

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 460**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05758111 .8**

96 Fecha de presentación: **30.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1765295**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Composición de liberación sostenida, procedimiento para su producción y uso de la misma**

30 Prioridad:
02.07.2004 JP 2004196831
14.09.2004 JP 2004267537
08.10.2004 JP 2004296635
31.01.2005 JP 2005023261

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:
FUTO, TOMOMICHI;
MUKAI, KEI y
ARAI, JIICHI

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 460 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de liberación sostenida, procedimiento para su producción y uso de la misma.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición de liberación sostenida que comprende una sustancia fisiológicamente activa y un proceso para producirla y su uso.

Técnica anterior

10 Para preparar microcápsulas con una propiedad esférica mejorada, hubo mucha bibliografía concerniente a la relación entre un método de preparación de una emulsión secundaria, es decir, una emulsión W/O/W y propiedad esférica en la técnica de fabricación de microcápsulas usando un método de secado en agua. Sin embargo, no se mostró el efecto de la temperatura de una fase oleosa o una fase acuosa usada en la preparación de una emulsión primaria, es decir, una emulsión W/O o la temperatura de la emulsión primaria sobre la propiedad esférica.

15 Las microcápsulas que tienen una baja propiedad esférica son muy difíciles de administrar debido a su propia forma no uniforme, que es un gran problema en el cuidado médico. Específicamente, en el caso en que se produzca una suspensión para inyección usando estas microcápsulas con baja propiedad esférica, la propiedad de penetración de la aguja de la suspensión resultante es pequeña y da como resultado una baja aspiración de la suspensión en una jeringa para inyección al preparar la inyección, y similares. En el caso en que la cantidad total de la suspensión para inyección no se pueda aspirar en una jeringa para inyección, la cantidad prescrita de un fármaco no se puede administrar y, como resultado, la eficacia esperada del fármaco no se puede obtener.

20 Más aún, en el caso en que la suspensión fracase al pasar a través de una aguja cuando se inyecta, la aguja se obstruye en el estado de atascarse en el cuerpo del paciente, lo cual se vuelve un problema extremadamente grande en el cuidado médico. Más aún, si una aguja que tiene un diámetro más grande se usa a los fines de evitar la obstrucción de una aguja, se aumenta el dolor del paciente.

25 A fin de evitar este problema, se sugiere un método para producir microcápsulas que comprende la eliminación de microcápsulas que tienen formas no deseadas cuando se pasan las microcápsulas a través de un tamiz que tiene cierto tamaño y, sin embargo, tiene una desventaja de menor rendimiento.

30 El documento JP-A 60-100516 revela una microcápsula de liberación sostenida de un fármaco soluble en agua que está producida por un método de secado en agua y que comprende una partícula que contiene el fármaco soluble en agua disperso en una matriz que tiene un diámetro promedio de 2 a 200 μm que consiste en un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico cuyo peso molecular medio en peso es de aproximadamente 5.000 a 200.000 y en donde el ácido láctico está presente en aproximadamente del 100 al 50% en peso y el ácido glicólico está presente en aproximadamente el 0 al 50% en peso.

El documento JP-A 62-201816 revela un método de producción de una microcápsula de liberación sostenida, que se caracteriza porque la viscosidad de una emulsión W/O se ajusta de aproximadamente 150 a 10.000 cp cuando se prepara una emulsión W/O/W.

35 El documento JP-A 62-54760 revela un copolímero o polímero de éster de ácido polioxicarboxílico biodegradable, en el cual el contenido de ácido oxicarboxílico soluble en agua es inferior a 0,01 mol/100 g cuando se calcula sobre la base de asumir que es ácido monobásico y el peso molecular medio en peso es de aproximadamente 2.000 a 50.000 y una microcápsula de liberación sostenida para inyección que comprende el polímero.

40 El documento JP-A 61-28521 revela un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que consiste en aproximadamente el 50 al 95% en peso de ácido láctico y aproximadamente el 50 al 5% en peso de ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso es de aproximadamente 5.000 a 30.000, no está contenido un catalizador y la dispersidad (cuando se mide por medio de un método de cromatografía por permeación en gel) es de aproximadamente 1,5 a 2 y un producto farmacéutico que contiene el copolímero como una base.

45 El documento JP-A 06-192068 revela un método de producción de microcápsulas de liberación sostenida caracterizado porque las microcápsulas se calientan a la temperatura de transición vítrea de un polímero o superior, a cuya temperatura las partículas de microcápsulas no se unen entre sí.

50 El documento JP-A 04-218528 revela un método de purificación de poliéster alifático biodegradable que comprende la disolución de poliéster alifático biodegradable que contiene un polímero de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 1.000 o menos en un disolvente orgánico, adición de agua a la solución para precipitar una sustancia de alto peso molecular y luego eliminación de los polímeros de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de 1.000 o menos y revela que 50 a 150 partes en volumen de agua se añaden a 100 partes en volumen de un disolvente orgánico.

El documento WO 03/002091 revela una composición de liberación sostenida que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio en peso al peso molecular medio en número de

aproximadamente 1,90 o menos o una de sus sales y una sustancia fisiológicamente activa y una microesfera que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000 o una de sus sales y un derivado de LH-RH o una de sus sales y que no contiene gelatina.

- 5 En AAPS Pharmsci 1999, 1 (3) artículo 7 y European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 263-270, se revelan una microesfera que contiene acetato de leuprorelina y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (50:50) que tiene un peso molecular medio en peso de 8,6 kDa.

Descripción de la invención

10 La presente invención proporciona un proceso para producir una composición de liberación sostenida que tiene una mejor propiedad esférica y/o propiedad de penetración de la aguja, que contiene un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa y no contiene una sustancia que retiene el fármaco como gelatina y que puede mantener una tasa de liberación estable durante un período de aproximadamente un mes al suprimir su liberación excesiva inicial.

15 Los presentes inventores, en las circunstancias antes descritas, estudiaron diligentemente métodos de producción de una microcápsula de liberación sostenida que tiene una gran propiedad esférica y/o propiedad de penetración de la aguja. Como resultado, hallaron el intervalo de temperaturas preferido de una fase oleosa usado para la preparación de una emulsión primaria, es decir, una emulsión W/O y el intervalo de temperaturas preferible de la emulsión primaria y, además, hallaron que una microcápsula que tiene una gran propiedad esférica y/o propiedad de penetración de la aguja, que contiene un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa y que puede mantener una tasa de liberación estable durante un período de aproximadamente un mes al suprimir su liberación excesiva inicial se puede producir usando los intervalos de temperaturas preferibles. A continuación, los presentes inventores también estudiaron sobre la base de estos hallazgos y, como resultado, completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona:

25 [1] una composición de liberación sostenida que comprende (i) una sustancia fisiológicamente activa y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco;

30 [2] la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, que está producida por mezcla de (i) una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada a aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C; enfriamiento de la emulsión W/O a aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersión de la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W; y luego sometimiento de la emulsión W/O/W a secado en agua;

[3] la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH;

40 [4] la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido representado por la fórmula:

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

[en donde Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal1 o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂]

o una de sus sales;

45 [5] la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido representado por la fórmula:

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

o uno de sus acetatos;

[6] la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la sustancia fisiológicamente activa está presente en aproximadamente el 5% (p/p) a aproximadamente el 24% (p/p);

50 [7] la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, que es una microcápsula de liberación sostenida;

- [8] un proceso para producir la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, que comprende mezclar (i) una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada a aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C; enfriar la emulsión W/O a aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersar la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W; y luego someter la emulsión W/O/W a secado en agua;
- 5 [9] una composición farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior;
- [10] un agente para usar en la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo, que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [3] anterior;
- 15 [11] un agente para usar en la prevención de la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con el punto [3] anterior;
- [12] el uso de una composición de liberación sostenida que comprende (i) un derivado de LH-RH y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo;
- 20 [13] el uso de una composición de liberación sostenida que comprende (i) un derivado de LH-RH y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición del ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco para la fabricación de un medicamento para prevenir la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico;
- 25 [14] el uso de acuerdo con los puntos [12] o [13] anteriores, en donde la composición de liberación sostenida se produce mezclando (i) una solución que contiene un derivado de LH-RH y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada a aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C; enfriando la emulsión W/O a aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersando la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W; y luego sometiendo la emulsión W/O/W a secado en agua;
- 30 [15] el uso de acuerdo con los puntos [12] o [13] anteriores, en donde el derivado de LN-RH es un péptido representado por la fórmula:
- 40 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
- [en donde Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂]
- o una de sus sales;
- [16] el uso de acuerdo con los puntos [12] o [13] anteriores, en donde el derivado de LH-RH es un péptido representado por la fórmula:
- 45 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
- o uno de sus acetatos;
- [17] el uso de acuerdo con los puntos [12] o [13] anteriores, en donde el derivado de LH-RH está presente en aproximadamente el 5% (p/p) a aproximadamente el 24% (p/p);
- 50 [18] el uso de acuerdo con los puntos [12] o [13] anteriores, en donde la composición de liberación sostenida es una microcápsula de liberación sostenida;

El peso molecular medio en peso (Mw) antes mencionado y peso molecular medio en número (Mn) se pueden medir, por ejemplo, por medio del método de GPC (1) descrito más abajo en el Ejemplo de referencia 1.

El peso molecular medio en peso (Mw) es, con preferencia, de aproximadamente 11.500 a aproximadamente 14.000 (con mayor preferencia, de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000) tal como se mide por medio del método de GPC (1) descrito en el Ejemplo de referencia 1 y, con preferencia, de aproximadamente 12.000 a aproximadamente 14.500 tal como se mide por medio del método de GPC (2) descrito en el Ejemplo de referencia 1.

- 5 Las abreviaturas de aminoácido y grupo protector y las otras abreviaturas usadas en la presente se basan en abreviaturas de acuerdo con la IUPAC-IUB (Commission on Biochemical Nomenclature) o abreviaturas convencionales en la técnica. Si los aminoácidos pueden tener los isómeros ópticos, están representados en la configuración L, a menos que se especifique otra cosa.

Por otra parte, las abreviaturas usadas en la presente representan los siguientes significados:

- 10 DSer(tBu): residuo de O-terc-butil-D-serina

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

DHis(ImBzl): residuo de Nim-bencil-D-histidina

NacD2Nal: residuo de N-acetil-D-3-(2-naftil)alanilo

D4ClPhe: D-3-(4-clorofenil)alanilo

- 15 D3Pal: D-3-(3-piridil)alanilo

NmeTyr: N-metiltirosilo

DLis(Nisp): D-(epsilon-N-nicotinoil)lisilo

Lys (Nisp): (epsilon-N-isopropil)lisilo

DbArg(Et2) : D-(N,N'-dietil)homoarginilo

- 20 La composición de liberación sostenida de la presente invención es una composición de liberación sostenida que comprende (i) una sustancia fisiológicamente activa y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco.

