

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



OPS

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-54432

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODO DE PREPARACION DE MICROCAPSULAS DE LIBERACION SOSTENIDA

QUE TIENE BUENA PROPIEDAD QUE INHIBE EL QUEBRANTAMIENTO INCIAL

Y DE ESTA MANERA LAS MICROCAPSULAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DONGKOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

SEOUL, COREA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

Ind. C. 100
27-06-2004

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054432- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:49:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: DONGKOOK
PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Corea.

Dirección: 997-8, Daechi 3-dong,
Kangnam-gu,
Seoul 135-502,
Corea

Domicilio: Seoul 135-502,
Corea

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Nak-Hyun LIM
302, Hyundai Villa,
460-11, Mochung-dong,
Heungdeok-gu, Cheongju-si,
Chungcheongbuk-do 361-808,
Corea

2. Jung-Kwoun KIM
720-2, Jeondae-ri,
Hoengcheon-myeon,
Hadong-gun,
Gyeongsangnam-do 667-842,
Corea

3. Hyung-Joon JUNG
1102, Mokhwa 2cha APT.,
Gwanghyewonsangsin-ri,
Gwanghyewon-myeon,
Jincheon-gun,
Chungcheongbuk-do 365-831,
Corea

4. Se-Yeon KIM
402, Daeshin Villa,
298-5, Gyesan 3-dong,
Gyeyang-gu,
Incheon-si 407-802,
Corea

5. Goo-Young JUNG
101-302, Buyeong 10cha Apt.,
Yongam-dong Sangdang-gu,
Cheongju-si Chungcheongbuk-do, 360-100
Corea

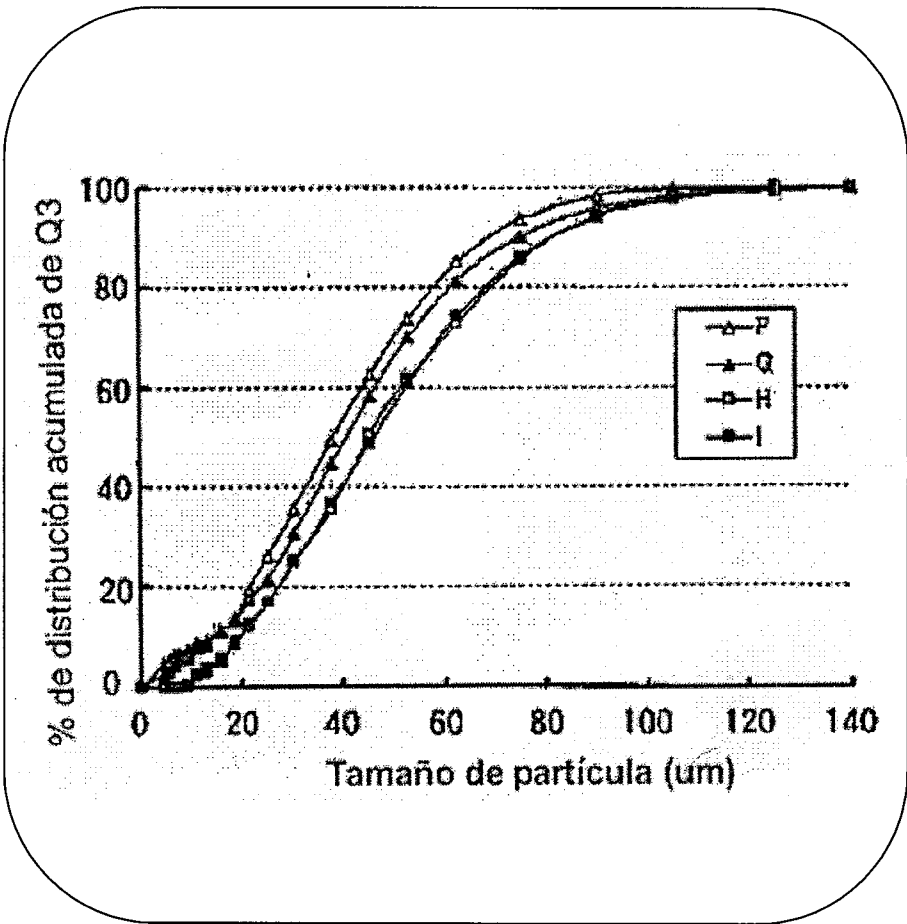
6. Kyung-Hoi CHA
3105-1403, Sungsan Maeul SeoheaGrangbl,
Jung-dong, Giheung,
Yongin-si, Gyeonggi-do 446-916,
Corea

7. Mork-Soon PARK
105-902, Yeongjin Royal Apt.,
Jungni-dong,
Daedeok-gu,
Daejeon-si 306-792,
Corea

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/KR2007/005892</u> Fecha: <u>21 de noviembre de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/066279 A1</u> Fecha: <u>5 de junio de 2008</u>		
6	Título (54) <u>MÉTODO DE PREPARACIÓN DE MICROCÁPSULAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE TIENEN BUENA PROPIEDAD QUE INHIBE EL QUEBRAMIENTO INICIAL Y DE ESTA MANERA LAS MICROCÁPSULAS</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>B01J 013/002</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>KR</u>	(32) Fecha <u>27 de noviembre de 2006</u>
			(31) Número de Solicitud <u>10-2006-0117929</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-34,476</u> Comprobante de pago No.: <u>09-31,614</u>		Fecha: <u>11 de mayo de 2009</u> Fecha: <u>27 de abril de 2009</u>
10	Anexos:		
	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.		
	☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la decimoquinta reivindicación por \$25.000.oo.		
	☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
	☐ Poderes, si fuere el caso.		
	☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
	☐ Declaraciones.		
	☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
	☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
	☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
	☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
	☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
	☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
	☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
	☒ Arte final 12x12		
	☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
	☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/066279 A1

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 23 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Forma PCT/IB/306. Por la cual se elimina al inventor **Seon-Soon PARK** de la lista de inventores.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/066279 A1

(51) International Patent Classification:
B01J 13/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/KR2007/005892

(22) International Filing Date:
21 November 2007 (21.11.2007)

(25) Filing Language: Korean

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10-2006-0117929
27 November 2006 (27.11.2006) KR

(71) Applicant (for all designated States except US):
DONGKOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.
[KR/KR]; 997-8, Daechi 3-dong, Kangnam-gu, Seoul
135-502 (KR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIM, Nak-Hyun
[KR/KR]; 302, Hyundai Villa, 460-11, Mochung-dong,
Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do
361-808 (KR). KIM, Jung-Kwoun [KR/KR]; 720-2, Jeon-
dae-ri, Hoengcheon-myeon, Hadong-gun, Gyeongsang-
nam-do 667-842 (KR). JUNG, Hyung-Joon [KR/KR];

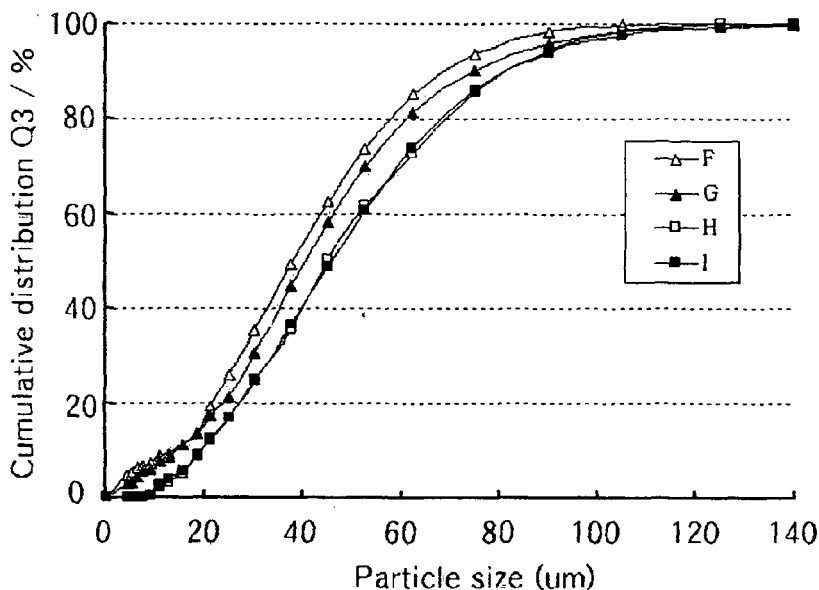
1102, Mokhwa 2cha APT., Gwanghyewonsangsin-ri,
Gwanghyewon-myeon, Jincheon-gun, Chungcheong-
buk-do 365-831 (KR). KIM, Se-Yeon [KR/KR]; 402,
Daeshin Villa, 298-5, Gyesan 3-dong, Gyeyang-gu, In-
cheon-si 407-802 (KR). PARK, Seon-Soon-[KR/KR];
1-404, Samsung Apt., Sinbong-dong, Heungdeok-gu,
Cheongju-si Chungcheongbuk-do, 361-796 (KR). JUNG,
Goo-Young [KR/KR]; 101-302, Buyeong 10cha Apt.,
Yongam-dong Sangdang-gu, Cheongju-si Chungcheong-
buk-do, 360-100 (KR). CHA, Kyung-Hoi [KR/KR];
3105-1403, Sungsan Maeul Seoheagrangbl, Jung-dong,
Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 446-916 (KR).
PARK, Mork-Soon [KR/KR]; 105-902, Yeongjin Royal
Apt., Jungni-dong, Daedeok-gu, Daejeon-si 306-792 (KR).

(74) Agent: HWANG, E-Nam; 6F, KOITA Bldg. 20-17,
Yangjae-Dong, Seocho-Ku, Seoul 137-888 (KR).

(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, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: PREPARATION METHOD OF SUSTAINED-RELEASE MICROCAPSULES HAVING GOOD INITIAL BURST IN-
HIBITING PROPERTY AND THE MICROCAPSULES THEREBY



(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing a longer sustained-release formulation containing bioactive substances. More particularly, the present invention provides a method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising : adding an emulsion including bioactive substances, biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone to an aqueous solution.

WO 2008/066279 A1



RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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).

(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),

Published:

— *with international search report*

Description

PREPARATION METHOD OF SUSTAINED-RELEASE MICROCAPSULES HAVING GOOD INITIAL BURST INHIBITING PROPERTY AND THE MICROCAPSULES THEREBY

Technical Field

- [1] The present invention relates to preparation method of longer sustained-release microcapsules containing bioactive substances and, more particularly, to a method for preparation of sustained-release microcapsules with excellent initial release inhibitory properties of bioactive substances and microcapsules prepared by the same.

Background Art

- [2] In the last few decades, there has been a great development of longer sustained-release formulations including biodegradable or biocompatible synthetic polymers as drug delivery materials and bioactive substances, especially, peptides and salts thereof. Such formulations have a plurality of advantages in that they can significantly reduce inconvenience of patients caused by frequently administering the formulations to patients to improve patient compliance, maintain constant concentration of drugs in blood to reduce side effects, and cut down medical expenses.
- [3] Korean Patent Reg. No. 10-0442931 disclosed a method for preparation of sustained-release formulations in a microcapsule form, which dissolves polymeric carrier materials in any suitable organic solvent that does not dissolve pharmaceutical compounds, and adds aqueous medium containing excess of protective colloids and phase derivatives to the solution. But, this method requires complicated procedures in manufacturing the formulations and has very low production yield leading to a rise in price of a product.
- [4] Korean Patent Laid-Open No. 10-2005-0086708 disclosed a method for preparation of octreotide acetate micro particles of linear poly(lactide-co-glycolide) polymer that contains less than 1% of silicon oil or heptane.
- [5] Korean Patent Reg. 10-0194827 disclosed a method for preparation of microcapsules for zero-order releasing of bioactive polypeptides over more than 2 months, which prepares an aqueous oil emulsion that has an inner aqueous phase containing about 20 to 70%(w/w) of polypeptide and an oil phase containing copolymer or homopolymer with a molecular weight of 7,000 to 30,000 and compositional ratio of lactic acid/glycolic acid in the range of 80/10 to 100/0, and forms the emulsion into microcapsules.
- [6] Korean Patent Reg. No. 10-0409413 disclosed a method for preparation of microemulsion that comprises preparing the microemulsion by drying-in-water, and heat

drying the emulsion at above glass transition temperature(Tg) of biodegradable polymer to considerably inhibit initial release of bioactive substances and to minimize amount of organic solvent used in the method. For this method, there is required above 50% of lactic acid among constitutional ingredients of the biodegradable polymer and Tg of at least 47°C. The method also has a drawback that bioactive substances may be modified by heat.

