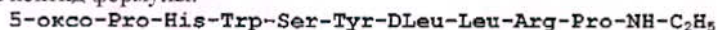
1. Композиция с замедленным высвобождением, в которой физиологически активное вещество, состоящее из растворимого в воде физиологически активного пептида, по существу, равномерно распределено в микрокапсулах, состоящих из полимера молочной кислоты или ее соли, где указанное физиологически активное вещество содержится в количестве от 15 до 35% (мас./мас.) от общей массы микрокапсулы и среднесвзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет от 11000 до 27000, где физиологически активное вещество представляет собой пептид формулы:



где Y представляет собой DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal или DHis (ImBzl), и Z представляет собой NH-C₂H₅ или Gly-NH₂, или его соль.

2. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, где среднесвзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты является любой, выбранной из (i) от 11600 до 20000 и (ii) от 19000 до 27000.

3. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, где физиологически активное вещество представляет собой пептид формулы:



или его ацетат.

4. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что содержание находящегося в ней физиологически активного вещества составляет от 17 до 26% (мас./мас.) от общей массы микрокапсулы.

5. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что композиция с замедленным высвобождением дополнительно содержит жирную кислоту.

6. Композиция с замедленным высвобождением по п.5, где жирная кислота представляет собой по

меньшей мере одну кислоту, выбранную из стеариновой кислоты, бензойной кислоты, гидроксинафтойной кислоты и пальмовой кислоты.

7. Композиция с замедленным высвобождением по п.5, отличающаяся тем, что соотношение жирной кислоты и микрокапсулы в целом составляет от 0,01 до 50 мас. %.

8. Композиция с замедленным высвобождением по п.5, отличающаяся тем, что количество жирной кислоты, подлежащее добавлению, составляет от 0,1 до 10 моль на один моль растворимого в воде физиологически активного пептида или его соли.

9. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что она является легко диспергируемой в дисперсионной среде.

10. Композиция с замедленным высвобождением по п.9, отличающаяся тем, что она является стабильной в течение 24 ч или более после диспергирования в дисперсионной среде.

11. Композиция с замедленным высвобождением по п.2, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет (i) от 11600 до 20000, отличающаяся тем, что соотношение средневзвешенной молекулярной массы (Mw) к среднечисловой молекулярной массе (Mn) составляет более 1,9.

12. Композиция с замедленным высвобождением по п.2, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет (ii) от 19000 до 27000, отличающаяся тем, что соотношение средневзвешенной молекулярной массы (Mw) и среднечисловой молекулярной массы (Mn) составляет более 1,5.

13. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что полимер молочной кислоты представляет собой полимолочную кислоту или полилактид.

14. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что полимер молочной кислоты представляет собой поли-DL-молочную кислоту или поли-DL-лактид.

15. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, отличающаяся тем, что полимер молочной кислоты представляет собой полимер молочной кислота-гликолевая кислота.

16. Композиция с замедленным высвобождением по п.15, отличающаяся тем, что соотношение молочная кислота/гликолевая кислота в полимере молочной кислота-гликолевая кислота композиции составляет от 60/40 до 99,9/0,1.

17. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, где полимер молочной кислоты представляет собой полимер, содержащий полимер, имеющий молекулярную массу 5000 или менее, содержание которого составляет 5,0 мас. % или менее.

18. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, где полимер молочной кислоты представляет собой полимер, содержащий полимер, имеющий молекулярную массу 3000 или менее, содержание которого составляет 1,5 мас. % или менее.

19. Композиция с замедленным высвобождением по п.1, где полимер молочной кислоты представляет собой полимер, содержащий полимер, имеющий молекулярную массу 1000 или менее, содержание которого составляет 0,1 мас. % или менее.

20. Композиция с замедленным высвобождением по п.2, в которой средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет (i) от 11600 до 20000, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет от 12000 до 19000.

21. Композиция с замедленным высвобождением по п.2, в которой средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет (i) от 11600 до 20000, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет от 13000 до 18000.

22. Композиция с замедленным высвобождением по п.2, в которой средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет (ii) от 19000 до 27000, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет от 19500 до 26500.

23. Способ получения композиции, содержащей микрокапсулы с замедленным высвобождением, содержащие физиологически активное вещество в количестве от 15 до 35 мас. % всей микрокапсулы, включающий стадии:

(i) растворения полимера молочной кислоты или ее соли в летучем не смешивающемся с водой первом растворителе, с получением первого раствора;

(ii) растворения физиологически активного вещества, состоящего из растворимого в воде физиологически активного пептида, в смешивающемся с водой втором растворителе, с получением второго раствора,

(iii) смешивания полученного первого раствора и полученного второго раствора с получением третьего раствора, в котором полимер молочной кислоты или ее соли и физиологически активное вещество однородно растворены,

(iv) диспергирования полученного третьего раствора в четвертом растворе, состоящем из водного раствора поверхностно-активного вещества, с получением эмульсии типа М/В и

(v) удаления первого растворителя и второго растворителя из микрокапсул способом сушки в воде при контролируемой температуре от 15 до 35°C, где физиологически активное вещество представляет собой пептид формулы:

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

где Y представляет собой DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal или DHis (ImBzl), и Z представляет собой $\text{NH-C}_2\text{H}_5$ или Gly-NH_2 , или его соль.