25

Modo de llevar a cabo la invención

Una sustancia fisiológicamente activa usada en la presente invención incluye, pero sin limitación, un péptido fisiológicamente activo, un antibiótico, un agente antitumoral, un antipirético, un analgésico, un fármaco antiinflamatorio, un antitusivo y un fármaco expectorante, un sedante, un miorelajante, un fármaco antiepiléptico, un fármaco antiulceroso, un antidepresivo, un fármaco antialérgico, un cardiotónico, un fármaco antiarrítmico, un vasodilatador, un hipotensivo y un fármaco diurético, un fármaco terapéutico para diabetes mellitus, un fármaco antihiperlipidémico, un anticoagulante, un fármaco hemostático, un fármaco antituberculósico, un fármaco hormonal, un antagonista narcótico, un supresor de la resorción ósea, un agente acelerante de la formación ósea, un inhibidor de la angiogénesis, y similares.

30

- 35 El péptido fisiológicamente activo antes descrito está compuesto preferentemente por dos o más aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 80.000, con preferencia, de aproximadamente 200 a aproximadamente 40.000. El péptido fisiológicamente activo es, con preferencia, un agonista de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o un antagonista de LHRH.

Un agonista de LHRH incluye, por ejemplo, un péptido representado por la fórmula:

- 40 (Pyr)Glu-R¹-Trp-Ser-R²-R³-R⁴-Arg-Pro-R⁵ (I)

[en donde R¹ representa His, Tyr, Trp o p-NH₂-Phe; R² representa Tyr o Phe; R³ representa Gly o un residuo de aminoácido de tipo D que puede estar sustituido; R⁴ representa Leu, Ile o Nle; y R⁵ representa Gly-NH-R⁶ (en donde R⁶ representa hidrógeno o alquilo que tiene o no tiene hidroxilo) o NH-R⁷ (en donde R⁷ representa hidrógeno, alquilo que tiene o no tiene amino o hidroxilo o ureído (-NH-CO-NH₂))] o una de sus sales.

45

En la fórmula anterior (I), el residuo de aminoácido de tipo D representado por R³ incluye, por ejemplo, α-D-aminoácido que contiene hasta 9 átomos de carbono (por ejemplo, D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Net, Ala, Trp, α-Aibu, y similares), y otros. Un sustituyente para R³ incluye, por ejemplo, terc-butilo, terc-butoxi, terc-butoxicarbonilo, metilo, dimetilo, trimetilo, 2-naftilo, indol-3-ilo, 2-metilindolilo, bencil-imidazol-2-ilo, y similares.

En la fórmula (I), el alquilo representado por R⁶ o R⁷ es, con preferencia, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ y los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

5 Una sal de un péptido representado por la fórmula (I) [de ahora en más en la presente, se puede abreviar como péptido (I)] incluye, por ejemplo, sales de ácido (por ejemplo, carbonate, bicarbonato, acetato, trifluoroacetato, propionato, succinato, y similares) y compuestos de complejo metálico (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de zinc, y similares).

Como el péptido representado por la fórmula (I) o una de sus sales, se prefiere un péptido representado por la fórmula:

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

[en donde Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o: DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂]

10 o una de sus sales y, además, se prefiere un péptido representado por la fórmula:

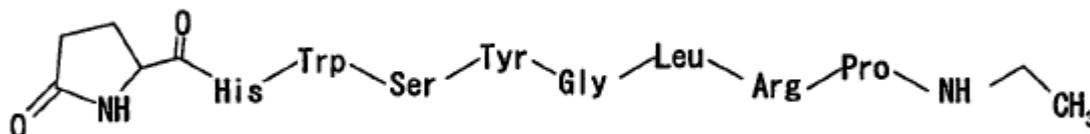
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ o uno de sus acetatos.

El péptido (I) o su sal se puede producir, por ejemplo, por medio de un método descrito en los documentos US N.º 3.853.837, USP N.º 4.008.209, USP N.º 3.972.859, patente británica N.º 1.423.083, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States de America, Vol. 78, pp. 6509-6612 (1981) o similares o un método similar.

15 El péptido (I) es preferentemente uno de los péptidos representados por las siguientes fórmulas (a)-(j) o similares, o una de sus sales.

(a) Leuprorelina [un péptido representado por la fórmula (I), en donde R¹ = His, R² = Tyr, R³ = D-Leu, R⁴ = Leu, R⁵ = NHCH₂-CH₃];

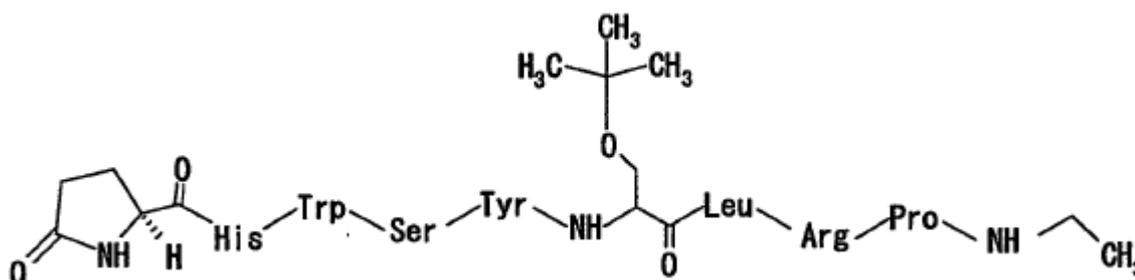
(b) Gonadrelina



20

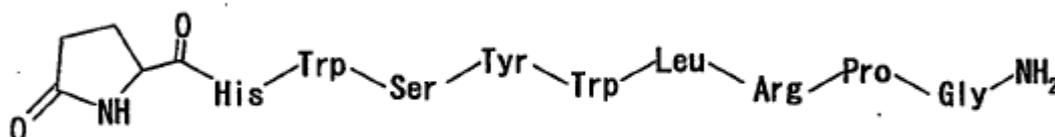
[Patente alemana N.º 2213737];

(c) Buserelina



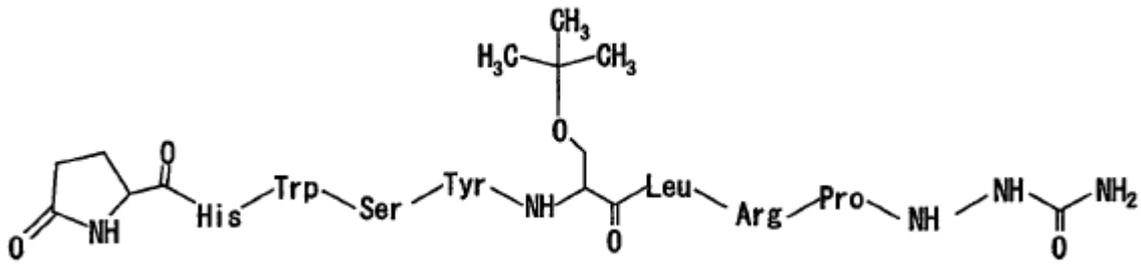
[USP N.º 4.024.248, patente alemana N.º 2.438.352, JP-A 5141359];

25 (d) Triptorelina



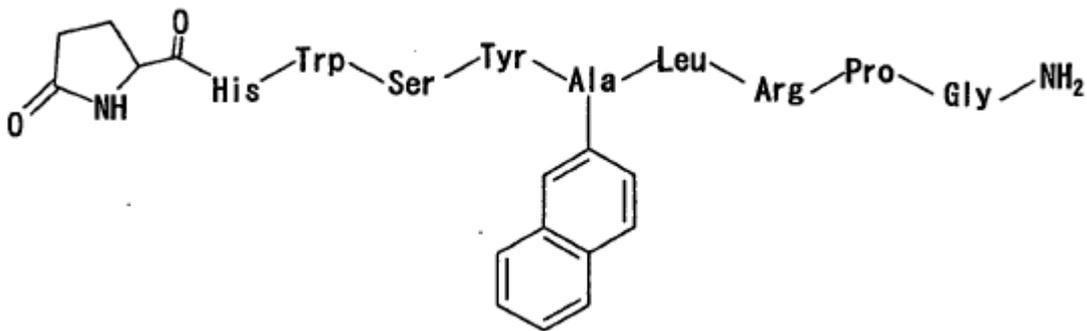
[USP N.º 4.010.125, JP-A 52-31073];

(e) Goserelina



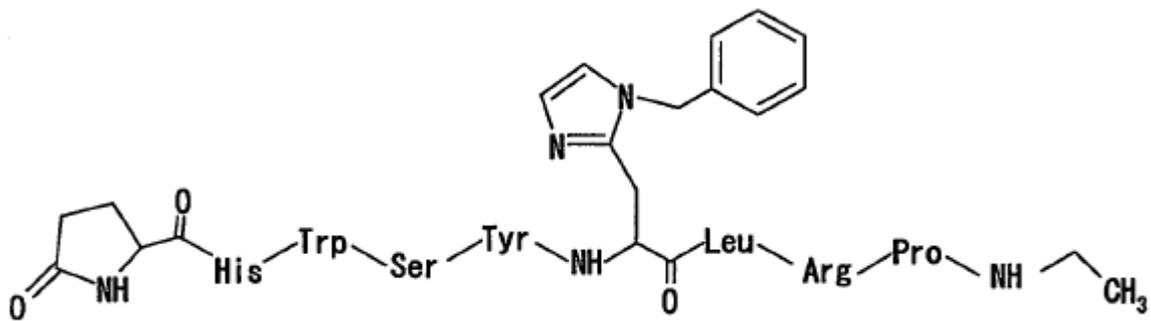
[USP N.º 4.100.274, JP-A 52136172];

(f) Nafarelina

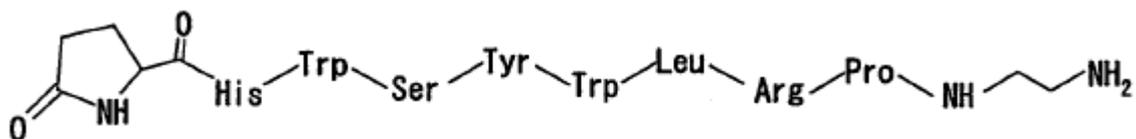


5 [USP N.º 4.234.571, JP-A 55-164663, JP-A 63-264498, JP-A 64-25794];