- [7] Korean Patent Reg. No. 10-0293882 disclosed novel salts, a method for preparation of the novel salts comprising cations derived from peptides containing basic groups and anions derived from polyester having carboxyl terminal, and use thereof for production of a sustained-release formulation type composition. However, the use comprises the steps of: freezing and forming drug and polymer into droplets; drying the droplets under vacuum conditions to form a transparent film; dispersing the film in dichloromethane and again drying the dispersion; compressing and molding the dried material; and administering the molded product by means of a syringe needle with relative larger diameter such as 16 or 18 gauge needle, which, therefore, has a problem of causing patients to experience a fear of pain.

Disclosure of Invention

Technical Problem

- [8] Accordingly, the present invention is directed to solve the problems described above in regard to conventional methods and an object of the present invention is to provide a method for preparation of a longer sustained-release formulation with excellent initial release inhibitory properties without typically known problems.

- [9] Another object of the present invention is to provide a longer sustained-release formulation with excellent initial release inhibitory properties without typically known problems.

Technical Solution

- [10] In order to accomplish the above objects, a first aspect of the present invention is to provide a method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising : adding an emulsion containing bioactive substances, biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone to an aqueous solution.

- [11] According to a second aspect of the present invention, there is provided a method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising : adding an emulsion containing bioactive substances and biocompatible polymer to an aqueous solution containing salts.

- [12] Hereinafter, the present invention will be described in detail below.

- [13] The present invention provides a method for preparing a longer sustained-release formulation with excellent initial release inhibitory properties and the first aspect of the

present invention described above is achieved by addition of an emulsion containing bioactive substances, biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone to an aqueous solution.

- [14] The bioactive substances are not particularly restricted but preferably include any one selected from peptides and salts thereof, for example, octreotide, lanreotide, goserelin, leuprolide, triptorelin, historelin and desmopressin, etc. and salts thereof such as acid addition salts.
- [15] The biocompatible polymer is often called biodegradable polymer and may comprise polymers generally used in pharmaceutical production of microcapsules. For the present invention, the biocompatible polymer preferably includes polylactides, polyglycolides and copolymers thereof such as poly(lactide-co-glycolide). In view of improving initial release inhibitory performance, it is preferably recommended that such biocompatible polymer is combined with glucose. An illustrative example of the polymer combined with glucose for controlling initial release inhibitory properties is disclosed in Korean Patent Reg. No. 10-0442931, the entire contents of which are hereby incorporated by reference into the present invention.
- [16] The biocompatible polymer useable in the present invention may include polymers with a weight average molecular weight of 60,000 or less, for example:
poly(lactide-co-glycolide)(50:50) with a molecular weight of 13,000;
poly(lactide-co-glycolide)(50:50) with a molecular weight of 33,000;
poly(lactide-co-glycolide)(50:50) with a molecular weight of 52,000;
poly(lactide-co-glycolide)(75:25) with a molecular weight of 20,000;
poly(lactide)(100:0) with a molecular weight of 16,000, and the like. Such polymers are clearly illustrated by RG502H, RG503H, RG504H, RG752H and R202H, all of which are available from Boehringer Ingelheim GmbH. Polyvinylpyrrolidone used in the method according to the first aspect of the present invention has a role of raising drug encapsulation efficacy and endowing initial release inhibitory properties of the drug in the formulation. Considering the drug encapsulation efficacy and the initial drug release inhibitory properties, content of polyvinylpyrrolidone is preferably ranged from 0.01 to 5.0w/w% relative to total weight of drug, biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone.
- [17] Salts useable in the method according to the second aspect of the present invention can improve encapsulation efficacy of bioactive substances and initial release inhibitory properties of the bioactive substances in the formulation and preferably comprise, for example, sodium chloride(NaCl), potassium chloride(KCl), ammonium chloride (NH_4Cl), magnesium sulfate(MgSO_4), sodium hypochlorite(NaClO), sodium nitrate(NaNO_3) and the like. Amount of the salts to be added is preferably ranged from 0.02 to 0.15M in view of the encapsulation efficacy and the initial release inhibitory

properties of the bioactive substances.

- [18] The method for preparing a longer sustained-release formulation with excellent initial release inhibitory properties of bioactive substances according to the first aspect of the present invention comprises the steps of:
- [19] (a) preparing an emulsion by mixing a non-aqueous solution 1 containing bioactive substances with another non-aqueous solution 2 containing biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone; and
- [20] (b) adding the emulsion prepared by step (a) to an aqueous solution to form microcapsules.
- [21] The non-aqueous solution 1 used in step (a) contains a solvent which is not particularly limited so far as it can dissolve the bioactive substances to be used and is preferably selected from, for example, methanol, ethanol, propanol, benzyl alcohol, acetic acid and hydrochloric acid.
- [22] The non-aqueous solution 2 used in step (a) contains a solvent which is not particularly limited so far as it can dissolve the biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone and is preferably selected from, for example, methylene chloride, chloroform, acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethylformamide and ethyl acetate.
- [23] Mixing and vigorously agitating the non-aqueous solution 1 and non-aqueous solution 2 for several minutes to several tens minutes results in a transparent emulsion.
- [24] The aqueous solution used in step (b) for producing microcapsules is a continuous phase to which the prepared emulsion is added, and may further contain a desired surfactant. Illustrative examples of the surfactant include polyvinyl alcohol, Poloxamer 407, polyethyleneglycol 4000, Arlacel 165, glycerin and/or propyleneglycol, etc. Such surfactant raises the encapsulation efficacy of bioactive substances. Amount of the surfactant added to the aqueous solution is preferably up to 5.0% (w/v) relative to volume of the aqueous solution and, if exceeding this amount, there may be a reduction of the encapsulation efficacy of drug.
- [25] Microcapsules formulated by the above procedures can improve the encapsulation efficacy of drug, that is, the bioactive substances and endow zero-order release properties free of initial drug release to the formulation, regardless of molecular weight of biocompatible polymer and/or content of lactides.
- [26] The method for preparing a longer sustained-release formulation with excellent initial release inhibitory properties of bioactive substances according to the second aspect of the present invention comprises the steps of:
- [27] (a') preparing an emulsion by mixing a non-aqueous solution 1 containing bioactive substances with another non-aqueous solution 2 containing biocompatible polymer; and
- [28] (b') adding the emulsion prepared by step (a') to an aqueous solution containing

salts to form microcapsules with longer sustained-release properties.

- [29] The non-aqueous solution 1 used in step (a') is prepared using a solvent which is not particularly limited so far as it can dissolve the bioactive substances to be used and is preferably selected from, for example, methanol, ethanol, propanol, benzyl alcohol, acetic acid and hydrochloric acid.
- [30] The non-aqueous solution 2 used in step (a') is prepared using a solvent which is not particularly limited so far as it can dissolve the biocompatible polymer, and is preferably selected from, for example, methylene chloride, chloroform, acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethylformamide and ethyl acetate.
- [31] Mixing and vigorously agitating the non-aqueous solution 1 and non-aqueous solution 2 for several minutes to several tens of minutes results in a transparent emulsion.
- [32] The aqueous solution used in step (b') for producing microcapsules is a continuous phase to which the prepared emulsion is added, and may further contain a desired surfactant. Illustrative examples of the surfactant include polyvinyl alcohol, Poloxamer 407, polyethyleneglycol 4000, Arlacel 165, glycerin and/or propyleneglycol, etc. Such surfactant raises the encapsulation efficacy of bioactive substances. Amount of the surfactant added to the aqueous solution is preferably up to 5.0% (w/v) relative to volume of the aqueous solution and, if exceeding this amount, there may be a reduction of the encapsulation efficacy of drug.
- [33] Salts added to the aqueous solution in step (b') can raise the encapsulation efficacy of drug and effectively inhibit initial release efficacy of drug. That is, microcapsules formulated by the above procedures can improve the encapsulation efficacy of drug, that is, the bioactive substances and endow zero-order release properties free of initial drug release to the formulation, regardless of molecular weight of biocompatible polymer and/or content of lactides.
- [34] Microcapsules formulated according to the first and second aspects of the present invention maintain drug concentration of above 3ng/ml until 28 days after administration to animals, although they show different patterns of drug concentration in blood. Accordingly, the inventive microcapsules can be formulated into longer sustained-release formulations having a release period of more than 1 month.

Advantageous Effects

- [35] According to the present invention, there are provided a method for preparing a longer sustained-release formulation containing bioactive substances such as peptides and salts thereof and, more particularly, a longer sustained-release formulation with excellent initial release inhibitory properties of the bioactive substances.

Brief Description of the Drawings

12

- [36] The above objects, features and advantages of the present invention will become more apparent to those skilled in the related art in conjunction with the accompanying drawings. In the drawings:
- [37] Fig. 1 shows results of an experiment for determining particles size distributions of microcapsules formulated according to the present invention;
- [38] Fig. 2 shows results of an experiment for determining morphology of microcapsules formulated according to the present invention;
- [39] Fig. 3 shows results of an experiment for determining octreotide encapsulation efficacy of microcapsules formulated according to the present invention;
- [40] Fig. 4 shows results of *in-vitro* long term release test of microcapsules formulated according to the present invention; and
- [41] Fig. 5 shows results of an *in-vivo* pharmacokinetic profiles of microcapsules formulated according to the present invention.

Best Mode for Carrying Out the Invention

- [42] Hereinafter, the present invention will be described in detail from the following preferred examples with reference to the accompanying drawings. However, these are intended to illustrate the invention as preferred embodiments of the present invention and do not limit the scope of the present invention.

[43] COMPARATIVE EXAMPLE :Preparation of microcapsules by generally known oil-in-water emulsification method

- [44] 0.15g of octreotide acetate(GMP grade) was dissolved in methanol based on contents listed in Table 1 and Table 2, while 1.85g of biocompatible polymer was dissolved in methylene chloride. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion (DP, dispersion phase). The emulsion was slowly dropped to a water-soluble solution containing 0.5% polyvinyl alcohol (Mw=30,000 to 70,000, Sigma) at 25°C while vigorously agitating the solution by means of a L4R mixer (Silverson). After 10 minutes, the temperature was raised to 41°C and the agitation speed was decreased to evaporate organic solvent moiety for 2 hours. Thereafter, in order to solidify the microcapsules, the emulsion was cooled for 30 minutes while keeping the temperature at 25°C. The cooled microcapsules underwent vacuum filtration using a cellulose filter with pore size of 5.0μ, followed by washing the filtrate with distilled water three times and vacuum drying at room temperature for 48 hours.