24. Способ по п.23, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет от 11600 до 20000.

25. Способ по п.23, где средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет от 19000 до 27000.

26. Способ по п.23, отличающийся тем, что для растворения полимера молочной кислоты или ее соли на стадии (i) используют смешанный растворитель, в котором к первому растворителю дополнительно добавлен смешивающийся с водой третий растворитель.

27. Способ по п.23, отличающийся тем, что соответствующие температуры третьего раствора и четвертого раствора при получении эмульсии типа M/B доводят до от 15 до 35°C.

28. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.23, отличающийся тем, что жирную кислоту или ее соль дополнительно добавляют к первому раствору и/или второму раствору или третьему раствору.

29. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.23, отличающийся тем, что жирную кислоту или ее соль растворяют во втором растворе.

30. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.23, отличающийся тем, что нагрузочное количество физиологически активного вещества при получении третьего раствора составляет от 17 до 50 мас. %.

31. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.23, отличающийся тем, что содержание находящегося в ней физиологически активного вещества составляет от 17 до 26% (мас./мас.) от общей массы микрокапсулы.

32. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.31, отличающийся тем, что нагрузочное количество физиологически активного вещества при получении третьего раствора составляет от 19 до 38 мас. %.

33. Способ получения композиции с замедленным высвобождением по п.31, отличающийся тем, что нагрузочное количество физиологически активного вещества при получении третьего раствора составляет от 20 до 23 мас. %.

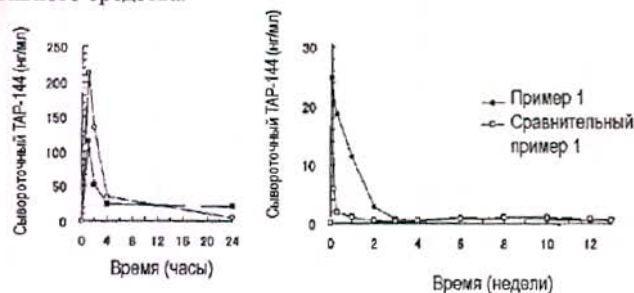
34. Композиция по любому из пп.1-22, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

35. Профилактическое или лекарственное средство от послеоперационного рецидива предклимактерического рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, эндометриоза, фиброидов матки, фибромы матки, преждевременного полового созревания, дисменореи или рака молочной железы, или контрацептивное средство, содержащее композицию с замедленным высвобождением по п.1.

36. Способ профилактики или лечения послеоперационного рецидива предклимактерического рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, эндометриоза, фиброидов матки, фибромы матки, преждевременного полового созревания, дисменореи или рака молочной железы, или способ контрацепции, включающий введение эффективного количества композиции с замедленным высвобождением по п.1 млекопитающему.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что композицию с замедленным высвобождением получают способом по любому из пп.23-33.

38. Применение композиции с замедленным высвобождением по п.1 для получения профилактического или лекарственного средства от послеоперационного рецидива предклимактерического рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, эндометриоза, фиброидов матки, фибромы матки, преждевременного полового созревания, дисменореи или рака молочной железы или контрацептивного средства.



Фиг. 1

ALLOWED CLAIMS (EA)

50

1. A sustained-release composition in which a physiologically active substance comprised of a water-soluble physiologically active peptide is substantially uniformly dispersed in a microcapsule comprised of a lactic acid polymer or a salt thereof, wherein a physiologically active substance is contained in an amount of 15 to 35 (weight/weight)% to the total microcapsules, and weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 11,000 to 27,000, and the physiologically active substance is a peptide of formula:

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

wherein, Y represents DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2NaI or DHis (ImBzl) and Z represents NH-C₂H₅ or Gly-NH₂, or a salt thereof.

2. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is any one selected from:

(i) 11,600 to 20,000 and

(ii) 19,000 to 27,000.

3. The sustained-release composition according to claim 1, wherein the physiologically active substance is a peptide of formula:

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

or an acetate thereof.

4. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that a content of the contained physiologically active substance is 17 to 26 (weight/weight)% to the total microcapsules.
- 5 5. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the sustained-release composition further contains a fatty acid.
6. The sustained-release composition according to claim 5, wherein the fatty acid is at least one selected from
10 stearic acid, benzoic acid, hydroxynaphthoic acid, and pamoic acid.
7. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that a ratio of the fatty acid to the total microcapsules is 0.01 to 50% by weight.
- 15 8. The sustained-release composition according to claim 5, characterized in that an amount of the fatty acid to be added is 0.1 to 10 moles relative to one mole of the water-soluble physiologically active peptide or the salt thereof.
9. The sustained-release composition according to claim 1,
20 which is characterized by being easily dispersible in a disperse medium.
10. The sustained-release composition according to claim 9, which is characterized by being stable for 24 hours or more after dispersion in the disperse medium.
- 25 11. The sustained-release composition according to claim 2

wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (i) 11,600 to 20,000, which is characterized in that a ratio of the weight-average molecular weight (Mw) to the number-average molecular weight (Mn) is more than 1.9.