(g) Histrelina

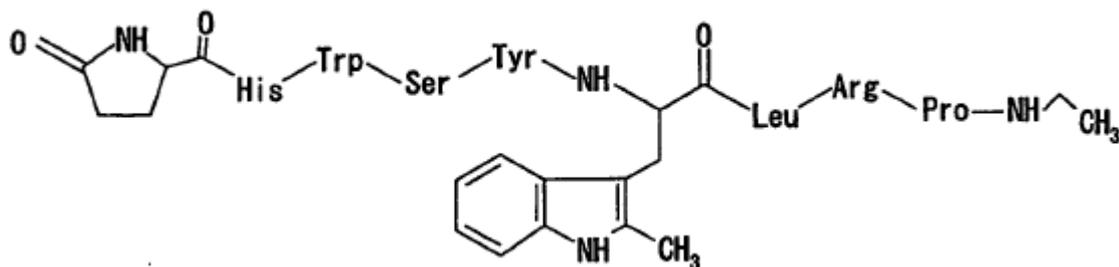


(h) Desloreline



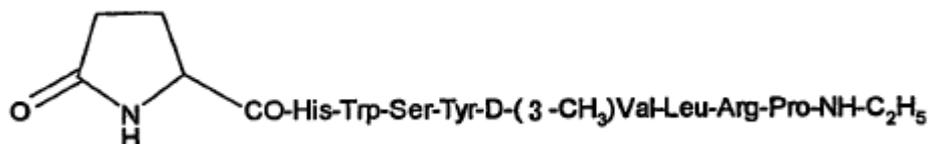
10 [USP N.º 4.569.967, USP N.º 4.248.439];

(i) Meterelina



[WO 9118016];

(j) Lecirelina

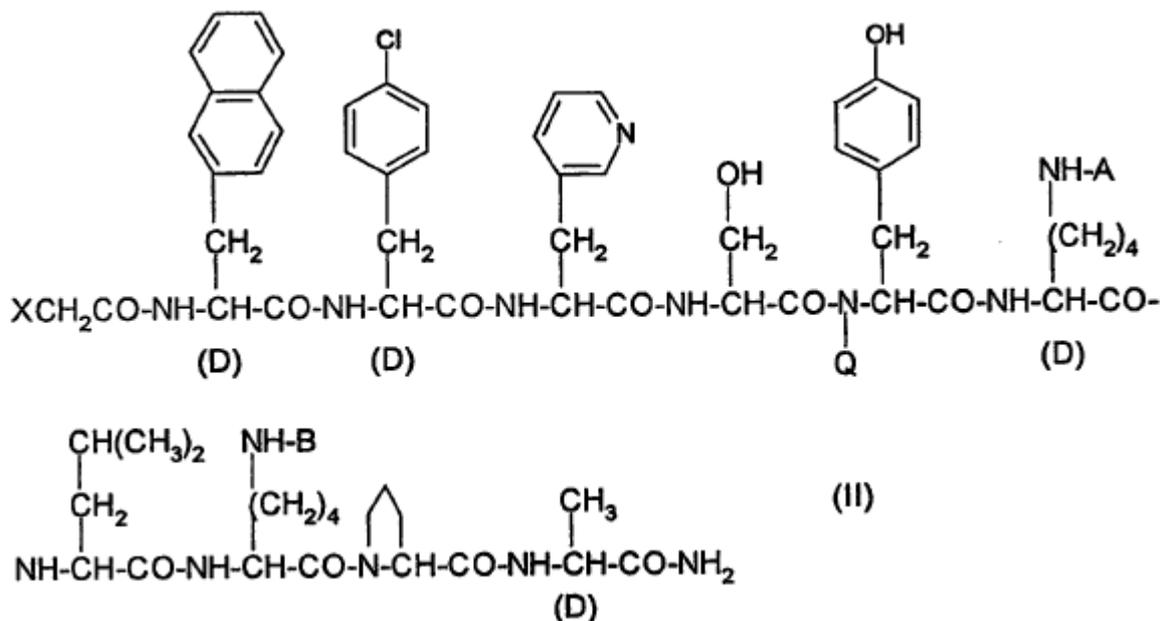


5 [Patente belga N.º 897455, JP-A 59-59654].

En las fórmulas anteriores (c)-(j), el aminoácido correspondiente a R³ en la fórmula (I) es la forma D.

El péptido (I) o su sal es, con mayor preferencia, leuprorelina o acetato de leuprorelina. En la presente, el acetato de leuprorelina es sal acetato de leuprorelina.

10 Un antagonista de LHRH incluye, por ejemplo, aquellos revelados en los documentos USP N.º 4.086.219, USP N.º 4.124.577, USP N.º 4.253.997 y USP N.º 4.317.815 y un péptido representado por la fórmula:



en donde, X representa hidrógeno o tetrahydrofurilcarboxamida, Q representa hidrógeno o metilo, A representa nicotinoilo o N,N'-dietilamidino y B representa isopropilo o N,N'-dietilamidino [de ahora en más en la presente, se puede abreviar como péptido (II)] o su sal.

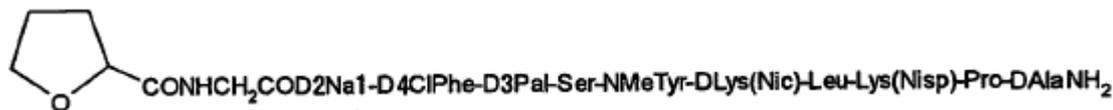
15 En la fórmula (II), X es preferentemente tetrahydrofurilcarboxamida, con mayor preferencia (2S)-tetrahydrofurilcarboxamida. Más aún, A es preferentemente nicotinoilo. B es preferentemente isopropilo.

En el caso en que el péptido (II) tenga una o varias especies de átomos de carbono asimétricos, existen dos o más tipos de isómeros ópticos. El péptido (II) se puede usar como tales isómeros ópticos o como mezcla de estos isómeros ópticos.

Una sal del péptido (II) también se puede ser preferentemente una sal farmacológicamente aceptable. Esta sal incluye sales con ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, sulfato, nitrato, y similares), sales con ácido orgánico (por ejemplo, carbonato, bicarbonato, succinato, acetato, propionato, trifluoroacetato, y similares), y otros. Una sal del péptido (II) es, con mayor preferencia, una sal con ácido orgánico (por ejemplo, carbonato, bicarbonato, succinato, acetato, propionato, trifluoroacetato, y similares). Una sal del péptido (II) es, con mayor preferencia aún, una sal con ácido acético. Estas sales pueden ser mono- a trisales.

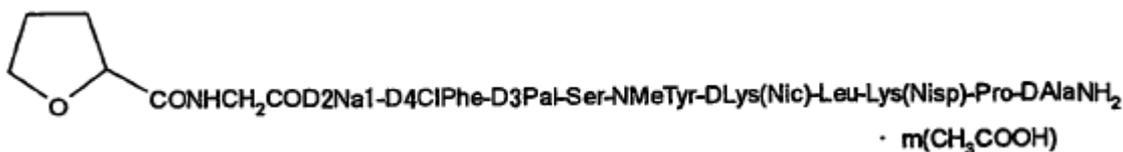
El péptido (II) o su sal está representado con preferencia por una de las siguientes fórmulas (1)-(4):

(1)



(de ahora en más en la presente, el isómero S de dicho péptido se abrevia como compuesto A);

(2)



[en donde m representa un número real de 1 a 3];

(3) NcD2Na1-D4CIPhe-D3Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et₂)-Leu-hArg(Et₂)Pro-DAlaNH₂;

(4) NcD2Na1-D4CIPhe-D3Pal-Ser-Tyr-DhArg(Et₂)-Leu-hArg(Et₂)Pro-DAlaNH₂ · n (CH₃COOH)

[en donde n representa un número real de 1 a 3].

Las fórmulas (2) y (4) anteriores representan una sal o un solvato.

El péptido (II) o su sal está representado, con mayor preferencia, por las fórmulas (1) o (2) anteriores y, en particular, se prefiere el isómero S. De ahora en más en la presente, el isómero S de un péptido representado por la fórmula (I) anterior se abrevia como compuesto A1.

El péptido (II) o su sal se puede producir por medio de un método conocido per se, por ejemplo, un método descrito en el JP-A 3101695 (EP-A 413209), Journal of Medicinal Chemistry, vol. 35, pp. 3942 (1992) o similares o un método similar.

Un péptido fisiológicamente activo usado apropiadamente en la presente invención incluye además, por ejemplo, insulina, somatostatina, derivados de somatostatina (Sandostatina, ver los documentos USP N.º 4.087.390, USP N.º 4.093.574, USP N.º 4.100.117 y USP N.º 4.253.998), hormona del crecimiento, prolactina, hormona adenocorticotrópica (ACTH), derivados de ACTH (ebiratide, y similares), hormona estimulante de melanocitos (MSH), hormona liberadora de la tiotropina [representada por la fórmula estructural: (Pyr)Glu-His-ProNH₂ y, de ahora en más en la presente, se puede abreviar como TRH], sus sales y sus derivados (ver los documentos JP-A 50-121273 y JP-A 52-116465), hormona estimulante de tiroides (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante de folículos (FSH), vasopresina, derivados de vasopresina (Desmopresina, ver Japanese Society of Endocrinology Vol. 54, N.º 5, pp. 676-691 (1978)), oxitocina, carcitonina, hormona paratiroidea (PTH), glucagón, gastrina, secretina, pancreozimina, colecistoquinina, angiotensina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana (HCG), encefalina, derivados de encefalina [ver USP N.º 4.277.394 y publicación de solicitud de patente europea N.º 31567], endorfina, quitorfina, interferones (por ejemplo, tipo α, tipo β, tipo γ, y similares), interleuquinas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, y similares), tuftsina, timopoyetina, timosina, timostimulina, factor tímico humoral (THF), factor tímico sérico (FTS) y sus derivados (ver USP N.º 4.229.438), y los otros factores químicos ["Igaku no Ayumi" (Proceedings of Medicine), Vol. 125, N.º 10, pp. 835-843 (1983)], factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulante de colonias (CSF, GCSF, GMCSF, MCSF, y similares), motilina, dinorfina, bombesina, neurotensina, ceruleína, bradiquinina, uroquinasa, asparaginasa, calicreína, sustancia P, factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF-I, IGF-II), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento celular (EGF, TGF-α, TGF-β, PDGF, FGF ácido, FGF básico, y similares), proteína morfogenética ósea (EMP), factor neurotrófico (NT-3, NT-4, CNTF, GDNF, BDNF, y similares), factor de coagulación sanguínea VIII y IX, cloruro de lisozima, polimixina B, colistina, gramicidina, bacitracina y eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), péptidos que tienen actividad antagonista endotelial (ver la publicación de patente europea N.º 436189, publicación de patente europea N.º 457195, publicación de patente europea N.º 496452, JP-A 3-94692, JP-A 3-130299), y similares.