[45] COMPARATIVE EXAMPLE 1: Preparation of microcapsules containing octreotide by using biocompatible polymers with different inherent viscosity

[46] Table 1

Formulation	Bio-compatible	Methanol (g)	Methylene	Drug en-
-------------	----------------	--------------	-----------	----------



	polymer		chloride (g)	capsulation efficacy(%)
A	RG502H ¹⁾	1.08	4.32	4.5
B	RG503H ²⁾	1.63	7.40	4.7
C	RG504H ³⁾	2.14	9.71	4.9

- [47] 1) lactide:glycolide = 50:50, available from Boehringer Ingelheim, i.v.=0.20dl/g, ResomerTM
- [48] 2) lactide:glycolide = 50:50, available from Boehringer Ingelheim, i.v.=0.39dl/g, ResomerTM
- [49] 3) lactide:glycolide = 50:50, available from Boehringer Ingelheim, i.v.=0.52dl/g, ResomerTM

[50] COMPARATIVE EXAMPLE 2: Preparation of formulations using biocompatible polymers with different lactide/glycolide compositions

[51] Table 2

Formulation	Bio-compatible polymer	Methanol (g)	Methylene chloride (g)	Drug en-capsulation efficacy(%)
A	RG502H ¹⁾	1.08	4.32	4.5
D	RG752H ²⁾	1.39	5.50	4.2
E	R202H ³⁾	1.64	6.56	4.1

- [52] 1) lactide:glycolide = 50:50, available from Boehringer Ingelheim, i.v.=0.20dl/g, ResomerTM
- [53] 2) lactide:glycolide = 75:25, available from Boehringer Ingelheim, i.v.=0.20dl/g, ResomerTM
- [54] 3) lactide:glycolide = 100:0, available from Boehringer Ingelheim, i.v.=0.20dl/g, ResomerTM

[55] EXAMPLE 1: Preparation of microcapsules by mixing biocompatible polymer and excipient in organic solvent phase (DP)

[56] (i) preparation of formulation by mixing RG502H with PVP-17PF (when batch size is 2.0g, content of PVP-17PF is ranges from 0.5 to 5.0%)

[57] 0.15g of octreotide acetate was dissolved in 1.08g of methanol and biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone were dissolved in 4.32g of methylene chloride with contents listed in the following Table 3. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion. Subsequent procedures were performed in the same manner as described in the above

19

comparative examples.

[58] Table 3

Formulation	RG502H ¹⁾ (g)	PVP-17PF ²⁾ (g)	Drug encapsulation efficacy(%)
F	1.84	0.01	5.1
G	1.83	0.02	5.7
H	1.80	0.05	5.3
I	1.75	0.10	4.7

[59] 1) lactide:glycolide = 50:50, available from Boehringer Ingelheim, i.v.= 0.20dl/g, ResomerTM

[60] 2) BASF, KollidonTM

[61] (ii) preparation of formulation by mixing RG752H with PVP-17PF (when batch size is 2.0g, content of PVP-17PF is ranges from 0.5 to 5.0%)

[62] 0.15g of octreotide acetate was dissolved in 1.39g of methanol and a biocompatible polymer and polyvinylpyrrolidone were dissolved in 5.50g of methylene chloride according to contents listed in the following Table 4. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion. Subsequent procedures were performed in the same manner as described in the above comparative examples.

[63] Table 4

Formulation	RG752H(g)	PVP-17PF(g)	Drug encapsulation efficacy(%)
J	1.84	0.01	5.3
K	1.83	0.02	5.7
L	1.80	0.05	5.5
M	1.75	0.10	5.0

[64] EXAMPLE 2: Preparation of microcapsules by varying concentration of polyvinyl alcohol in water phase (CP)

[65] (i) preparation of formulation by mixing RG502H with PVP-17PF

[66] 0.15g of octreotide acetate was dissolved in 1.08g of methanol while 1.83g of RG502H and 0.02g of polyvinylpyrrolidone were dissolved in 4.32g of methylene chloride. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion. Subsequent procedures were performed in the same manner as described in the above comparative examples

and concentration of polyvinyl alcohol in the water phase was listed in the following Table 5.

[67] Table 5

Formulation	Concentration of polyvinyl alcohol (%)	Drug encapsulation efficacy(%)
N	0.1	5.0
G	0.5	5.7
O	1.0	5.6
P	5.0	4.9

[68] (ii) preparation of formulation by mixing RG752H with PVP-17PF

[69] 0.15g of octreotide acetate was dissolved in 1.39g of methanol while 1.83g of RG752H and 0.02g of polyvinylpyrrolidone were dissolved in 5.50g of methylene chloride. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion. Subsequent procedures were performed in the same manner as described in the above comparative examples and concentration of polyvinyl alcohol in the water phase was listed in the following Table 6.

[70] Table 6

Formulation	Concentration of polyvinyl alcohol(%)	Drug encapsulation efficacy(%)
Q	0.1	5.2
K	0.5	5.7
R	1.0	5.6
S	5.0	5.0

[71] EXAMPLE 3: Preparation of microcapsules by using salts as additive in water phase (CP)

[72] (i) preparation of formulation using RG502H

[73] 0.15g of octreotide acetate was dissolved in 1.08g of methanol while 1.83g of RG502H was dissolved in 4.32g of methylene chloride. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion. Subsequent procedures were performed in the same manner as described in the above comparative examples and concentration of sodium chloride in the water phase was listed in the following Table 7.

[74] Table 7

16

Formulation	Sodium chloride (mole)	Drug encapsulation efficacy(%)
A	0	4.5
T	0.02	5.2
U	0.15	5.6
V	0.5	3.9

- [75] (ii) preparation of formulation using RG752H
- [76] 0.15g of octreotide acetate was dissolved in 1.08g of methanol while 1.83g of RG752H was dissolved in 4.32g of methylene chloride. Both of the organic solvent phases were mixed together under vigorous agitation for 10 minutes to prepare a transparent emulsion. Subsequent procedures were performed in the same manner as described in the above comparative examples and concentration of sodium chloride in the water solution phase was listed in the following Table 8.

[77] Table 8

Formulation	Sodium chloride (mole)	Drug encapsulation efficacy(%)
D	0	4.2
W	0.02	4.9
X	0.15	5.9
Y	0.5	4.1

[78] EXPERIMENTAL EXAMPLE: Evaluation of characteristics of microcapsules

- [79] (i) particle size distribution
- [80] About 100mg of microcapsules formulated in each of the above examples were suspended in 50ml of distilled water. While agitating the suspension to prevent precipitation of the microcapsules, the suspension was subjected to detection of turning patterns using a He-Ne laser source at 632nm and determination of a particle size distribution. From results of the determination as shown in Fig. 1, it was identified that the distribution of fine microcapsules with diameter of lesser than 20μ was reduced as the content of polyvinylpyrrolidone was increased.
- [81] (ii) morphology of microcapsules
- [82] In order to observe appearance of microcapsules, about 50mg of microcapsules were fixed to an aluminum stub, coated with platinum for 15 minutes under vacuum degree of 0.1torr and high voltage (10kV), mounted on a SEM main body, and monitored for morphology of microcapsules using an image analysis program.

(A)

- [83] From results of the determination as shown in Fig. 2, it was identified that porosity of the microcapsules was reduced as the content of polyvinylpyrrolidone was increased.
- [84] (iii) determination of encapsulation efficacy of octreotide
- [85] After completely dissolving about 100mg of microcapsules in 25ml of tetrahydrofuran, 75ml of 0.1M acetate buffer (pH 4.0) was added to the solution for extraction of octreotide into an aqueous phase. After filtering the extract through a syringe filter having a size of 0.45 μ , content of octreotide encapsulated in the microcapsules was measured using HPLC. The used HPLC adapted YMC C-18 ODS (4.6 $\times$ 150mm) as a column, amount of a sample injected into the column was 20 μ and detection wavelength was 210nm. As a mobile phase, 0.1% TFA in water (a) and 0.1% TFA in acetonitrile (b) were used, respectively, and concentration gradient of the mobile phase was as follows: 0 to 20 minutes; 15% to 70% (B), 20.1 to 30 minutes; 15% (B).
- [86] From results of the determination as shown in Fig. 3, it was identified that the drug encapsulation efficacy was increased as the concentration of sodium chloride was increased, however, in case when the concentration was 0.5M, the drug encapsulation efficacy was rather reduced.
- [87] (iv) *in-vitro* long term release test
- [88] About 50mg of the formulated microcapsules were placed in a 12ml test tube and rotated at 25rpm in 10ml of 0.033M phosphoric buffer saline (PBS, pH 7.0). After incubated at 37°C, supernatant was take from the test tube at a desired measurement time, centrifuged and analyzed by HPLC.
- [89] From results of the measurement as shown in Fig. 4, it was identified that initial release efficacy was very small and zero-order release properties was observed for at least 1 month.
- [90] (v) *in-vivo* pharmacokinetic profile
- [91] (1) experimental material
- [92] Rabbit, mannitol, benzyl alcohol, sodium carboxymethyl cellulose, heparin, centrifuge, micropipette, syringe
- [93] (2) serum level of octreotide
- [94] To determine the serum drug, microcapsules were injected i.m. into rabbit after dispersing the microparticle in 1.5ml of vehicle at a dose 5mg/kg of drug. At 1, 3, 6 and 12 hours and 1, 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42 and 49 days, blood samples were taken from each rabbit in amount of 2ml per case, respectively. The taken blood samples were heparinized, followed by centrifugation at 4°C for 10 minutes and separation of supernatant from each of the samples. Subsequently, after removing protein moiety from plasma, concentration of octreotide in serum was measured using LC/MS/MS.

18

- [95] From results of the measurement as shown in Fig. 5, it was identified that the microcapsules formulated according to the present invention can appropriately control octreotide concentration in blood, in case that the drug is released into the blood.

Industrial Applicability

- [96] As described in detail above, the present invention provides a method for preparing a longer sustained-release formulation containing bioactive substances such as peptides and salts thereof and, more particularly, a formulation with excellent initial release inhibitory properties.
- [97] While the present invention has been described with reference to the accompanying drawings, it will be understood by those skilled in the art that various modifications and variations may be made therein without departing from the scope of the present invention as defined by the appended claims.

19

Claims

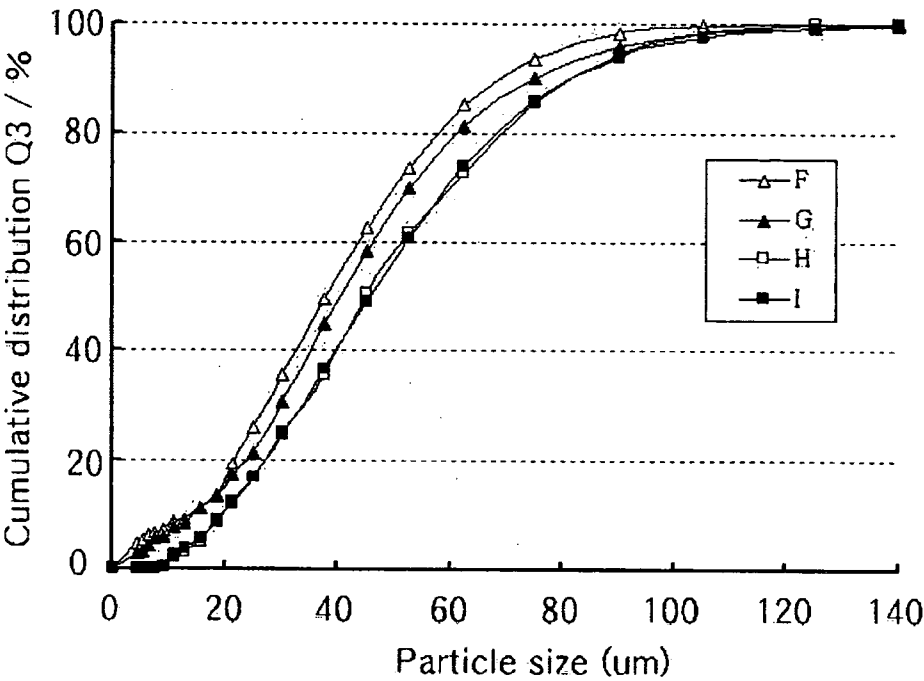
- [1] A method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising:
adding an emulsion containing bioactive substances, biocompatible polymer and
polyvinylpyrrolidone to an aqueous solution.
- [2] A method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising:
mixing a non-aqueous solution 1 containing bioactive substances and another
non-aqueous solution 2 containing biocompatible polymer and
polyvinylpyrrolidone to prepare an emulsion; and
adding the emulsion to an aqueous solution.
- [3] The method according to Claim 1 or 2, wherein the biocompatible polymer is
polylactide-co-glycolide or poly(lactide-co-glycolide)glucose.
- [4] The method according to Claim 1 or 2, wherein the biocompatible polymer has a
molecular weight of about 60,000 or less.
- [5] The method according to Claim 1 or 2, wherein the aqueous solution includes
salts.
- [6] The method according to Claim 2, wherein the non-aqueous solution 1 contains
methanol as a solvent.
- [7] The method according to Claim 2, wherein the non-aqueous solution 2 contains
methylene chloride as a solvent.
- [8] The method according to Claim 1 or 2, wherein the bioactive substances
comprise octreotide or salts thereof.
- [9] A method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising:
adding an emulsion containing bioactive substances and biocompatible polymer
to an aqueous solution containing salts.
- [10] A method for preparing longer sustained-release microcapsules comprising:
mixing a non-aqueous solution 1 containing bioactive substances and another
non-aqueous solution 2 containing biocompatible polymer to prepare an
emulsion; and
adding the emulsion to an aqueous solution containing salts.
- [11] The method according to Claim 9 or 10, wherein the biocompatible polymer is
polylactide-co-glycolide or poly(lactide-co-glycolide)glucose.
- [12] The method according to Claim 9 or 10, wherein the biocompatible polymer has
a molecular weight of about 60,000 or less.
- [13] The method according to Claim 9 or 10, wherein the salts are sodium chloride.
- [14] The method according to Claim 10, wherein the non-aqueous solution 1 contains
methanol as a solvent.
- [15] The method according to Claim 10, wherein the non-aqueous solution 2 contains

methylene chloride as a solvent.