12. The sustained-release composition according to claim 2 wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (ii) 19,000 to 27,000, which is characterized in that a ratio of the weight-average molecular weight (Mw) to the number-average molecular weight (Mn) is more than 1.5.

13. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is polylactic acid or polylactide.

14. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is poly-DL-lactic acid or poly-DL-lactide.

15. The sustained-release composition according to claim 1, characterized in that the lactic acid polymer is a lactic acid-glycolic acid polymer.

16. The sustained-release composition according to claim 15, characterized in that a composition ratio of lactic acid/glycolic acid in the lactic acid-glycolic acid polymer is 60/40 to 99.9/0.1.

17. The sustained-release composition according to claim 1,

wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 5,000 or less whose content is 5.0% by weight or less.

18. The sustained-release composition according to claim 1,
5 wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 3,000 or less whose content is 1.5% by weight or less.

19. The sustained-release composition according to claim 1,
10 wherein the lactic acid polymer is a polymer containing a polymer having a molecular weight of 1,000 or less whose content is 0.1% by weight or less.

20. The sustained-release composition according to claim 2
in which the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (i) 11,600 to 20,000, wherein the
15 weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 12,000 to 19,000.

21. The sustained-release composition according to claim 2
in which the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (i) 11,600 to 20,000, wherein the
20 weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 13,000 to 18,000.

22. The sustained-release composition according to claim 2
in which the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is (ii) 19,000 to 27,000, wherein the
25 weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid

polymer is 19,500 to 26,500.

23. A process for preparation of a sustained-release composition of a microcapsule containing a physiologically active substance at 15 to 35% by weight to the whole
5 microcapsules, comprising steps of:

(i) dissolving a lactic acid polymer or a salt thereof in a volatile water-immiscible first solvent to prepare a first solution,

(ii) dissolving the physiologically active substance
10 comprised of a water-soluble physiologically active peptide in a water-miscible second solvent to prepare a second solution,

(iii) mixing the resultant first solution and the resultant second solution to prepare a third solution in
15 which the lactic acid polymer or the salt thereof and the physiologically active substance are uniformly dissolved,

(iv) dispersing the resultant third solution in a fourth solution comprised of an aqueous solution of a surfactant to prepare an O/W emulsion, and

20 (v) removing the first solvent and the second solvent from the microcapsule by an in-water drying method at a controlled temperature of 15 to 35°C,
wherein the physiologically active substance is a peptide of formula:

25 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z,

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

24. The process according to claim 23, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 11,600 to 20,000.

25. The process according to claim 23, wherein the weight-average molecular weight (Mw) of the lactic acid polymer is 19,000 to 27,000.

26. The process according to claim 23, characterized in that a mixed solvent in which a water-miscible third solvent is further added to the first solvent is used as a solvent for dissolving the lactic acid polymer or the salt thereof in the step (i).

27. The process according to claim 23, characterized in that the respective temperatures of the third solution and the fourth solution in the preparation of the O/W emulsion are adjusted to 15 to 35°C.

28. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 23, which is characterized in that a fatty acid or a salt thereof is further added to the first solution and/or the second solution or the third solution.

29. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 23, which is characterized

in that a fatty acid or a salt thereof is dissolved in the second solution.

30. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 23, which is characterized
5 in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 17 to 50% by weight.

31. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 23, which is characterized
10 in that a content of the contained physiologically active substance is 17 to 26 (weight/weight)% to the total microcapsules.

32. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 31, which is characterized
15 in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 19 to 38% by weight.

33. The process for the preparation of a sustained-release composition according to claim 31, which is characterized
20 in that a loading amount of the physiologically active substance in the preparation of the third solution is 20 to 23% by weight.

34. A composition according to claims 1-22, wherein the said composition is a pharmaceutical composition.

25 35. A prophylactic or therapeutic agent for premenopausal

breast cancer postoperative recurrence, prostate cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine fibroid, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea, or breast cancer, or a contraceptive agent, comprising the
5 sustained-release composition according to claim 1.

36. A method for preventing or treating premenopausal breast cancer postoperative recurrence, prostate cancer, prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine fibroid, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea, or
10 breast cancer, or a method of contraception, comprising administering an effective amount of the sustained-release composition according to claim 1 to a mammal.

37. The method according to claim 36, characterized in that the sustained-release composition is prepared by the
15 method according to any one of claims 23 to 33.

38. Use of the sustained-release composition according to claim 1 for the manufacture of a prophylactic or therapeutic agent for premenopausal breast cancer postoperative recurrence, prostate cancer, prostatic
20 hyperplasia, endometriosis, uterine fibroid, uterine fibroma, precocious puberty, dysmenorrhea or breast cancer, or a contraceptive agent.

58

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

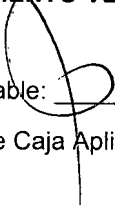
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0052445
		Bogotá D.C., Mayo 30 de 2013 - 10:36:05

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	51586	28/05/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	51587	28/05/2013		500.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
			\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-063558- -00015-0000
Fecha: 2013-05-30 16:31:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 58

CO20:1456- 841-050-1