- Un antibiótico incluye, por ejemplo, gentamicina, dibecacina, canedomicina, lividomicina, tobramicina, amicacina, fradiomicina, sisomicina, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, rolitetraciclina, clorhidrato de doxiciclina, ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalotina, cefaloridina, cefotiam, cefsulodina, cefmenoxima, cefmetazol, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactama, tienamicina, sulfazecina, aztreonama, y similares.
- 5 Un agente antitumoral incluye, por ejemplo, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, daunorrubicina, adriamicina, neocarzinostatina, citosina arabinósido, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, crestina, picibanilo, lentinano, levamisol, bestatina, azimexona, glicirrizina, poli I:C, poli A:U, poli ICLC, y similares.
- 10 Un agente antipirético, analgésico o antiinflamatorio incluye, por ejemplo, ácido salicílico, sulpirina, ácido flufenámico, diclofenac, indometacina, morfina, clorhidrato de petidina, tartrato de levorfanol, oximorfona, y similares.
- Un fármaco antitusivo y expectorante incluye, por ejemplo, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de metilefedrina, clorhidrato de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, clorhidrato de alocramida, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de picoperidamina, cloperastina, clorhidrato de protoquilol, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, y similares.
- 15 Un sedante incluye, por ejemplo, clorpromadina, proclorperazina, trifluoperazina, sulfato de atropina, bromuro de metilscopolamina, y similares.
- Un miorelajante incluye, por ejemplo, metansulfonato de pridinol, cloruro de tubocurarina, bromuro de pancuronio, y similares.
- Un antiepiléptico incluye, por ejemplo, fenitoína, etosuximida, acetazolamida sódica, clordiazepóxido, y similares.
- 20 Un fármaco antiulceroso incluye, por ejemplo, metoclopramida, clorhidrato de histidina, y similares.
- Un antidepresivo incluye imipramina, clomipramina, noxiptilina, sulfato de fenelzina, y similares.
- Un fármaco antialérgico incluye, por ejemplo, clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de tripeleennamina, clorhidrato de metdilazina, clorhidrato de clemizol, clorhidrato de difenilpiralina, clorhidrato de metoxifenamina, y similares.
- 25 Un cardiotónico incluye, por ejemplo, trans-pioxocanfor, teofilol, aminofilina, clorhidrato de etilefrina, y similares.
- Un fármaco antiarrítmico incluye, por ejemplo, propranol, alprenolol, bufetolol, oxiprenolol, y similares.
- Un vasodilatador incluye, por ejemplo, clorhidrato de oxifedrina, diltiazem, clorhidrato de tolazolina, hexobendina, sulfato de bametano, y similares.
- 30 Un fármaco hipotensivo y diurético incluye, por ejemplo, bromuro de hexametonio, pentolinio, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de ecarazina, clonidina y similares.
- Un fármaco terapéutico de mellitus diabetes incluye, por ejemplo, glimidina de sodio, glipizida, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de buformina, metformina, y similares.
- Un fármaco antihiperlipidémico incluye, por ejemplo, pravastatina sódica, simvastatina, clinofibrato, clofibrato, simfibrato, bezafibrato, y similares.
- 35 Un anticoagulante incluye, por ejemplo, heparina sódica, y similares.
- Un fármaco hemostático incluye, por ejemplo, tromboplastina, trombina, hidrógeno-sulfito de menadiona sódica, acetomenaftona, ácido ε-aminocaproico, ácido tranexámico, sulfato de carbazocromo y sodio, metansulfonato de adrenocromo monoaminoguanidina, y similares.
- Un fármaco antituberculoso incluye, por ejemplo, isoniazida, etambutol, ácido para-aminosalicílico, y similares.
- 40 Una preparación hormonal incluye, por ejemplo, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, sulfato de dexametasona sódica, fosfato de betametasona sódica, fosfato de hexestrol, acetato de hexestrol, metimazol, y similares.
- Un antagonista narcótico incluye, por ejemplo, tartrato de levalorfanol, clorhidrato de nalorfina, clorhidrato de naloxona, y similares.
- Un supresor de la resorción ósea incluye, por ejemplo, ipriflavona, alendronato, risedronato, y similares.
- 45 Un agente acelerador de la formación ósea incluye, por ejemplo, (2R,4S)-(-)-N-[4-(dietoxifosforilmetil)fenil]-1,2,4,5-tetrahidra-4-metil-7,8-metilendioxi-5-oxo-3-benzotiepin-2-carboxamida, ácido 2-(3-piridil)-etan-1,1-difosfónico, laroxifeno, y similares, además de los polipéptidos tales como BMP, PTH, TGF-43 e IGF-1.

Un inhibidor de la angiogénesis incluye, por ejemplo, esteroide antiangiogénico [ver Science, Vol. 221, pp. 719 (1983)], fumagilina (ver la publicación de patente europea 325199), derivados de fumagilol (ver la publicación de patente europea N.º 357061, publicación de patente europea N.º 359036, publicación de patente europea N.º 386667 y publicación de patente europea N.º 415294), batimastat, y similares.

5 La sustancia fisiológicamente activa se puede usar como tal o en forma de una sal farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, en el caso en que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo básico como amino, se puede usar en forma de una sal con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o similares) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido carbónico, ácido succínico, o similares). En el caso en que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo ácido como carboxi, se puede usar en forma de una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino tales como sodio, potasio o similares) o una base orgánica (por ejemplo, una amina orgánica como trietilamina, o similares, un aminoácido básico como arginina, o similares).

10 Un polímero biodegradable usado en la presente invención es un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es mayor que 1,9 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales.

15 Una sal del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico incluye, por ejemplo, una sal con una base inorgánica (por ejemplo, un metal alcalino tales como sodio o potasio, un metal alcalinotérreo tales como calcio o magnesio, o similares), una sal con una base orgánica (por ejemplo, una amina orgánica tal como trietilamina, un aminoácido básico tal como arginina, o similares), una sal con un metal de transición (por ejemplo, zinc, hierro, cobre, o similares), una sal compleja, y similares.

La relación (Mw / Mn) del peso molecular medio en peso (Mw) del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico al peso molecular medio en número (Mn) del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 2,3 a 3,1.

20 La relación de la composición (% en moles) del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es, con preferencia, de 99/1 a 60/40, con mayor preferencia, de 90/10 a 60/40 y, con mayor preferencia aún, de 80/20 a 60/40, con preferencia particular, de 80/20 a 70/30 y, con máxima preferencia, de 75/25.

El peso molecular medio en peso del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico antes descrito es, de forma usual, de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, con preferencia, de aproximadamente 9.000 a aproximadamente 11.500 y con mayor preferencia, de aproximadamente 9.500 a 11.000.

30 Un peso molecular medio en peso y un peso molecular medio en número, tal como se usan en la presente, se refieren a los pesos moleculares (peso molecular medio en peso y peso molecular medio en número) que se mide por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando distintos tipos de poliestirenos con ciertos pesos moleculares medios en peso como sustancias estándar, seguido de calibración con poliestireno. La dispersidad tal como se usa en la presente se refiere a la dispersidad calculada a partir de los pesos moleculares obtenidos tal como se describió con anterioridad. Una columna y una fase móvil usada en la medición se pueden seleccionar de forma apropiada. De modo alternativo, se disuelve un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico en diclorometano, se añade agua y se divide. La capa de diclorometano se titula con una solución etanólica de hidróxido de potasio usando un aparato de titulación automático y se calcula la cantidad de ácido carboxílico terminal, pudiendo calcular así el peso molecular medio en número. De ahora en más en la presente, esto se expresa como un peso molecular medio en número por medio de cuantificación del grupo terminal. Un peso molecular medio en número por medio de cuantificación del grupo terminal es un valor absoluto, mientras que un peso molecular medio en número por medio de medición con GPC es el valor relativo que varía según las condiciones de ensayo y análisis (por ejemplo, el tipo de una fase móvil, el tipo de una columna, una sustancia estándar, selección del ancho de brecha, selección de una línea de base, y similares). En consecuencia, es difícil digitalizar un peso molecular medio en número de forma unívoca. Sin embargo, por ejemplo, en el caso de un polímero con un grupo carboxilo libre en el terminal que se sintetiza de ácido láctico y ácido glicólico por un método de policondensación con deshidratación sin un catalizador, el peso molecular medio en número por medio de medición de GPC y el peso molecular medio en número por medio de cuantificación del grupo terminal son aproximadamente el mismo valor. En cuanto al peso molecular medio en número de este copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, "aproximadamente el mismo" significa que el peso molecular medio en número por medio de cuantificación del grupo terminal está en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5 veces, con preferencia de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2 veces el peso molecular medio en número por medio de medición de GPC.

Aquí, el método de GPC (1) descrito en el Ejemplo de referencia 1 es un método de GPC que comprende el uso de 8 productos estándar de poliestireno cuyos pesos moleculares medios en peso (Mw) evaluados por un método de GPC son de 98.900, 37.200, 17.100, 9.490, 5.870, 2.500, 1.051 y 495, respectivamente.

55 El método de GPC (2) descrito en el Ejemplo de referencia 1 es un método de GPC que comprende el uso de un total de 8 productos estándar de poliestireno que consiste en 6 productos estándar de poliestireno cuyos pesos moleculares medios en peso (Mw) evaluados por un método de dispersión de la luz son de 96.400, 37.900, 18.100, 10.200, 5.970 y 2.630, respectivamente y 2 productos estándar de poliestireno cuyos pesos moleculares medios en peso (Mw) medidos por un método de GPC que son de 1.051 y 495, respectivamente.

El peso molecular medio en peso y el peso molecular medio en número del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico antes descrito o una de sus sales usados en la presente invención se pueden medir, por ejemplo, por medio del método de GPC (1) descrito en el Ejemplo de referencia 1.

Más específicamente, se usan con preferencia los siguientes copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico, y similares.

5 (1) Copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw de aproximadamente 10.300, Mn = aproximadamente 4.000, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC del Ejemplo de referencia 1)).

(2) Copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = aproximadamente 10.400, Mn = aproximadamente 4.100, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1)).

10 La tasa de degradación y/o eliminación de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico varía mucho según la composición o el peso molecular del polímero. En general, cuanto más bajo sea el porcentaje de ácido glicólico en el polímero, más se demora la degradación / eliminación. En consecuencia, un período de liberación de un fármaco se puede extender reduciendo el porcentaje de ácido glicólico en el polímero o aumentando el peso molecular del polímero. Por el contrario, un período de liberación se puede acortar aumentando el porcentaje de ácido glicólico o reduciendo el peso molecular. A fin de producir una preparación de liberación sostenida de tipo período prolongado (por ejemplo, 1-12 meses, con preferencia, 1-6 meses), es preferible usar un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico con una relación de composición y un peso molecular medio en peso en el intervalo antes mencionado. Cuando se selecciona un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que se degrada más rápidamente que un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico con una relación de composición y un peso molecular medio en peso en el intervalo antes mencionado, es difícil suprimir el reventamiento inicial de la preparación de liberación sostenida resultante. Por el contrario, cuando se selecciona un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que se degrada más lentamente que un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico con una relación de composición y un peso molecular medio en peso en el intervalo antes mencionado, la preparación resultante tiende a tener un período durante el cual una cantidad efectiva de un fármaco no se libera después de la administración.

25 Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico se puede producir, por ejemplo, por policondensación con deshidratación no catalítica a partir de ácido láctico y ácido glicólico (documento JP-A 61-28521) o polimerización con apertura de anillo usando un catalizador a partir de formas cíclicas tales como lactido y glicólido (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995).