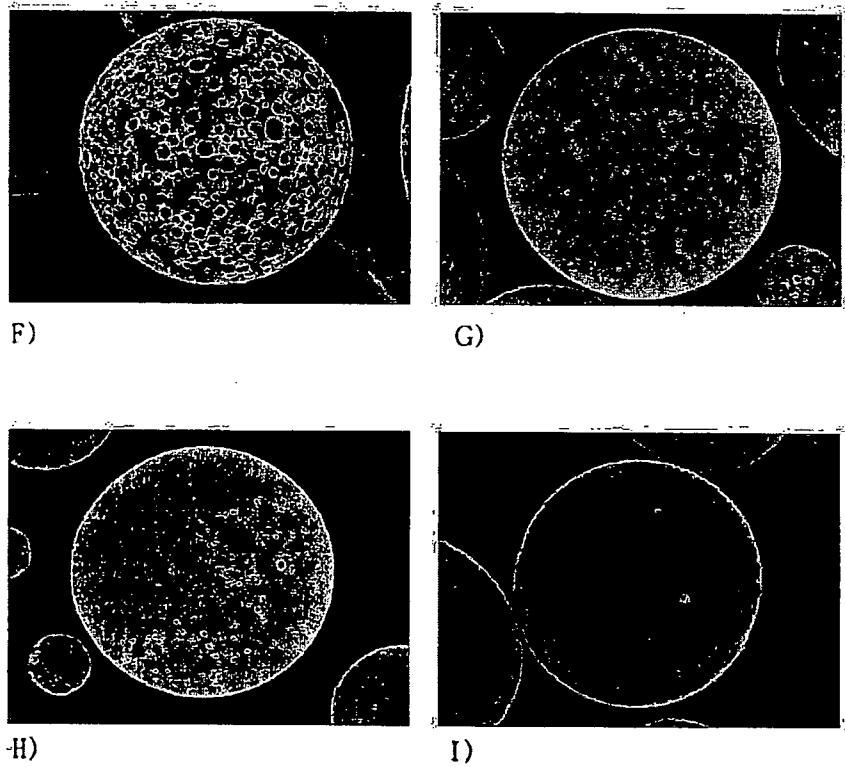
- [16] The method according to Claim 9 or 10, wherein the bioactive substances comprise octreotide or salts thereof.

28

[Fig.1]

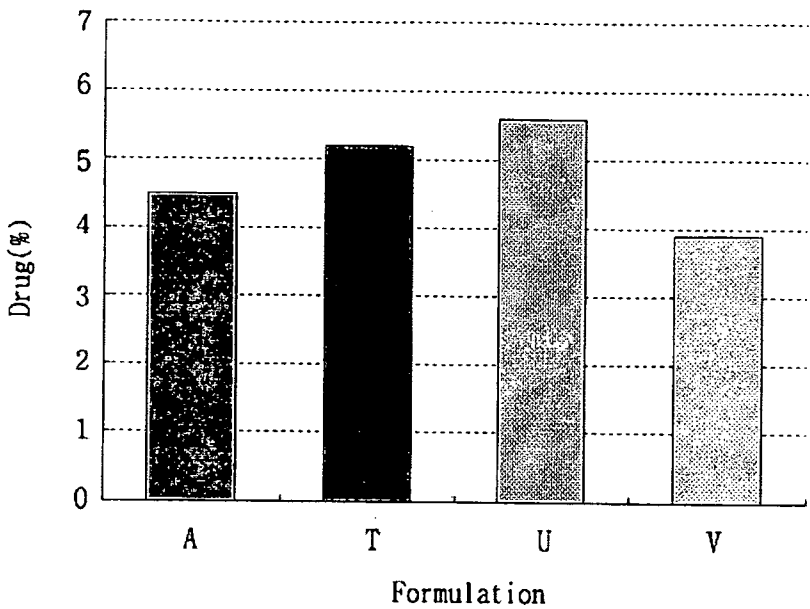


[Fig.2]

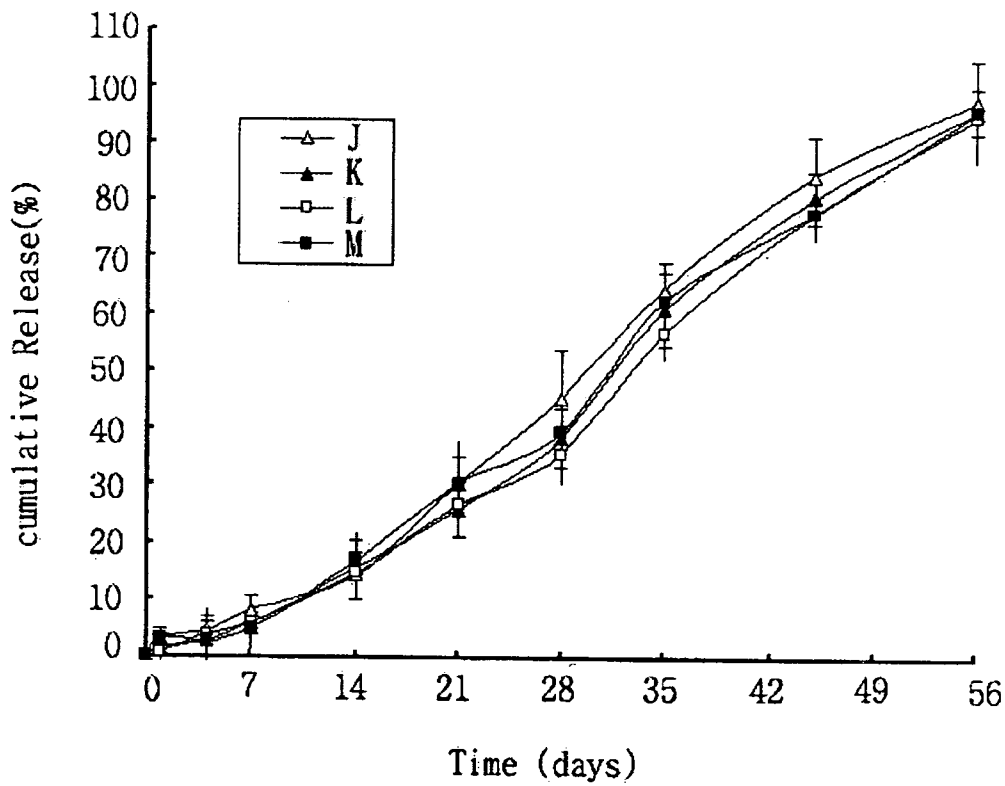


22

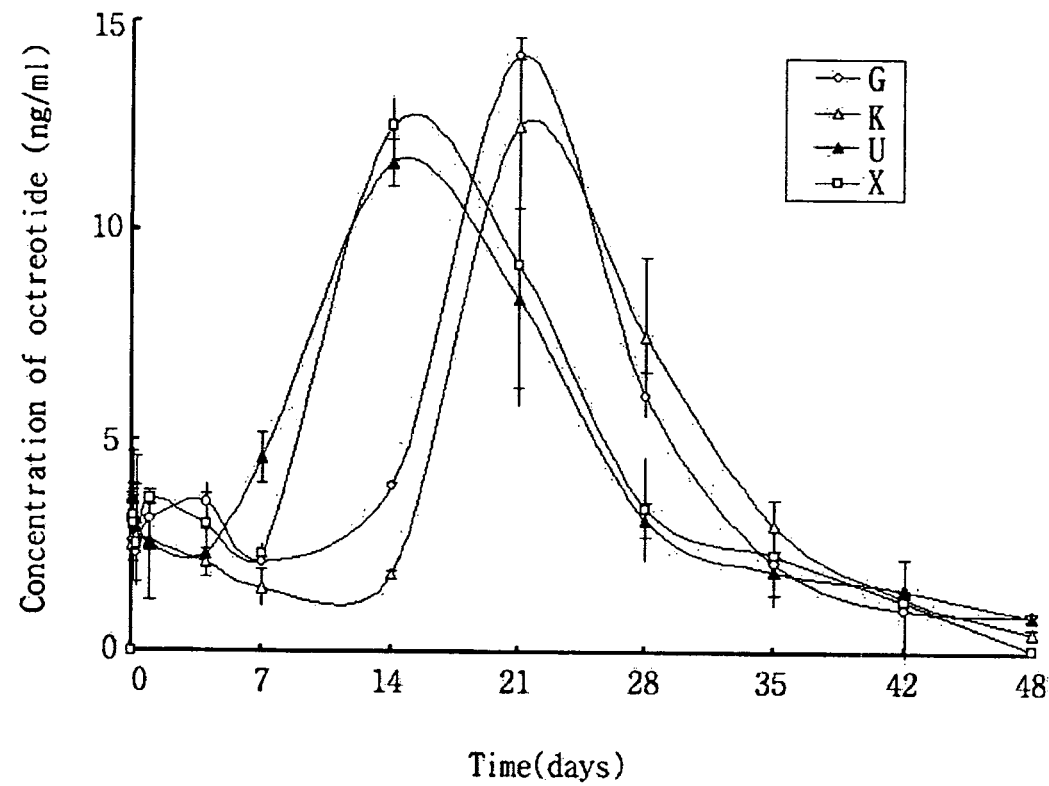
[Fig.3]



[Fig.4]



[Fig.5]



Descripción

MÉTODO DE PREPARACIÓN DE MICROCÁPSULAS DE LIBERACIÓN

SOSTENIDA QUE TIENEN BUENA PROPIEDAD QUE INHIBE EL

QUEBRAMIENTO INICIAL Y DE ESTA MANERA LAS MICROCÁPSULAS

Campo Técnico

La presente invención se relaciona con un método de preparación de microcápsulas de liberación sostenida más larga que contiene sustancias bioactivas, y más particularmente, con un método para la preparación de microcápsulas de liberación sostenida con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial de las sustancias bioactivas y las microcápsulas preparadas mediante el mismo.

Técnica Anterior

En las ultimas pocas décadas, ha habido un gran desarrollo de formulaciones de liberación sostenida más larga que incluyen polímeros sintéticos biodegradables o biocompatibles como materiales de suministro de droga y sustancias bioactivas, especialmente, péptidos y sales, de estos. Tales formulaciones tienen una pluralidad de ventajas porque ellos pueden reducir significativamente la inconveniencia de los pacientes originada por la administración frecuente de formulaciones a pacientes para mejorar el cumplimiento del paciente, mantener una concentración constante de fármacos en la sangre para reducir los efectos colaterales, y recortar los gastos médicos.

25

El Registro de Patente Coreano No. 10-0442931 describe un método de preparación de formulaciones de liberación sostenida en forma de una microcápsula, que disuelve los materiales portadores poliméricos en un disolvente orgánico adecuado que no disuelve los compuestos farmacéuticos, y agrega medio acuoso que contiene exceso de coloides protectores y derivados de fase a la solución. Pero, este método requiere procedimientos complicados en la elaboración de las formulaciones y tiene muy bajo rendimiento de producción que conduce a elevar el precio del producto.

10 La Patente Coreana Abierta No. 10-2005-0086708 describe un método para ala preparación de micro partículas de acetato de octreotida de polímero poli (lactida-co-glicólido) lineal que contiene menos de 1% de aceite de silicio o heptano.

15 El Registro de Patente Coreano No. 10-0194827 describe un método para la preparación de microcápsulas para liberación de orden cero de polipéptidos bioactivos durante más de 2 meses, que prepara una emulsión de aceite acuoso que tiene una fase acuosa interna que contiene aproximadamente 20 a 70% (p/p) del polipéptido y una fase aceitosa que contiene polímero u homopolímero con un peso molecular de 7,000 a 30,000 y una proporción de composición de ácido láctico/ácido glicólico en el rango de 80/10 a 100/0, y conforman la emulsión en las microcápsulas.

25 El Registro de Patente Coreano No. 10-0409413 describe un método para la preparación de microemulsión que comprende preparar la microemulsión mediante secado en agua, y secar con calor la emulsión a la temperatura de transición vítrea anterior (Tg) del polímero biodegradable para inhibir

26

considerablemente la liberación inicial de sustancias bioactivas y minimizar la cantidad de disolvente orgánico utilizado en el método. Para este método, se requiere, más del 50% de ácido láctico entre los ingredientes constitucionales del polímero biodegradable y un Tg de por lo menos 47°C. El método también tiene el
5 inconveniente de que las sustancias bioactivas se pueden modificar mediante el calor.

El Registro de Patente Coreano No. 10-0293882 describe sales novedosas como un método para la preparación de las sales novedosas que comprenden
10 cationes derivados de los péptidos que contienen grupos básicos y aniones derivados de poliéster que tienen un terminal carboxilo, y el uso de estos para la producción de una composición tipo formulación de liberación sostenida. Sin embargo, el uso comprende las etapas de: congelar y conformar un fármaco y un polímero en gotas; secar las gotas bajo condiciones de vacío y formar una película
15 transparente; dispersar la película en diclorometano y de nuevo secar la dispersión; comprimir y moldear el material seco; y administrar el producto moldeado por medio de una aguja de jeringa con un diámetro relativo mayor tal como una aguja calibre 16 o 18, la cual, por lo tanto, tiene el problema de hacer que los pacientes experimenten temor al dolor.

20

Descripción de la invención

Problema Técnico

25 De acuerdo con esto, la presente invención está dirigida a resolver los problemas descritos anteriormente con relación a los métodos convencionales y un objeto de la presente invención es suministrar un método para la preparación

✓

de una formulación de liberación sostenida con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial sin los problemas típicamente conocidos.

Otro objeto de la presente invención es suministrar una formulación de liberación sostenida mayor o más larga con unas excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial sin los problemas típicamente conocidos.

Solución Técnica

10 Con el fin de lograr los objetos anteriores un primer aspecto de la presente invención es suministrar un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende: agregar una emulsión que contiene las sustancias bioactivas, el polímero compatible y la polivinilpirrolidona a una solución acuosa.

15

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se suministra un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende. Agregar una emulsión que contiene las sustancias bioactivas y polímero biocompatible a una solución acuosa que contiene las sales.

20

Posteriormente, la presente invención se describirá en detalle adelante.

La presente invención suministra un método para preparar una formulación de liberación sostenida más larga con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial y el primer aspecto de la presente invención descrito anteriormente se logra mediante la adición de una emulsión que contiene

25

sustancias bioactivas, polímero biocompatible y polivinilpirrolidona a una solución acuosa.

Las sustancias bioactivas no están particularmente restringidas sino
5 preferiblemente incluyen cualquiera seleccionado de péptidos y sales de estos, por ejemplo, octreotida, lanreotida, goserelin, leuprolida, triptorelin, historelin y desmopresin, etc. y sales de estas tales como sales de adición de ácido.

El polímero biocompatible se denomina a menudo polímero biodegradable y
10 puede comprender los polímeros generalmente utilizados en la producción farmacéutica de microcápsulas. Para la presente invención, el polímero biocompatible incluye preferiblemente polilactidas, poliglicólidos y copolímeros de estos tales como poli (lactida-co-glicólido). En vista de mejorar el desempeño inhibitorio de la liberación inicial, se recomienda preferiblemente que tal polímero
15 biocompatible se combine con la glucosa. Un ejemplo ilustrativo del polímero combinado con glucosa para controlar las propiedades inhibitorias de liberación inicial se describe en el Registro de Patente Coreano No. 10-00442931, cuyos contenidos completos se incorporan aquí mediante referencia en la presente invención.

20

El polímero biocompatible utilizable en la presente invención puede incluir polímeros con un peso molecular promedio de peso de 60,000 o menos, por ejemplo:

25 poli(lactida-co-glicólido)(50:50) con un peso molecular de 13,000;
poli(lactida-co-glicólido)(50:50) con un peso molecular de 33,000;
poli(lactida-co-glicólido)(50:50) con un peso molecular de 52,000;

poli(lactida-co-glicólido)(75:25) con un peso molecular de 20,000;

poli(lactida-co-glicólido)(100:0) con un peso molecular de 16,000, y similares.

Tales polímeros se ilustran claramente por el RG502H, RG503H, RG504H, RG752H y R202H, todos los actuales están disponibles de Boehringer Ingelheim

5 GmbH. La polivinilpirrolidona utilizada en el método de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención tiene el papel de elevar la eficacia de encapsulación del fármaco y dotar las propiedades inhibitorias de liberación inicial del fármaco en la formulación. Considerando la eficacia de encapsulación del fármaco y las propiedades inhibitorias de la liberación del fármaco inicial, el
10 contenido de la polivinilpirrolidona está preferiblemente en un rango desde 0.01 a 5.0 p/p% con relación al peso total del fármaco, el polímero biocompatible de la polivinilpirrolidona.

Las sales utilizables en el método de acuerdo con el segundo aspecto de la
15 presente invención pueden mejorar la eficacia de la encapsulación de las sustancias bioactivas y las propiedades inhibitorias de la liberación inicial de las sustancias bioactivas en la formulación y preferiblemente comprende, por ejemplo, cloruro de sodio (NaCl), cloruro de potasio (KCl), cloruro de amonio (NH₄Cl), sulfato de magnesio (MgSO₄), hipoclorito de sodio (NaClO), nitrato de sodio
20 (NaNO₃) y similares. La cantidad de las sales a ser agregadas está preferiblemente en un rango desde 0.02 a 0.15M en vista de la eficacia de encapsulación y las propiedades inhibitorias de la liberación inicial de las sustancias bioactivas.

25 El método para preparar la formulación de liberación sostenida más larga con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial de las sustancias

bioactivas de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención comprende las etapas de:

(a) preparar una emulsión al mezclar una solución no acuosa 1 que contiene las sustancias bioactivas con otra solución no acuosa 2 que contiene el polímero biocompatible y la polivinilpirrolidona;

(b) agregar la emulsión preparada mediante la etapa (a) a una solución acuosa para formar microcápsulas.

10

La solución no acuosa 1 utilizada en la etapa (a) contiene un disolvente que no está particularmente limitado en tanto éste pueda disolver las sustancias bioactivas a ser utilizadas y se selecciona preferiblemente de, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, alcohol bencílico, ácido acético y ácido clorhídrico.

15

La solución no acuosa 2 utilizada en la etapa (a) contiene un disolvente que no está particularmente limitado en tanto éste pueda disolver el polímero biocompatible y la polivinilpirrolidona y se preselecciona preferiblemente de, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y acetato de etilo.

20

Mezclar y agitar vigorosamente la solución no acuosa 1 la solución no acuosa 2 durante varios minutos a varias decenas de minutos resulta en una emulsión transparente.

25

La solución acuosa utilizada en la etapa (b) para producir las microcápsulas es una fase continua a la cual se agrega la emulsión preparada, y puede contener

adicionalmente un tensoactivo deseado. Ejemplos ilustrativos del tensoactivo incluyen polivinil alcohol, Poloxamero 407, polietilenglicol 4000, Arlacel 165, glicerina y/o propilenglicol, etc. Tales tensoactivos elevan la eficacia de encapsulación de las sustancias bioactivas. La cantidad del tensoactivo agregado a la solución acuosa es preferiblemente hasta de 0.5% (p/v) con relación al volumen de la solución acuosa y, si se excede esta cantidad, puede haber una reducción de la eficacia de encapsulación del fármaco.

Las microcápsulas formuladas mediante los procedimientos anteriores pueden mejorar la eficacia de encapsulación del fármaco, esto es, las sustancias bioactivas y dotarlas de propiedades de liberación de orden cero libres de la liberación de fármaco inicial a la formulación, sin importar el peso molecular del polímero biocompatible y/o los contenidos de las lactidas.

El método para prepara la formulación de liberación sostenida más larga con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial de las sustancias bioactivas de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención comprende las etapas de:

(a') preparar una emulsión al mezclar una solución no acuosa 1 que contiene las sustancias bioactivas con otra solución no acuosa 2 que contiene el polímero biocompatible;

(b') agregar la emulsión preparada mediante la etapa (a') a una solución acuosa que contiene las sales para formar microcápsulas con propiedades de liberación sostenida más largas.

La solución no acuosa 1 utilizada en la etapa (a') se prepara utilizando un disolvente que no está particularmente limitado en tanto éste pueda disolver las sustancias bioactivas a ser utilizadas y se seleccione preferiblemente de, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, alcohol bencílico, ácido acético y ácido clorhídrico.

La solución no acuosa 2 utilizada en la etapa (a') se prepara utilizando un disolvente que no está particularmente limitado en tanto éste pueda disolver el polímero biocompatible, y se selecciona preferiblemente de, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y acetato de etilo.

Mezclar y agitar vigorosamente la solución no acuosa 1 y la solución no acuosa 2 durante varios minutos a varias decenas de minutos da como resultado una emulsión transparente.

La solución acuosa utilizada en la etapa (b') para producir microcápsulas es una fase continua a la cual se agrega la emulsión preparada, y puede además contener un tensoactivo deseado. Ejemplos ilustrativos del tensoactivo incluyen polivinil alcohol, Poloxámero 407, polietilenglicol 4000, Arlacel 165, glicerina y/o propilenglicol, etc. Tal tensoactivo eleva la eficacia de encapsulación de las sustancias bioactivas. La cantidad del tensoactivo agregado a la solución acuosa es preferiblemente hasta de 0.5% (p/v) con relación al volumen de la solución acuosa y, si excede esta cantidad, puede haber una reducción de la eficacia de encapsulación del fármaco.

Las sales agregadas a la solución acuosa en la etapa (b') pueden elevar la eficacia de encapsulación del fármaco e inhibir efectivamente la eficacia de liberación inicial del fármaco. Esto es, las microcápsulas formuladas mediante los procedimientos anteriores pueden mejorar la eficacia de encapsulación del fármaco, esto es, las sustancias bioactivas y dotar las propiedades de liberación de orden cero libres de liberación de fármaco inicial a la formulación, sin importar el peso molecular del polímero biocompatible y/o el contenido de lactidas.

Las micro capsuladas formuladas de acuerdo con un primer y segundo aspecto de la presente invención mantienen la concentración del fármaco por encima de 3ng/ml hasta 28 días después de administración a los animales, aunque ellos muestren diferentes patrones de concentración de fármaco en la sangre. de acuerdo con esto, las microcápsulas de la invención se pueden formular en formulaciones de liberación sostenida más larga que tienen un periodo de liberación de más de 1 mes.