30 A pesar de que un polímero sintetizado por polimerización con apertura de anillo es un polímero que no tiene un grupo carboxilo, este polímero se puede someter a tratamiento químico para cambiar el grupo terminal en carboxilo libre, que también se puede usar (J. Controlled Release, Vol. 41, pp. 249-257, 1996).

35 El copolímero de ácido láctico-ácido glicólico antes descrito que tiene carboxilo libre en el terminal se puede producir fácilmente por medio de un método conocido (por ejemplo, método de policondensación con deshidratación no catalítica, ver el documento JP-A 6128521). Además, un polímero que tiene carboxilo libre en cualquier posición que no está limitado al terminal se puede producir por medio de un método conocido (por ejemplo, ver el documento WO 94/15587).

El copolímero de ácido láctico-ácido glicólico cuyo terminal se cambia al carboxilo libre por tratamiento químico después de la polimerización con apertura de anillo puede ser asequible en comercios, por ejemplo, de Boehringer Ingelheim KG.

40 Por otra parte, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico producido por polimerización con apertura de anillo se hidroliza en presencia de un ácido o una base de acuerdo con un método conocido. Además, la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de agua.

45 Aquí, el ácido incluye ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido succínico. La base incluye hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio. En el caso en que la hidrólisis se lleve a cabo en presencia de una base, la liberación de una sustancia fisiológicamente activa de la microcápsula de liberación sostenida es afectada por la cantidad restante de la base. En consecuencia, es preferible que la hidrólisis se lleve a cabo en presencia de un ácido.

50 La hidrólisis se lleva a cabo usualmente en un disolvente que no tiene efectos adversos sobre la reacción. Este disolvente incluye alcoholes tales como metanol, etanol y propanol, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico y éter diisopropílico, agua y un disolvente mixto de ellos. De modo alternativo, se puede usar una cantidad excesiva del ácido o la base antes descritos como un disolvente.

Una temperatura después de la hidrólisis es, por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 °C.

Como el tiempo necesario para la hidrólisis varía según el peso molecular medio en peso de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico producido por polimerización con apertura de anillo, el tipo de un ácido o una base, el tipo de un disolvente, temperatura, y similares, se puede determinar apropiadamente recolectando una porción de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico durante la hidrólisis y luego midiendo el peso molecular medio en peso del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico recolectado. El tiempo necesario para la hidrólisis no está limitado en particular, pero es, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 días, con preferencia, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 5 días.

A partir de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico producido por polimerización con apertura de anillo, se puede producir sólo una microcápsula de liberación sostenida que induce un gran reventamiento inicial. Sin embargo, a partir de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico hidrolizado, es decir, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico usado en la presente invención, se puede producir una microcápsula de liberación sostenida que induce un pequeño reventamiento inicial.

Con preferencia, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico hidrolizado luego se somete a una etapa de purificación. La etapa de purificación se lleva a cabo disolviendo el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico hidrolizado en un disolvente orgánico, vertiendo la solución obtenida en agua o una solución mixta de agua y un disolvente orgánico soluble en agua y luego separando un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico separado.

El disolvente orgánico incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, cloroetano, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, y similares), cetonas (por ejemplo, acetona, y similares), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter etílico, éter isopropílico, y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), y similares. La cantidad del disolvente orgánico usado es, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 veces (p/v) la cantidad del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico hidrolizado usado.

El disolvente orgánico soluble en agua incluye, por ejemplo, acetona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, y similares. La cantidad de agua o una solución mixta de agua y el disolvente orgánico soluble en agua para usar no está limitada en particular, pero usualmente es una cantidad ampliamente en exceso respecto de la cantidad de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico hidrolizado usado.

La temperatura en la etapa de purificación es usualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 90 °C, con preferencia, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 °C. Los compuestos solubles en agua de bajo peso molecular (por ejemplo, compuestos que tienen un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.000 o menos) se pueden eliminar llevando a cabo la etapa de purificación antes descrita. Cuando el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico obtenido por medio de esta etapa de purificación se usa para producir una microcápsula de liberación sostenida, la tasa de incorporación (tasa de atrapamiento) de una sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula de liberación sostenida resultante se puede mejorar y, más aún, la preparación de liberación sostenida resultante puede inducir un reventamiento inicial reducido.

Por otra parte, un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que no contiene sustancialmente un catalizador nocivo usado en la polimerización con apertura de anillo (por ejemplo, un compuesto de zinc como óxido de zinc o un compuesto de estaño como un octanoato de estaño) se puede producir sometiendo un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico producido por polimerización con apertura de anillo a hidrólisis y la etapa de purificación.

Una sustancia que retiene el fármaco es una sustancia caracterizada porque es soluble en agua, difícilmente soluble en un disolvente orgánico si una fase oleosa se vuelve un semisólido que ya es altamente viscoso en el estado de estar disuelta en agua o la viscosidad está marcadamente incrementada por algunos factores extrínsecos tales como temperatura, un ion metálico (por ejemplo, Cu^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , y similares), ácido orgánico (por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido tánico, y similares) o su sal, un agente de condensación químico (por ejemplo, glutaraldehído, acetaldehído, y similares) para convertir un semisólido o matriz sólida.

Los ejemplos de una sustancia que retiene el fármaco son gomas naturales y sintéticas y compuestos de alto peso molecular.

Las gomas naturales incluyen goma acacia, goma arábica, musgo de Irlanda, goma karaga, goma tragacanto, goma guayaca, goma xantán y goma de algarroba. Los compuestos naturales de alto peso molecular incluyen proteína tales como caseína, gelatina, colágeno, albúmina (por ejemplo, albúmina sérica humana), globulina y fibrina y carbohidrato tales como celulosa, dextrina, pectina, almidón, agar y mannan. Pueden ser como están o pueden ser gomas sintéticas químicamente modificadas de forma parcial, por ejemplo, las gomas naturales antes mencionadas que fueron esterificados o eterificados (por ejemplo, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, succinato de gelatina, y similares) o hidrolizados (por ejemplo, alginato de sodio, pectinato de sodio, y similares) o sus sales.

Los compuestos sintéticos de alto peso molecular incluyen, por ejemplo, compuestos de polivinilo (por ejemplo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polivinilmetiléter, poliviniléter, y similares), ácido policarboxílico (por ejemplo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, Carbopol (Goodrich, Co., Ltd.), y similares), compuestos de polietileno (por ejemplo, polietilenglicol, y similares), polisacárido (por ejemplo, polisacarosa, poliglucosa, polilactosa, y similares) y sus sales.

Además, estas sustancias que pueden proceder en condensación y reticulación por factores extrínsecos antes mencionados para dar como resultado compuestos de alto peso molecular también están incluidas.

Entre estos compuestos, *inter alia*, gelatina, albúmina, pectina o agar, en particular, la gelatina es apropiada para una sustancia que retiene el fármaco.

- 5 La composición de liberación sostenida de la presente invención puede estar en cualquier forma incluyendo una microesfera de liberación sostenida (se incluye una microcápsula de liberación sostenida) y una micropartícula de liberación sostenida y está preferentemente en la forma de una microcápsula de liberación sostenida.

10 Una microesfera de liberación sostenida se refiere a una micropartícula esférica inyectable capaz de ser dispersada en una solución. La confirmación de la forma se puede llevar a cabo, por ejemplo, por observación con un microscopio electrónico de barrido.

15 La microcápsula de liberación sostenida puede contener partículas finas (es decir, microesferas) que contiene una sustancia fisiológicamente activa y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una de sus sales. Los ejemplos específicos de la partícula fina incluyen una microcápsula que contiene un núcleo de una sustancia fisiológicamente activa en una partícula, una microcápsula polinuclear que contiene una pluralidad de núcleos de una sustancia fisiológicamente activa en una partícula y una micropartícula en donde se disuelve o dispersa una sustancia molecular fisiológicamente activa como una solución sólida en un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico crudo o una de sus sales.

20 El contenido de una sustancia fisiológicamente activa en la composición de liberación sostenida de la presente invención varía según el tipo de la sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacológico deseado, durante del efecto, y similares y por ejemplo, es de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 50% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30% (p/p), con mayor preferencia, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 24% (p/p).

De ahora en más en la presente, se describirá en detalle un proceso para producir una microcápsula de liberación sostenida que es un ejemplo representativo de la composición de liberación sostenida de la presente invención.

25 La microcápsula de liberación sostenida de la presente invención se produce mezclando (i) una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una de sus sales (de ahora en más en la presente, abreviado como el polímero biodegradable), en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40, para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C (emulsificación primaria); enfriando la emulsión W/O a aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersando la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W (emulsificación secundaria); y luego sometiendo la emulsión W/O/W a secado en agua.

35 La emulsión W/O que comprende una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco como una fase acuosa interna y una solución ajustada de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene el polímero biodegradable como una fase oleosa se puede producir de la siguiente manera.

40 En primer lugar, se disuelve una sustancia fisiológicamente activa en agua (con preferencia, agua destilada para inyección) a una concentración de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 90% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 80% (p/p), con mayor preferencia, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 70% (p/p), con preferencia particular, de aproximadamente el 50% para formar una fase acuosa interna.

45 A la fase acuosa interna se puede añadir un agente de ajuste del pH tales como ácido carbónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, arginina, lisina o una de sus sales, a los fines de mantener la estabilidad y la solubilidad de la sustancia fisiológicamente activa. Además, se puede añadir un agente estabilizante para la sustancia fisiológicamente activa, tales como albúmina, gelatina, trehalosa, ácido cítrico, etilendiamintetraacetato de sodio, dextrina, ciclodextrina (α , β , γ) y uno de sus derivados (por ejemplo, maltosil β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutil éter, o similares), hidrógeno-sulfito de sodio, un compuesto de poliol como un polietilenglicol, un tensioactivo como un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano [por ejemplo, Tween 80, Tween 60 (Kao Corporation, Japón)] o un derivado de aceite de ricino de polioxietileno [por ejemplo, HCO-60, HCO-70 (Nikko Chemicals Co., Ltd., Japón)], éster de ácido parahidroxibenzoico (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, o similares), alcohol bencílico, clorobutanol, timerosal, o similares.

55 La fase acuosa interna así obtenida se mezcla con una solución ajustada de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene el polímero biodegradable (fase oleosa). La mezcla se somete a una etapa de emulsificación para preparar una emulsión W/O.