Efectos ventajosos

De acuerdo con la presente invención se suministra un método para preparar una formulación de liberación sostenida más larga que contiene sustancias bioactivas tales como péptidos y sales de estos, y más particularmente, una formulación de liberación sostenida más larga con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial de las sustancia bioactivas.

Breve descripción de los dibujos

Los objetos anteriores, características y ventajas de la presente invención serán más evidentes para aquellos expertos en la técnica relacionada en conjunto con los dibujos que acompañan. En los dibujos:

5 la Fig. 1 muestra los resultados de un experimento para determinar las distribuciones de tamaño de partícula de las microcápsulas formuladas de acuerdo con la presente invención;

10 la Fig. 2 muestra los resultados de un experimento para determinar la morfología de las microcápsulas formuladas de acuerdo con la presente invención;

15 la Fig. 3 muestra los resultados de un experimento para determinar la eficacia de encapsulación de octreotida de las microcápsulas formuladas de acuerdo con la presente invención;

20 la Fig. 4 muestra los resultados de una prueba de liberación de largo plazo *in-vitro* de microcápsulas formuladas de acuerdo con la presente invención;

25 la Fig. 5 muestra los resultados de los perfiles farmacocinéticos *in-vivo* de las microcápsulas formuladas de acuerdo con la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con detalle de los siguiente
ejemplos preferidos con referencia a los dibujos que acompañan, sin embargo, estos pretenden ilustrar las invenciones como modalidades preferidas de la presente invención y no limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLO COMPARATIVO: Preparación de microcápsulas mediante el método de emulsificación de aceite en agua generalmente conocido.

5 0.1 5 g de acetato de octreotida (grado GMP) se disolvió en metanol con base en los contenidos listados en la Tabla 1 y Tabla 2, mientras que 1.85 g de polímero biocompatible se disolvió en cloruro de metileno. Ambas fases de disolvente orgánico se mezclaron bajo agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar una emulsión transparente (DP, fase dispersa). La emulsión fue puesta a

10 gotear lentamente a una solución soluble en agua que contiene 0.5% de polivinil alcohol (Pm=30,000 a 70,000, Sigma) a 25° C mientras se agita vigorosamente la solución por medio de un mezclador L4R (Silverson). Después de 10 minutos, las temperaturas se elevaron a 41°C y la velocidad de agitación disminuyó para evaporar el grupo funcional disolvente orgánico durante 2 horas. Posteriormente,

15 con el fin de solidificar las microcápsulas, la emulsión se enfrió durante 30 minutos aunque manteniendo la temperatura a 25°C. Las microcápsulas enfriadas sufrieron filtración de vacío utilizando un filtro de celulosa con un tamaño de poro de 5.00, seguido por lavado del filtrado con agua destilada 3 veces y secado al vacío a temperatura ambiente durante 48 horas.

20

EJEMPLO COMPARATIVO 1: Preparación de microcápsulas que contienen octreotida al utilizar polímeros biocompatibles con diferente viscosidad inherente

Tabla 1

25

Formulación	Polímero Biocompatible	Metanol (g)	Cloruro de Metileno (g)	Eficacia de encapsulación

32

				del fármaco (%)
A	RG502H ¹⁾	1.08	4.32	4.5
B	RG503H ²⁾	1.63	7.40	4.7
C	RG504H ³⁾	2.14	9.71	4.9

1) lactida: glicólido = 50:50, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.20dl/g, Resomer™

5 2) lactida: glicólido = 50:50, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.39dl/g, Resomer™

3) lactida: glicólido = 50:50, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.52dl/g, Resomer™

10

EJEMPLO COMPARATIVO 2: Preparación de formulaciones que utilizan los polímeros biocompatibles con diferentes composiciones de lactida/glicólido

Tabla 2

15

Formulación	Polímero Biocompatible	Metanol (g)	Cloruro de Metileno (g)	Eficacia de encapsulación del fármaco (%)
A	RG502H ¹⁾	1.08	4.32	4.5
D	RG752H ²⁾	1.39	5.50	4.2
E	R202H ³⁾	1.64	6.56	4.1

37

1) lactida:glícólido = 50:50, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.20dl/g,
Resomer™

5 2) lactida:glícólido = 75:25, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.20dl/g,
Resomer™

3) lactida:glícólido = 100:0, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.20dl/g,
Resomer™

10

EJEMPLO 1: Preparación de microcápsulas al mezclar polímero biocompatible
y excipiente en una fase orgánica solvente (DP)

(i) preparación de la formulación al mezclar RG502H con PVP-17PF (cuando el
15 tamaño de tanda es 2.0 g, el contenido de PVP-17PF varía desde 0.5 a 5.0%)

0.15g de acetato de octreotida se disolvió en 1.08g de metanol y polímero
biocompatible y se disolvió la polivinilpirrolidona en 4.32g de cloruro de metileno
con los contenidos listados en la siguiente Tabla 3. Ambas fases de disolvente
20 orgánico se mezclaron bajo agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar
una emulsión transparente. Los procedimientos posteriores se desarrollaron de la
misma manera a como se describió en los ejemplos comparativos anteriores.

Tabla 3

25

Formulación	RG502H ¹⁾	PVP-17PF ²⁾ (g)	Eficacia de encapsulación

38

			del fármaco (%)
F	1.84	0.01	5.1
G	1.83	0.02	5.7
H	1.80	0.05	5.3
I	1.75	0.10	4.7

1) lactida: glicólido = 50:50, disponible de Boehringer Ingelheim, i.v. = 0.20dl/g, Resomer™

5 2) BASF, Kollidon™

(ii) preparación de la formulación al mezclar RG752H con PVP-17PF (cuando el tamaño de tanda es 2.0g, el contenido de PVP-17PF varía desde 0.5 a 5.0%)

10 0.15g de acetato de octreotida se disolvieron en 1.39g de metanol y se disolvió un polímero biocompatible y polivinilpirrolidona en 5.50g de cloruro de metileno de acuerdo con los contenidos listados en la siguiente Tabla 4. Ambas fases de disolvente orgánico se mezclaron juntas bajo agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar una emulsión transparente. Los procedimientos posteriores
15 se desarrollaron de la misma manera a como se describió en los ejemplos comparativos anteriores.

Tabla 4

Formulación	RG752H(g)	PVP-17PF(g)	Eficacia de encapsulación

			del fármaco (%)
J	1.84	0.01	5.3
K	1.83	0.02	5.7
L	1.80	0.05	5.5
M	1.75	0.10	5.0

EJEMPLO 2: preparación de microcápsulas al variar la concentración de polivinil alcohol en la fase de agua (CP)

5 (i) preparación de la formulación al mezclar RG502H con PVP-17PF

0.15g de acetato de octreotida se disolvió en 1.08g de metanol mientras que 1.83g del RG502H y 0.02g de polivinilpirrolidona se disolvieron en 4.32g de cloruro de metileno. Ambas fases de disolvente orgánico se mezclaron juntas bajo
10 agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar una emulsión transparente. Los procedimientos subsecuentes fueron desarrollados de la misma manera a como se describió en los ejemplos comparativos anteriores y la concentración del polivinil alcohol en la fase acuosa se lista en la siguiente Tabla 5.

15 Tabla 5

20

5 (ii)
de la
mezclar
PVP-17PF

Formulación	Concentración de polivinil alcohol (%)	Eficacia de encapsulación del fármaco (%)
N	0.1	5.0
G	0.5	5.7
O	1.0	5.6
P	5.0	4.9

preparación
formulación al
RG752H con

10 0.15g de acetato de octreotida se disolvió en 1.39g de metanol mientras que
1.83g del RG752H y 0.02g de polivinilpirrolidona se disolvieron en 5.50g de cloruro
de metileno. Ambas fases del disolvente orgánico se mezclaron juntas bajo
agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar una emulsión transparente.
Los procedimientos subsecuentes fueron desarrollados de la misma manera a
15 como se describió en los ejemplos comparativos anteriores y la concentración del
polivinil alcohol en la fase acuosa se lista en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

20

Formulación	Concentración de polivinil alcohol (%)	Eficacia de encapsulación del fármaco (%)
Q	0.1	5.2
K	0.5	5.7
R	1.0	5.6
S	5.0	5.0

25

41

EJEMPLO 3: Preparación de microcápsulas al utilizar sales como aditivos en fase acuosa (CP)

5 (i) preparación de la formulación utilizando RG502H

0.15g de acetato de octreotida se disolvió en 1.08g de metanol mientras que 1.83g del RG502H se disolvió en 4.32g de cloruro de metileno. Ambas fases del disolvente orgánico se mezclaron juntas bajo agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar una emulsión transparente. Los procedimientos posteriores se desarrollaron de la misma manera a como se describió en los ejemplos comparativos anteriores y la concentración del cloruro de sodio en la fase acuosa se lista en la siguiente Tabla 7.

15 Tabla 7

Formulación	Cloruro de sodio (mol)	Eficacia de encapsulación del fármaco (%)
A	0	4.5
T	0.02	5.2
U	0.15	5.6
V	0.5	3.9

20

25

(ii) preparación de la formulación utilizando RG752H

42

0.15g de acetato de octreotida se disolvió en 1.08g de metanol mientras que 1.83g del RG752H se disolvió en 4.32g de cloruro de metileno. Ambas fases del disolvente orgánico se mezclaron juntas bajo agitación vigorosa durante 10 minutos para preparar una emulsión transparente. Los procedimientos posteriores se desarrollaron de la misma manera a como se describió en los ejemplos comparativos anteriores y la concentración del cloruro de sodio en la fase de solución acuosa se lista en la siguiente Tabla 8.

Tabla 8

Formulación	Cloruro de sodio (mol)	Eficacia de encapsulación del fármaco (%)
D	0	4.2
W	0.02	4.9
X	0.15	5.9
Y	0.5	4.1

EJEMPLO EXPERIMENTAL: Evaluación de las características de las microcápsulas

(i) distribución de tamaño de partícula

Aproximadamente 100mg de microcápsulas formuladas en cada uno de los ejemplos anteriores se suspendieron en 50ml de agua destilada. Mientras se agita la suspensión para evitar la precipitación de las microcápsulas, la suspensión se

sometió a la detección de patrones cambiantes utilizando una fuente láser He-Ne a 632nm y la determinación de la distribución del tamaño de partícula. De los resultados de la determinación como se muestra en la Fig.1, se identificó que la distribución de las microcápsulas finas con un diámetro de menos de 200 se redujo en la medida en que el contenido de polivinilpirrolidona se incrementó.

(ii) morfología de las microcápsulas

Con el fin de preservar la apariencia de las microcápsulas, aproximadamente 50mg de las microcápsulas se fijaron a una pieza corta de aluminio, recubierta con platino durante 15 minutos bajo vacío grado de 0.1torr y alto voltaje (10kV), montada sobre un cuerpo principal SEM, y monitoreada para morfología de las microcápsulas utilizando un programa de análisis de imagen.

De los resultados de la determinación como se muestra en la Fig. 2, se identificó que la porosidad de las microcápsulas se redujo en la medida en que el contenido de la polivinilpirrolidona se incrementó.

(iii) determinación de la eficacia de encapsulación del octreotida

20

Después de disolver completamente aproximadamente 100mg de microcápsulas en 25ml de tetrahidrofurano, 75ml de 0.1M de amortiguador de acetato (pH 4.0) se agregó a la solución para la extracción de octreotida en una fase acuosa. Después de filtrar el extracto a través de un filtro de jeringa que tiene un tamaño de 0.450, el contenido de octreotida encapsulado en las microcápsulas se midió utilizando HPLC. El HPLC utilizado adaptó el YMC C-18 ODS (4.6x150mm) como una columna, la cantidad de la muestra inyectada en la

columna fue de 200 y la longitud de onda de detección fue de 210nm. Como una fase móvil, 0.1% de TFA en agua (a) y 0.1% de TFA en acetonitrilo (b) se utilizó, respectivamente, y el gradiente de concentración de la fase móvil fue como sigue: 0 a 20 minutos; 15% a 70% (B), 20.1 a 30 minutos; 15% (B).