- La solución que contiene el polímero biodegradable (fase oleosa) para usar es una solución del polímero biodegradable en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser un disolvente que tiene un punto de ebullición de aproximadamente 120 °C o menos, es hidrofóbico y puede disolver el polímero biodegradable e incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano (cloruro de metileno), cloroformo, cloroetano, dicloroetano, 5 tricloroetano, tetracloruro de carbono, y similares), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), y similares. Dos o más tipos de estos disolventes orgánicos se pueden mezclar y usar en una proporción apropiada. El disolvente orgánico es preferentemente cloruro de metileno.
- La concentración del polímero biodegradable en el disolvente orgánico varía según el tipo y peso molecular del polímero 10 biodegradable y el tipo de disolvente orgánico y es usualmente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 90% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 80% (p/p), con mayor preferencia, de aproximadamente el 1 al 70% (p/p), con preferencia particular, de aproximadamente el 35%.
- A fin de cambiar la compatibilidad con la fase acuosa interna, la distribución del disolvente orgánico en la fase acuosa 15 externa y la volatilización del disolvente orgánico, se puede añadir parcialmente un disolvente orgánico hidrofílico tales como etanol, acetonitrilo, acetona o tetrahidrofurano a la fase oleosa. Más aún, a fin de disolver o estabilizar la sustancia fisiológicamente activa interna, se puede añadir un tensioactivo como éster de ácido graso de sacarosa.
- La fase oleosa así obtenida se utiliza usualmente después de eliminar las bacterias y polvos por filtración usando un 20 filtro. La solución que contiene el polímero biodegradable se puede almacenar en un recipiente sellado a temperatura ambiente o en ambientes fríos, según la estabilidad del polímero biodegradable.
- La relación de mezcla entre la solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una 25 sustancia que retiene el fármaco y la solución de polímero biodegradable es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 partes en peso, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 partes en peso, con mayor preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 partes en peso, con preferencia particular, de aproximadamente 10 partes en peso del último por 1 parte en peso del primero.
- La relación de mezcla de una sustancia fisiológicamente activa al polímero biodegradable es de aproximadamente el 30 30 0,01 a aproximadamente el 50% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 40% (p/p), con mayor preferencia, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30% (p/p), con preferencia particular, de aproximadamente el 10%, de acuerdo con el tipo de sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacológico deseado, período de duración del efecto, y similares.
- La etapa de emulsificación se lleva a cabo por medio de un método de dispersión conocido, por ejemplo, un método de 35 vibración intermitente, un método de uso de un agitador como un agitador de tipo hélice o un agitador de tipo turbina, un método de trituración de coloides, un método de homogeneización, un método de irradiación por ultrasonido, o similares.
- A continuación, la solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que 40 retiene el fármaco y la solución que contiene el polímero biodegradable se mezclan de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C, con preferencia, de aproximadamente 27 a aproximadamente 33 °C. Por ajuste de esta temperatura, se puede producir una microcápsula de liberación sostenida que tiene una propiedad esférica mejorada y/o propiedad de penetración de la aguja mejorada.
- Se describirá un aspecto preferible de la etapa de emulsificación. Por ejemplo, en primer lugar, la solución que contiene 45 el polímero biodegradable se añade a un recipiente que contiene la solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco. Luego, el recipiente se agita o se hace vibrar, realizando así una emulsificación en bruto. En la emulsificación en bruto, es preferible que la temperatura de una mezcla de la solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y la solución que contiene el polímero biodegradable se ajusta de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C, con preferencia, de aproximadamente 27 a aproximadamente 33 °C.
- En general, un objeto de la emulsificación en bruto consiste en facilitar la siguiente etapa de emulsificación 50 (emulsificación precisa) y el tiempo de agitación y la cantidad de vibraciones y agitaciones no se definen en particular. En consecuencia, si la emulsificación precisa se puede llevar a cabo de modo uniforme, se puede omitir la etapa de emulsificación en bruto.
- A continuación, la mezcla después de la emulsificación en bruto se somete a una etapa de emulsificación 55 (emulsificación precisa) usando un agitador de tipo hélice, o similares. En la emulsificación precisa, es preferible que la temperatura de una mezcla de la solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y la solución que contiene el polímero biodegradable se ajuste de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C, con preferencia, de aproximadamente 27 a aproximadamente 33 °C. Con este ajuste de la temperatura, se puede producir una microcápsula de liberación sostenida que tiene una propiedad esférica mejorada y/o una propiedad de penetración de la aguja mejorada. El tiempo de emulsificación de la etapa de emulsificación precisa se puede seleccionar según las propiedades de la sustancia fisiológicamente activa y el polímero biodegradable y en general, es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 60 minutos.

El volumen de la fase oleosa por mezclar es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 veces, con preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 veces, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 a 10 veces el volumen de la fase acuosa interna.

5 La viscosidad de la emulsión W/O resultante está, en general, en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000 cp, con preferencia, de aproximadamente 100 a 5.000 cp, con preferencia particular, de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 cp a aproximadamente 12 a 25 °C.

Es preferible que la emulsión W/O obtenida por emulsificación precisa se enfríe en un baño de agua, o similares de 0 a 18 °C para ajustar la temperatura de la emulsión W/O de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 °C, con preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 °C, con mayor preferencia, de aproximadamente 15 a 20 °C.

10 Posteriormente, la emulsión W/O así obtenida se dispersa en una fase acuosa (de ahora en más en la presente, abreviada como fase acuosa externa) para preparar una emulsión W/O/W. La emulsión W/O/W se somete a secado en agua para producir una microcápsula de liberación sostenida.

15 Un emulsionante se puede añadir a la fase acuosa externa antes descrita. El emulsionante puede ser cualquier emulsionante que usualmente forma una emulsión W/O estable e incluye, por ejemplo, tensioactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato sódico, y similares), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, Tween 80, Tween 60, HCO-60, HCO-70, y similares), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, gelatina, y similares. Dos o más tipos de estos emulsionantes se pueden mezclar y usar en una relación apropiada. En el proceso de la presente invención, se usa preferentemente alcohol polivinílico como un emulsionante.

20 La concentración de un emulsionante en la fase acuosa externa es, por ejemplo, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 20%, con preferencia, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10%, con mayor preferencia, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5%, con preferencia particular, de aproximadamente el 0,1%.

25 Un agente de regulación de la presión osmótica se puede añadir a la fase acuosa externa antes descrita. El agente de regulación de la presión osmótica puede ser cualquier agente que exhibe una presión osmótica cuando se coloca en una solución acuosa.

El agente de regulación de la presión osmótica incluye, por ejemplo, alcoholes polihídricos, alcoholes monohídricos, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos y sus derivados y cloruro de sodio.

30 Los alcoholes polihídricos incluyen, por ejemplo, alcoholes trihídricos tales como glicerina, alcoholes pentahídricos tales como arabitol, xilitol y adonitol y alcoholes hexahídricos tales como manitol, sorbitol y dulcitol. Inter alia, se usan con preferencia alcoholes hexahídricos y en particular, se usa apropiadamente manitol.

Los alcoholes monohídricos incluyen, por ejemplo, metanol, etanol y alcohol isopropílico y, entre ellos, se usa preferentemente el etanol.

Los monosacáridos incluyen, por ejemplo, pentosa tales como arabinosa, xilosa, ribosa y 2-desoxirribosa y hexosa tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa y fucosa y, entre ellos, preferentemente se usa hexosa.

35 Los oligosacáridos incluyen, por ejemplo, trisacáridos tales como maltotriosa y rafinosa y tetrasacáridos tales como estaquiosa y, entre ellos, se usan con preferencia los trisacáridos.

Los derivados de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos incluyen, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico y ácido galacturónico.

40 Como el aminoácido, se puede usar cualquier aminoácido siempre que sea el isómero L y los ejemplos incluyen glicina, leucina y arginina. Entre ellos, se usa preferentemente la L-arginina.

Estos agentes de regulación de la presión osmótica se pueden usar solos o se pueden usar mezclándolos.

45 Un agente de regulación de la presión osmótica se usa en tal concentración que la presión osmótica de la fase acuosa externa es de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, con preferencia, de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces, con mayor preferencia, de aproximadamente 1/12 a aproximadamente 2 veces la presión osmótica de una solución fisiológica.

50 Específicamente, en el caso en que un agente de regulación de la presión osmótica sea una sustancia no iónica, la concentración del agente de regulación de la presión osmótica en la fase acuosa externa es de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 60% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 40% (p/p), con mayor preferencia, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 30% (p/p), con preferencia particular, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5% (p/p). En el caso en que un agente de regulación de la presión osmótica sea una sustancia iónica, se usa una concentración obtenida dividiendo la concentración antes descrita por la valencia iónica total. La concentración de un agente de regulación de la presión osmótica por añadir no es necesario que sea la solubilidad o menos y un aparte del agente puede estar en el estado disperso.

- La dispersabilidad de la microcápsula producida se puede mejorar añadiendo un agente de regulación de la presión osmótica a la fase acuosa externa. La extensión de la dispersabilidad no está limitada en particular pero, por ejemplo, es preferible que aproximadamente 400 a 700 mg de la microcápsula se puedan dispersar en 1,5 mL de un medio de dispersión para inyección en menos de dos minutos.
- 5 La eliminación de un disolvente orgánico se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido. Este método incluye, por ejemplo, un método de eliminación del disolvente a presión normal o presión gradualmente reducida mientras se agita con un agitador de tipo hélice, un agitador magnético, o similares y un método de eliminación del disolvente usando un evaporador rotativo, o similares mientras se regulan el grado de vacío y la temperatura.
- 10 La microcápsula de liberación sostenida así obtenida se recolecta por centrifugación, filtración, ciclón húmedo, o similares, se lava con agua destilada varias veces para eliminar la sustancia fisiológicamente activa libre, un emulsionante, y similares que se adhieren a la superficie de la microcápsula. Posteriormente, la microcápsula lavada se seca a presión reducida o se redispersa en agua destilada y luego se liofiliza para eliminar luego un disolvente orgánico.
- 15 Durante el proceso de producción, a fin de evitar que las partículas se agreguen unas a otras, se puede añadir un agente de prevención de la agregación. El agente de prevención de la agregación incluye, por ejemplo, polisacáridos solubles en agua tales como manitol, lactosa, glucosa y almidones (por ejemplo, almidón de maíz, y similares), aminoácidos tales como glicina, y proteínas tales como fibrina y colágeno. Entre ellos, se usa con preferencia manitol.
- La cantidad de un agente de prevención de agregación tales como manitol para añadir es de usualmente el 0 a aproximadamente el 24% en peso de la cantidad total de las microcápsulas.
- 20 La microcápsula de liberación sostenida de la presente invención contiene preferentemente un excipiente. Se desea que el excipiente sea bajo en toxicidad incluso cuando se administre a un organismo vivo, se pueda secar con facilidad como por liofilización y se disuelva con rapidez cuando se administra a un organismo vivo o se disuelva después de usar. Este excipiente incluye, por ejemplo, azúcares, derivados celulósicos, aminoácidos, proteínas, derivados de ácido poliacrílico, sales orgánicas y sales inorgánicas. Dos o más tipos de estos excipientes se pueden mezclar y usar en una proporción apropiada.
- 25 En la presente, los azúcares incluyen, por ejemplo, D-manitol, alginato de sodio, fructosa, dextrano, dextrina, azúcar blanco, D-sorbitol, lactosa, glucosa, maltosa, almidones y trehalosa.
- Los derivados celulósicos incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato-succinato de hidroximetilcelulosa.
- 30 Los aminoácidos incluyen, por ejemplo, glicina, alanina, tirosina, arginina y lisina.
- Las proteínas incluyen, por ejemplo, fibrina, colágeno y albúmina.
- Los derivados de ácido poliacrílico incluyen, por ejemplo, poliacrilato de sodio y copolímeros de ácido metacrílico / ácido acrílico (Eudragit, Rohm, Co., Ltd., Alemania).
- 35 Las sales orgánicas incluyen, por ejemplo, citrato de sodio, tartrato de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.
- Las sales inorgánicas incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de sodio y fosfato de potasio.
- Como el excipiente, además de los excipientes antes mencionados, también se usan polímeros solubles en agua en donde el polímero que es la base de la microcápsula de liberación sostenida no se disuelve, por ejemplo, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico.
- 40 El excipiente es preferentemente un azúcar e, inter alia, D-manitol que se liofiliza fácilmente y tiene poca toxicidad.
- La cantidad de un excipiente usado se determina según la solubilidad del excipiente, la tonicidad, la viscosidad, la dispersabilidad y la estabilidad de una solución del excipiente, y similares. En el caso en que la microcápsula de liberación sostenida se seque, un excipiente se usa de modo que el contenido del excipiente en la microcápsula de liberación sostenida seca sea, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 99% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 1 al 90% (p/p), con mayor preferencia, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 60% (p/p). En el caso en que se use D-manitol como un excipiente, es preferible que el contenido del excipiente en la microcápsula de liberación sostenida seca es de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 40% (p/p), con preferencia, de aproximadamente el 15% (p/p).
- 50 Al añadir el excipiente, se obtienen los siguientes efectos excelentes: 1) la frecuencia de contacto y colisión de partículas durante y después del secado de la microcápsula de liberación sostenida se reducen y se mantiene así la uniformidad de las partículas en liofilización, 2) la microcápsula de liberación sostenida se puede secar a la temperatura de transición vítrea o más y también se puede eliminar el agua o un disolvente orgánico de forma más completa y 3) la estabilidad en el tiempo de la microcápsula de liberación sostenida se mejora y así se puede almacenar una