5

De los resultados de la determinación como se muestra en la Fig. 3, se identificó que la eficacia de encapsulación del fármaco se incrementó en la medida en la que la concentración del cloruro de sodio se incrementó., sin embargo, en el caso en que la concentración fue de 0.5M, la eficacia de la encapsulación del fármaco se redujo más.

10

(iv) prueba de liberación de largo plazo *in-vitro*

Aproximadamente 50mg de microcápsulas formuladas se colocaron en un tubo de prueba de 12ml y se rotó a 25rpm en 10ml de 0.033M de solución salina de amortiguador fosfórico (PBS, pH 7.0). Después de incubado a 37°C, el sobrenadante fue tomado del tubo de prueba a un tiempo de medición deseado, centrifugado y analizado mediante HPLC.

15

De los resultados de la medición como se muestra en la Fig. 4, se identificó que la eficacia de la liberación inicial fue muy pequeña y las propiedades de liberación de orden cero se observaron durante al menos 1 mes.

20

(v) perfil farmacocinético *in-vivo*

25

(1) material experimental

Conejo, manitol, alcohol bencílico, caborximetil celulosa de sodio, heparina, centrifuga, micropipeta, jeringa

(2) nivel de suero de octreotida

5

Para determinar el fármaco de suero, las microcápsulas fueron inyectadas i.m. a un conejo después de dispersar la micropartícula en 1.5ml del vehiculo a una dosis de 5mg/kg del fármaco. A la 1, 3, 6 y 12 horas y a la 1, 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 días, se tomaron muestras de sangre de cada conejo en cantidades de 2ml por caso, respectivamente. Las muestras de sangre tomadas se heparinizaron, seguida de centrifugación a 4°C durante 10 minutos y separación del sobrenadante de cada una de las muestras. Posteriormente, después de remover el grupo funcional de proteína del plasma, la concentración de octreotida en el suero se midió utilizando LC/MS/MS.

15

De los resultados de la medición como se muestra en la Fig. 5, se identificó que las microcápsulas formuladas de acuerdo con la presente invención pueden controlar apropiadamente la concentración de octreotida en la sangre, en caso de que el fármaco sea liberado en la sangre.

20

Aplicación Industrial

Como se describió en el detalle anterior, la presente invención suministra un método para preparar una formulación de liberación sostenida más larga que contiene sustancias bioactivas tales como péptidos y sales de estos y, más particularmente, una formulación con excelentes propiedades inhibitorias de liberación inicial.

25

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a los dibujos que la acompañan, se entenderá por aquellos expertos en la técnica que varias modificaciones y variaciones se pueden hacer a ésta sin apartarse del alcance de

5 la presente invención como se definió en las reivindicaciones finales.

Reivindicaciones

- [1] Un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:

5

agregar una emulsión que contiene sustancias bioactivas, polímero biocompatible y polivinilpirrolidona a una solución acuosa

- [2] Un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:

10

mezclar una solución no acuosa 1 que contiene sustancias bioactivas y otra solución no acuosa 2 que contiene un polímero biocompatible y polivinilpirrolidona para preparar una emulsión; y

15

agregar la emulsión a una solución acuosa.

- [3] El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero biocompatible es polilactida-co-glicólido o poli(lactida-co-glicólido) glucosa.

20

- [4] El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero biocompatible tiene un peso molecular de aproximadamente 60,000 o menos.

25

- [5] El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde la solución acuosa incluye sales.

[6] El método de acuerdo a la reivindicación 2, en donde la solución no acuosa 1 contiene metanol como disolvente.

5 [7] El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la solución no acuosa 2 contiene cloruro de metileno como un disolvente.

[8] El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde las sustancias bioactivas comprenden octreotida o sales de estos.

10

[9] Un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:

Agregar una emulsión que contiene sustancias bioactivas y polímero biocompatible a una solución acuosa que contiene sales.

15

[10] Un método para reparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:

Mezclar una solución no acuosa 1 que contiene sustancias bioactivas y otra solución no acuosa 2 que contiene polímero biocompatible para preparar una emulsión;

20

Agregar la emulsión a una solución acuosa que contiene sales.

25

[11] El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el polímero biocompatible es polilactida-co-glicólido o poli(lactida-co-glicólido) glucosa.

5 [12] El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el polímero biocompatible tiene un peso molecular de aproximadamente 60,000 o menos.

10 [13] El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde las sales de cloruro de sodio.

[14] El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la solución no acuosa 1 contiene metanol como disolvente.

15 [15] El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la solución no acuosa 2 contiene cloruro de metileno como disolvente.

20 [16] El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde las sustancias bioactivas comprenden octreotida o sales de estas.

MÉTODO DE PREPARACIÓN DE MICROCÁPSULAS DE LIBERACIÓN
SOSTENIDA QUE TIENE BUENA PROPIEDAD QUE INHIBE EL
QUEBRAMIENTO INICIAL Y DE ESTA MANERA LAS MICROCÁPSULAS

5

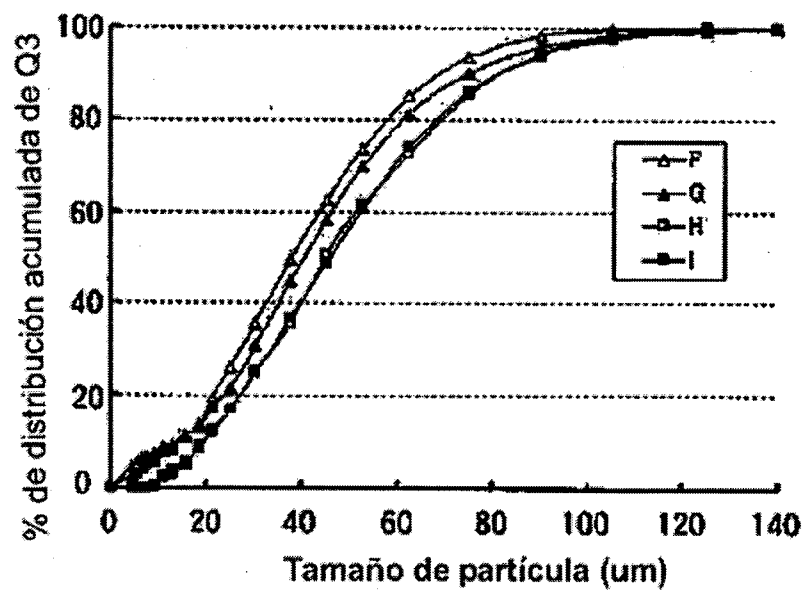
Resumen

Se describe un método para preparar una formulación de liberación sostenida más larga que contiene sustancias bioactivas. Más particularmente, la presente invención suministra un método para preparar microcápsulas de duración sostenida más larga que comprende: agregar una emulsión que incluye sustancias bioactivas, polímero biocompatible y polivinilpirrolidona a una solución acuosa

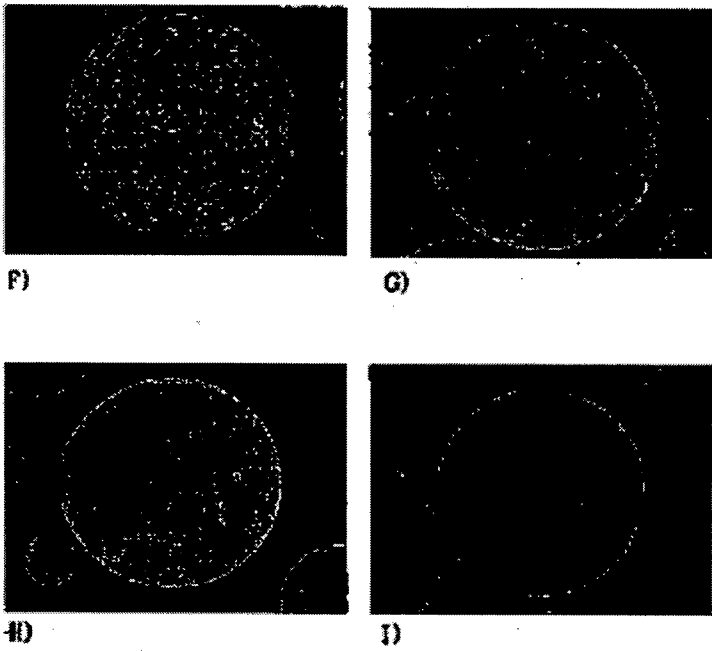
50

1/3

[Fig.1]



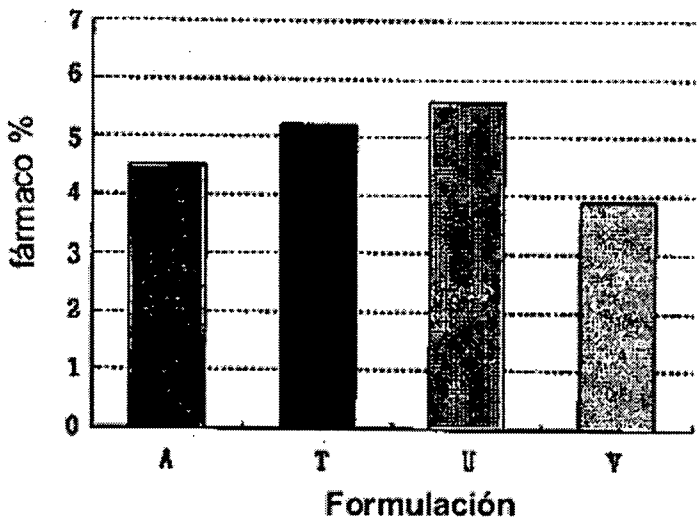
[Fig.2]



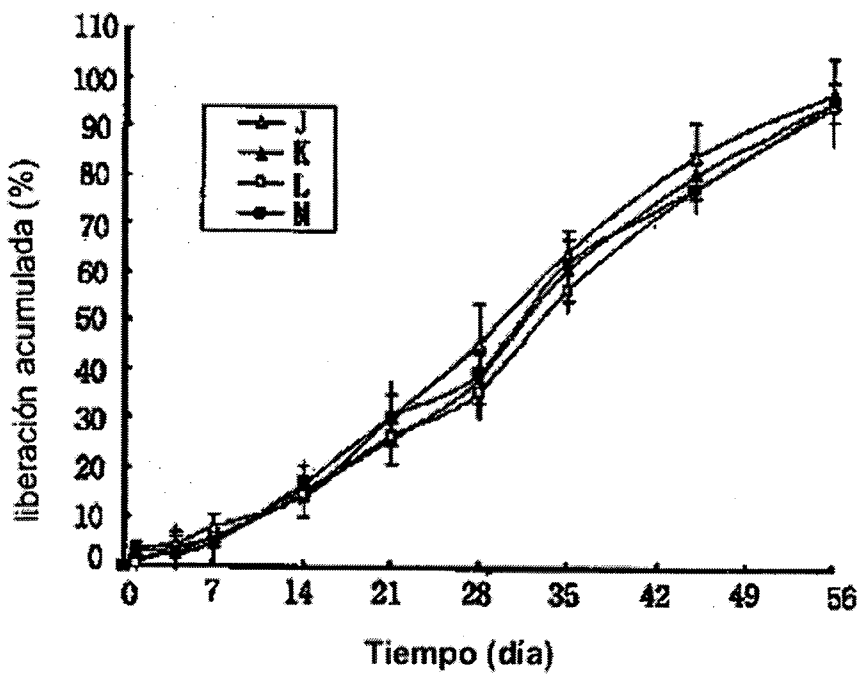
51

2/3

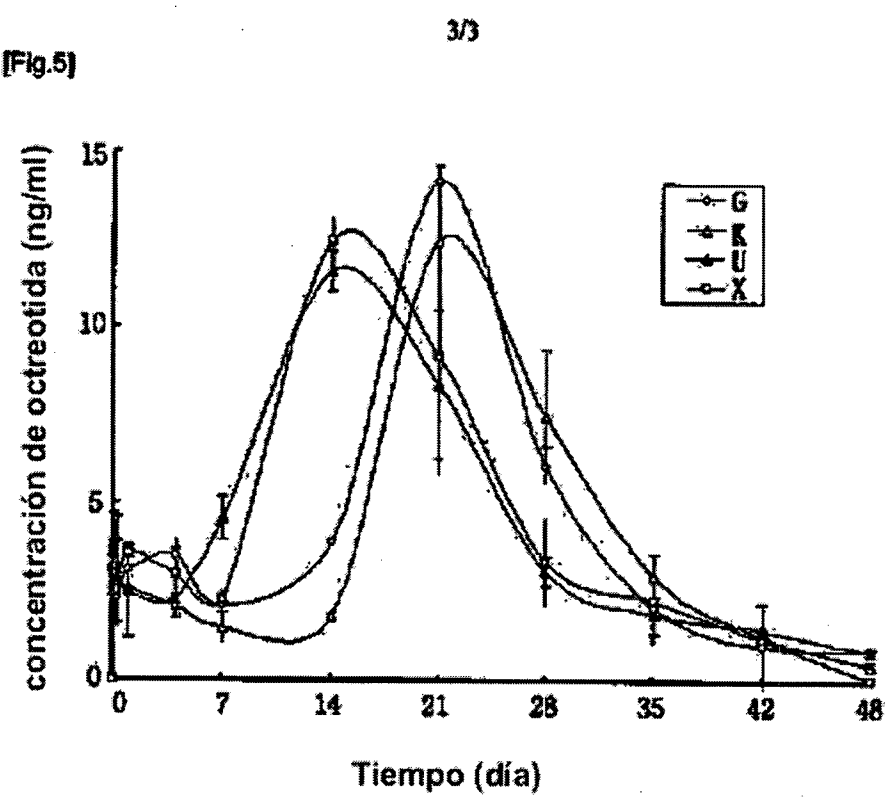
[Fig.3]



[Fig.4]



52



53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2007/005892

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>B01J 13/02(2006.01)i</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 8 B01J 13/02 A61K31/56 A61K9/14 A61K9/16 A61K47/34 A61K47/38 A61K47/32 A61K9/52 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean Utility Models and Applications for Utility Models since 1975 Japanese Utility Models and Applications for Utility Models since 1975 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKIPASS(KIPO internal), WPI, USPAT, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP05004924A 1993/01/14 (SENJUPHARMACEUTCOLTD) see abstract, claim 1	1-16
A	US06534094B2 2003/03/18 (Eriochem S.A.) see claim 1	1-16
A	US06117455A 2000/09/12 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) see claim 1-42	1-16
A	JP10203966A 1998/08/04 (TAKEDACHEMINDLTD) see the whole documents	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 FEBRUARY 2008 (26.02.2008)		Date of mailing of the international search report 26 FEBRUARY 2008 (26.02.2008)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer SHIN, JU CHEOL Telephone No. 82-42-481-5564 

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2007/005892

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP05004924A	14.01.1993	JP03227075	08.10.1991
		JP05004918	14.01.1993
		JP05004924	14.01.1993
		JP3227075A2	08.10.1991
		JP3934684B2	20.06.2007
US06534094B2	18.03.2003	JP5004924A2	14.01.1993
		AT280573E	15.11.2004
		DE60106666C0	02.12.2004
		DE60106666T2	24.03.2005
		EP1151748A1	07.11.2001
		EP1151748B1	27.10.2004
		US20020031553A1	14.03.2002
		US2002031553AA	14.03.2002
		US6534094BB	18.03.2003
		EP00709085A1	01.05.1996
US06117455A	12.09.2000	EP00709085B1	31.01.2001
		JP8151321A2	11.06.1996
		JP9315975A2	09.12.1997
		US5876756A	02.03.1999
		US6117455A	12.09.2000
JP10203966A	04.08.1998	JP10203966A2	04.08.1998
		JP10203966	04.08.1998

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/KR2007/005892

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HWANG, E-Nam
6F., KOITA Bldg. 20-17
Yangjae-Dong, Seocho-Ku
Seoul 137-888
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year)

14 April 2009 (14.04.2009)

Applicant's or agent's file reference

PCT711

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/KR2007/005892

International filing date (day/month/year)

21 November 2007 (21.11.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PARK, Seon-Soon
1-404, Samsung Apt.
Sinbong-dong, Heungdeok-gu
Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, 361-796
Republic of Korea

State of Nationality

KR

State of Residence

KR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 1 is deleted.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gaspais Stephane

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: B01J 013/002	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) DONGKOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 10-2006-0117929	(32) Fecha 27/11/2006	(33) País KR
		(72) Inventor(es) NAK-HYUN LIM Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	27/06/2009	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05/06/2008	
Fecha de presentación de la solicitud:	21/11/2007	N° publicación: WO 2008/066279 A1	
No. de solicitud PCT/KR2007/005892			
(54) Titulo: MÉTODO DE PREPARACIÓN DE MICROCÁPSULAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE TIENEN BUENA PROPIEDAD QUE INHIBE EL QUEBRAMIENTO INICIAL Y DE ESTA MANERA LAS MICROCÁPSULAS			

Reivindicación(es):

1. Un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:
agregar una emulsión que contiene sustancias bioactivas, polímero biocompatible y polivinilpirrolidona a una solución acuosa

2. Un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:
mezclar una solución no acuosa 1 que contiene sustancias bioactivas y otra solución no acuosa 2 que contiene un polímero biocompatible y polivinilpirrolidona para preparar una emulsión; y
agregar la emulsión a una solución acuosa.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero biocompatible es polilactida-co-glicólido o poli(lactida-co-glicólido) glucosa.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el polímero biocompatible tiene un peso molecular de aproximadamente 60,000 o menos.

5. El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde la solución acuosa incluye sales.

6. El método de acuerdo a la reivindicación 2, en donde la solución no acuosa 1 contiene metanol como disolvente.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la solución no acuosa 2 contiene cloruro de metileno como un disolvente.

8. El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde las sustancias bioactivas comprenden octreotida o sales de estos.

9. Un método para preparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:
Agregar una emulsión que contiene sustancias bioactivas y polímero biocompatible a una solución acuosa que contiene sales.

10. Un método para reparar microcápsulas de liberación sostenida más larga que comprende:
Mezclar una solución no acuosa 1 que contiene sustancias bioactivas y otra solución no acuosa 2 que contiene polímero biocompatible para preparar una emulsión;
Agregar la emulsión a una solución acuosa que contiene sales.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el polímero biocompatible es polilactida-co-glicólido o poli(lactida-co-glicólido) glucosa.

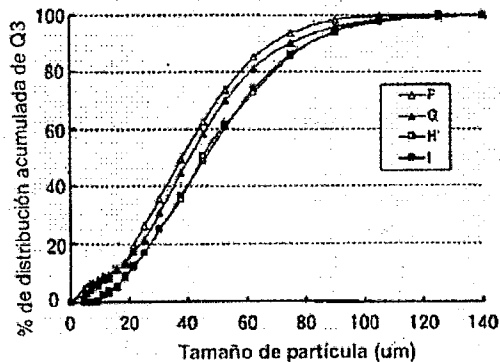
12. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el polímero biocompatible tiene un peso molecular de aproximadamente 60,000 o menos.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde las sales de cloruro de sodio.

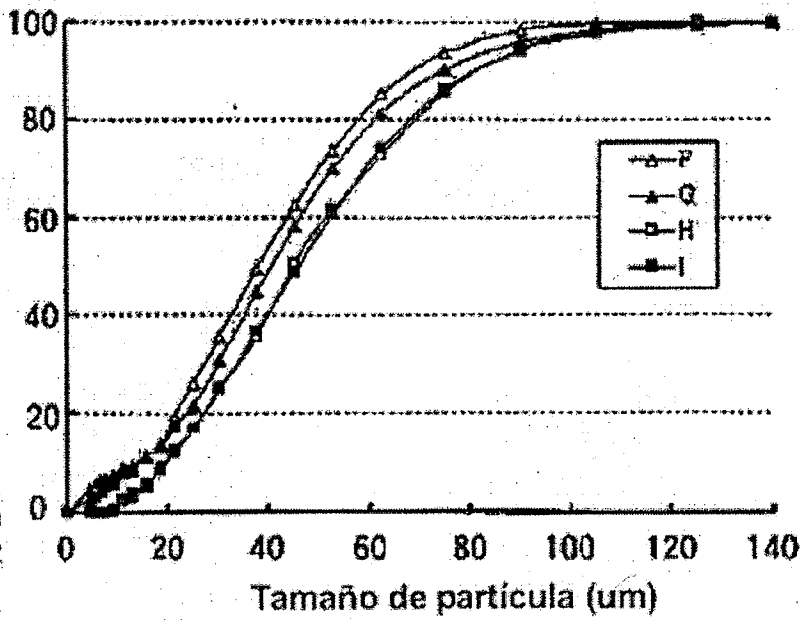
14. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la solución no acuosa 1 contiene metanol como disolvente.

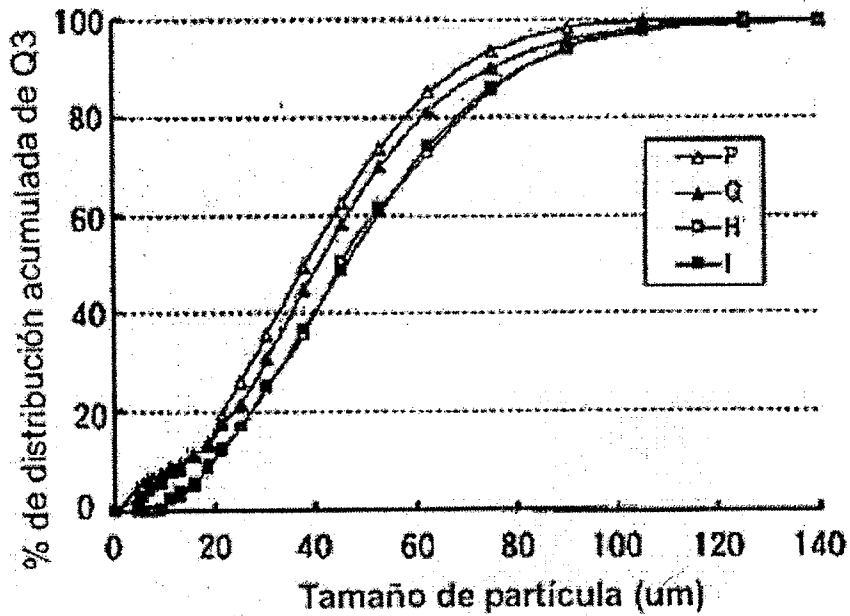
15. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la solución no acuosa 2 contiene cloruro de metileno como disolvente.

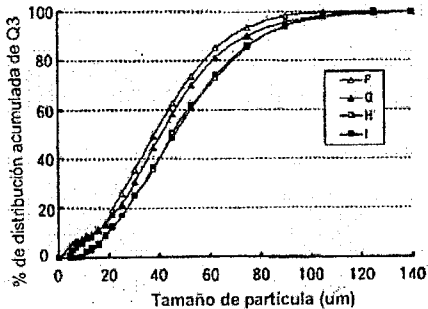
16. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde las sustancias bioactivas comprenden octreotida o sales de estas.



% de distribución acumulada de Q3







SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,476
FECHA : MAYO 11 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054432- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:49:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575470	11/05/2009	28,650,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17023-841-001-4

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 31,614
FECHA : ABRIL 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054432- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:49:25 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105575422	27/04/2009	55,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 17023-891-001-4.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054432- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:49:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	9 54432
	Solicitud internacional	PCT/KR2007/005892
	Fecha inicio fase nacional	27/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 7215

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

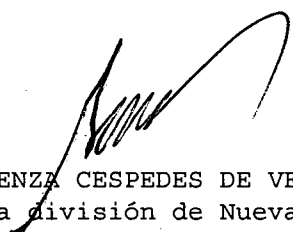
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 54432



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 03 JUL. 2009