microcápsula de liberación sostenida que tiene una mejor dispersabilidad en cualquier lugar que incluye, pero sin limitación, lugares fríos y tiene un límite a largo plazo para usar, por ejemplo, a temperatura ambiente.

5 En la presente invención, la microcápsula de liberación sostenida que contiene un excipiente se puede producir, por ejemplo, mezclando una microcápsula obtenida por medio del método de secado en agua antes descrito con un excipiente. La microcápsula obtenida por medio del método secado en agua antes descrito se puede usar después del lavado y luego se seca a presión reducida o, después de lavar, se redispersa en agua destilada y luego se liofiliza. Un método de mezcla no está limitado en particular y, por ejemplo, la mezcladura se lleva a cabo usando un mezclador.

10 La microcápsula de liberación sostenida que contiene un excipiente también se puede producir usando una solución acuosa de un excipiente como la fase acuosa externa cuando se produce la emulsión W/O/W por someter a un secado en agua.

15 La microcápsula de liberación sostenida que contiene un excipiente se produce con preferencia lavando una microcápsula obtenida por medio del método de secado en agua, dispersando la microcápsula en agua destilada lavada, en donde se había disuelto o suspendido un excipiente y luego sometiendo la dispersión a liofilización o secado a presión reducida. De modo alternativo, la microcápsula lavada se puede dispersar en agua destilada y un excipiente se puede disolver o suspender en la dispersión obtenida, seguido por liofilización o secado a presión reducida. Inter alia, se obtiene una mezcla uniforme dispersando la microcápsula en agua destilada lavada en la que un excipiente se había disuelto o dispersado la microcápsula en agua destilada lavada, disolviendo un excipiente en la dispersión obtenida luego liofilizando la dispersión.

20 Por otra parte, si se desea, se pueden eliminar el agua y un disolvente orgánico en la microcápsula de forma más completa y, al mismo tiempo, se puede mejorar la liberación sostenida al calentar la microcápsula obtenida por el método de secado en agua antes descrito a una temperatura que es la temperatura de transición vítrea (T_g) o más del polímero usado como una base y en la que las partículas de las microcápsulas no están unidas entre sí. En ese momento, es preferible que un disolvente orgánico se elimina a menos de aproximadamente 1.000 ppm, con preferencia, menos de aproximadamente 500 ppm, con mayor preferencia, menos de aproximadamente 100 ppm de la concentración de disolvente orgánico en la microcápsula.

Una temperatura de transición vítrea se refiere a una temperatura de transición vítrea de punto intermedio obtenida cuando se eleva la temperatura a una velocidad de calentamiento de 10 ó 20 °C por minuto usando un calorímetro de barrido diferencial (DSC).

30 El tiempo de calentamiento es preferentemente después de la adición opcional de un excipiente y después de la liofilización o secado a presión reducida, pero no está limitado en particular y, por ejemplo, puede ser después de dispensar.

35 Cuando la temperatura de calentamiento es menor que la temperatura de transición vítrea del polímero usado como una base, la eliminación del agua o un disolvente orgánico es insuficiente en algunos casos. Por otro lado, cuando la temperatura de calentamiento es demasiado alta, se incrementa el riesgo de fusión y deformación de las microcápsulas y degradación y deterioro de la sustancia fisiológicamente activa. Así, la temperatura de calentamiento no se puede definir de manera incondicional, pero se puede determinar apropiadamente en vistas de las propiedades físicas (por ejemplo, peso molecular, estabilidad, y similares) del polímero usado como una base, los diámetros medios de partícula de la sustancia fisiológicamente activa y microcápsula, el tiempo de calentamiento, el grado de secado de la microcápsula, un método de calentamiento, y similares.

40 La temperatura de calentamiento está preferentemente en el intervalo de la temperatura de transición vítrea del polímero usado como una base a temperatura aproximadamente 40 °C mayor que la temperatura de transición vítrea, con mayor preferencia de la temperatura de transición vítrea del polímero a una temperatura 35 °C mayor que la temperatura de transición vítrea, con mayor preferencia aún, de la temperatura de transición vítrea del polímero a una temperatura 25 °C mayor que la temperatura de transición vítrea, con preferencia particular, de la temperatura de transición vítrea del polímero a una temperatura 20 °C mayor que la temperatura de transición vítrea.

45 El tiempo de calentamiento varía según la temperatura de calentamiento, la cantidad de microcápsulas por tratar, y similares y es, en general, de aproximadamente 6 a 120 horas, con mayor preferencia, de aproximadamente 12 a 96 horas después de alcanzar la temperatura de la microcápsula a la temperatura predeterminada. El límite superior del tiempo de calentamiento no está limitado en particular siempre que las cantidades de un disolvente orgánico residual y agua se vuelvan una cantidad aceptable o menor. Sin embargo, bajo la temperatura de transición vítrea o más, la microcápsula se ablanda y se deforma debido al contacto físico entre las microcápsulas o carga en la laminación de las microcápsulas. En consecuencia, es preferible que el calentamiento se termine rápidamente cuando las cantidades de un disolvente orgánico residual y agua se vuelvan una cantidad aceptable o menor.

55 Un método de calentamiento no está limitado en particular y cualquier método se puede usar siempre que pueda calentar microcápsulas de manera uniforme. Un ejemplo preferible de este método de calentamiento incluye un método que comprende calentamiento y secado a presión reducida usando una máquina de liofilización, una máquina a temperatura constante y presión reducida, o similares.

La composición de liberación sostenida que incluye una microcápsula de liberación sostenida de la presente invención puede estar en forma de una inyección, un implante, una preparación oral (por ejemplo, polvo, gránulo, cápsula, comprimido, jarabe, emulsión, suspensión, o similares), una preparación transnasal, un supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal, o similares), o similares y se puede producir por medio de un método usualmente conocido en el campo farmacéutico.

Por ejemplo, se produce una inyección dispersando las microcápsulas antes descritas en un medio de dispersión acuoso u oleoso. Un medio de dispersión acuoso incluye, por ejemplo, una solución en la que se disuelve un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, glucosa, D-manitol, sorbitol, glicerina, o similares), un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80, HCO-50, HCO-60, carboximetilcelulosa, alginato sódico, o similares), un conservante (por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, fenol, o similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, gluconato de calcio, clorhidrato de procaína, o similares), u otros. Un medio de dispersión oleoso incluye, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de maíz y glicérido de ácido graso de cadena media.

La cámara de una jeringa prellenada se puede cargar con la inyección. De modo alternativo, las dos cámaras diferentes de una llamada jeringa prellenada de cámara doble (DPS) se pueden llenar con un medio de dispersión y las microcápsulas por separado.

Más aún, se obtiene una inyección de liberación sostenida más estable al producir la inyección, añadiendo un excipiente (por ejemplo, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, o similares) además de los ingredientes antes descritos a las microcápsulas, dispersándola otra vez, liofilizando o secado por pulverización la dispersión para solidificarla y luego añadiendo agua destilada para inyección o un medio de dispersión apropiado al sólido antes de usar.

Una preparación oral se puede producir, por ejemplo, añadiendo un excipiente (por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, almidón, o similares), un disgregante (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, o similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, o similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estereato de magnesio, polietilenglicol 6000, o similares), y otros a las microcápsulas antes descritas, comprimiendo y moldeando la mezcla y luego, de ser necesario, recubriéndolas por medio de un método conocido per se con fines de enmascarar el sabor, el recubrimiento entérico o la liberación sostenida. Un agente de recubrimiento incluye, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F₆₈, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (fabricado por Rohm, Co., Ltd., Alemania, copolímero de ácido metacrílico / ácido acrílico) y pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, colcothar, y similares).

Una preparación transnasal puede estar en forma de un sólido, un semisólido o un líquido. Una preparación transnasal en la forma de un sólido puede ser, por ejemplo, la microcápsula antes descrita como tal, pero usualmente se puede producir por adición de un excipiente (por ejemplo, glucosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina, o similares), un agente espesante (por ejemplo, gomas naturales, derivados celulósicos, polímeros de ácido acrílico, o similares), y otros a las microcápsulas y mezclarlos. Por ejemplo, una preparación transnasal en la forma de líquido se puede producir de una manera similar al caso de la inyección antes descrita. La preparación transnasal puede contener un agente de ajuste del pH (por ejemplo, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, o similares), un agente antiséptico (por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, o similares), y otros.

Un supositorio puede ser oleoso o acuoso y puede estar en la forma de un sólido, un semisólido o un líquido. Un supositorio se produce usualmente usando una base oleosa, una base acuosa o una base de gel acuoso. Una base oleosa incluye, por ejemplo, glicérido de ácidos grasos superiores [por ejemplo, manteca de cacao, productos de la serie Witepsol (Dynamite Nobel), etc.], ácido graso medio [por ejemplo, productos de la serie Mygliol (Dynamite Nobel), etc.], aceite vegetal (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semillas de algodón, etc.), y similares. Una base acuosa incluye, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, y similares. Una base de gel acuoso incluye, por ejemplo, gomas naturales, derivados celulósicos, polímeros de vinilo, polímeros de ácido acrílico, y similares.

Los ejemplos específicos de la composición de liberación sostenida de la presente invención incluyen microcápsulas de liberación sostenida descritas en el Ejemplo A1-A3.

La composición de liberación sostenida, en particular la microcápsula de liberación sostenida, de la presente invención es preferentemente una inyección. En el caso en que la composición de liberación sostenida de la presente invención sea una inyección, el diámetro de partícula de la composición de liberación sostenida como una inyección puede ser tal que se satisfaga su dispersabilidad y su propiedad de penetración de la aguja y, por ejemplo, es un diámetro promedio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 μm , con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 μm , con mayor preferencia, de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 μm .

Al producir la composición de liberación sostenida de la presente invención, la tasa de desolvatación es elevada. Por ejemplo, la concentración del cloruro de metileno residual en la composición después del secado en agua (por ejemplo, después de tres horas) es, de modo usual, de aproximadamente 2.000 ppm a aproximadamente 20.000 ppm. En consecuencia, la composición de liberación sostenida de la presente invención es excelente en la propiedad de desolvatación.

- Por otra parte, la composición de liberación sostenida de la presente invención tiene una excelente característica de una tasa de sedimentación lenta. La tasa de sedimentación puede ser determinada, por ejemplo, colocando 50 mg de la microcápsula en polvo de liberación sostenida de la presente invención en un vial, suspendiendo el polvo en 5 mL de un medio de dispersión, dispersando aproximadamente 40 μ l de la suspensión obtenida en 5 mL de un medio de dispersión y midiendo NTU con un turbidímetro. La composición de liberación sostenida de la presente invención tiene una característica de que la turbidez toma un tiempo largo para alcanzar el 50% de aquella inmediatamente después de la suspensión cuando se suspende la composición.
- La composición de liberación sostenida de la presente invención es menos tóxica y, así, se puede administrar de forma segura a los mamíferos (ratón, rata, perro, gato, oveja, cerdo, caballo, vaca, mono, humano, y similares).
- La dosis de la composición de liberación sostenida de la presente invención varía según el tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa, la duración de la liberación sostenida de una sustancia fisiológicamente activa, el animal blanco, la finalidad de administración, y similares, pero puede ser una cantidad efectiva de la sustancia fisiológicamente activa.
- En el caso en que la composición de liberación sostenida de la presente invención se use en seres humanos, la dosis se puede seleccionar de forma apropiada a partir del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g, con preferencia, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 g por vez para un adulto (peso corporal 50 kg). En el caso en que la composición de liberación sostenida sea una inyección, el volumen de la suspensión por administrar se puede seleccionar de modo apropiado del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mL, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mL.
- En particular, cuando la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH como leuprorelina o acetato de leuprorelina, la composición de liberación sostenida de la presente invención es efectiva como un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas (por ejemplo, cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrorfibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama, o similares), un agente anticonceptivo, un agente para la prevención de la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico, o similares.
- La dosis mensual de la composición de liberación sostenida para un adulto (peso corporal 50 kg) es, por ejemplo, de aproximadamente 1,88 a aproximadamente 15 mg de la sustancia fisiológicamente activa. En el caso en que la composición de liberación sostenida de la presente invención se administre a animales domésticos (por ejemplo, perro, gato, oveja, cerdo, caballo, vaca, mono, y similares) con fines de anticoncepción o de ablandamiento de la carne, la dosis se determina por medio de la aceptación medida de los animales por administrar. Por ejemplo, en el caso en que un animal por administrar sea un perro, la dosis mensual de la composición de liberación sostenida es, por ejemplo, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 3,0 mg/kg de la sustancia fisiológicamente activa.
- Más aún, al producir la composición de liberación sostenida de la presente invención, el polímero biodegradable puede ser reemplazado por un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 10.500 a aproximadamente 14.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1; y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y la composición de liberación sostenida resultante se puede usar de modo similar a la composición de liberación sostenida de la presente invención.
- En este caso, el peso molecular medio en peso y el peso molecular medio en número del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico usado se puede medir, por ejemplo, usando el método de GPC (1) o el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1.
- En ambos casos del método de GPC (1) y el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1, el peso molecular medio en peso (Mw) es, con preferencia, de aproximadamente 11.500 a aproximadamente 14.500 (con mayor preferencia, de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.500). Sin embargo, específicamente, cuando se mide usando el método de GPC (1), el peso molecular medio en peso (Mw) es, con preferencia, de aproximadamente 11.500 a aproximadamente 14.000 (con mayor preferencia, de aproximadamente 11.600 a aproximadamente 14.000). Cuando se mide usando el método de GPC (2), el peso molecular medio en peso (Mw) es, con preferencia, de aproximadamente 12.000 a aproximadamente 14.500.
- Los ejemplos preferibles de la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y los ejemplos preferibles de la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico son los mismos que los descritos con anterioridad.
- Específicamente, se usan con preferencia los siguientes copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico, y similares.
- (1) Copolímero de ácido láctico / ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 11.600, Mn = 4.700, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12.100, Mn = 4.900, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)).

(2) Copolímero de ácido láctico / ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12.700, Mn = 5.000, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/2,5, Mw = 13.300, Mn = 5.200, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)).

5 (3) Copolímero de ácido láctico / ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12.600, Mn = 5.100, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 13.200, Mn = 5.200, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)).

(4) Copolímero de ácido láctico / ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 13.800, Mn = 5.300, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 14.400, Mn = 5.500, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)).

10 (5) Copolímero de ácido láctico / ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12.000, Mn = 5.000, relación Mw / Mn = 2.4 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1)).

Los ejemplos específicos de esta composición de liberación sostenida incluyen microcápsulas de liberación sostenida descritos en los Ejemplos A1-A3 y los Ejemplos B1-B5 y, entre ellos, se usan con preferencia las microcápsulas de liberación sostenida descritas en los Ejemplos B1-B5.

15 Efecto de la invención

Como la tasa de desolvatación es elevada en la producción de la composición de liberación sostenida de la presente invención, la tasa de sedimentación es lenta cuando se suspende la composición de liberación sostenida de la presente invención y, además, la composición de liberación sostenida de la presente invención tiene una excelente propiedad esférica y/o propiedad de penetración de la aguja, la composición de liberación sostenida de la presente invención puede ejercer la excelente propiedad de liberación sostenida. Por otra parte, la composición de liberación sostenida de la presente invención es efectiva como un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama, un agente anticonceptivo o un agente para la prevención de la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico.

20 De ahora en más en la presente, la presente invención se ilustrará específicamente por referencia a los Ejemplos, que no limitan el alcance de la presente invención. El % (porcentaje) representa el % en peso, a menos que se observe especialmente.

En los Ejemplos, se usó un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que comprende el 75% en moles de ácido DL-láctico y 25% en moles de ácido glicólico.

30 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Medición de peso molecular medio en peso (Mw) de polímero

35 Se pesan aproximadamente 0,05 g de un polímero, se añade tetrahidrofurano (THF) para disolverlo hasta 5 mL y se obtiene una solución de muestra. Aproximadamente 0,1 g de productos estándar de poliestireno (F10, F-2, A-5000 y A-1000) con pesos moleculares conocidos se pesan, se añade THF para disolverlo hasta 40 mL y se obtiene una solución estándar A. Aproximadamente 0,1 g de productos estándar de poliestireno (F-4, F-1, A-2500 y A-500) con pesos moleculares conocidos se pesan, se añade THF para disolverlo hasta 40 mL y se obtiene una solución estándar B.

40 100 µL de la solución de muestra y soluciones estándar A y B se ensayan por medio de un método de cromatografía de permeación en gel en las siguientes condiciones. Se prepara una curva de calibración de peso molecular a partir de los pesos moleculares de los respectivos productos estándar de poliestireno y sus tiempos de retención. A continuación, se mide la altura pico (Hi) del componente eluido obtenido de la solución de muestra y se obtiene su peso molecular (Mi) de su tiempo de retención y la curva de calibración del peso molecular. El peso molecular medio en peso (Mw) del polímero se determina por medio de la siguiente ecuación.

[Ecuación de cálculo] $Mw = \frac{\sum(H_i x M_i)}{\sum H_i}$

45 [Condición de ensayo]

Detector: refractómetro diferencial (con rendimiento equivalente al del sistema HLC-8120 GPC)

Columna: TSK guardcolumn H_HR-L (40 x 6,0 mm i.d.)

TSKgel G4000HHR (300 x 7,8 mm i.d.)

TSKgel G3000HHR (300 x 7,8 mm i.d.)

ES 2 391 460 T3

TSKgel G2000HHR (300 x 7,8 mm i.d.)

TSKgel G1000HHR (300 x 7,8 mm i.d.)

Estas columnas se conectan en una serie a fin de reducir el diámetro de poro de los rellenos (o se pueden usar aquellos que tienen un rendimiento similar).

Temperatura de columna: temperatura constante de aproximadamente 50 °C

Fase móvil: THF

5 Tasa de flujo: 1,0 mL/min

[Idoneidad del sistema]

(1) Rendimiento del sistema:

10 Cuando el sistema se opera en 100 µL de la solución estándar A en las condiciones antes descritas, el grado de separación entre el pico de F-10 y el pico de F-2 es de 2,0 o más y el número de etapas teórico y el coeficiente de simetría de ambos picos es de 8000 etapas o más y 1,5 o menos, respectivamente.

(2) Reproducibilidad del ensayo:

Cuando el ensayo se repite dos veces en 100 µL de la solución estándar A en las condiciones antes descritas, la desviación estándar relativa entre tiempos de retención de los picos respectivos es del 3,3% o menos.

[Método de operación]

15 Solución estándar: La solución es estable a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante al menos 24 horas después de la preparación. Además, la solución es estable durante al menos 7 meses en un refrigerador (aproximadamente -18 °C) después de la preparación.

Solución de muestra: La solución es estable a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante al menos 24 horas después de la preparación.

20 Rango del medición del área: 48 minutos (el intervalo de inyección es de 50 minutos).

Curva de calibración del peso molecular: se prepara por línea poligonal.

Además del peso molecular medio en peso (M_w), también se mide el peso molecular medio en número [$M_n = \frac{\sum H_i}{\sum (H_i/M_i)}$].

[Orden de inyección]

25 (1) Se repite un ensayo dos veces en la solución estándar A y se confirma que el primer ensayo se adapta a la regla de rendimiento del sistema. Se hallan los tiempos de retención de los picos respectivos y se confirma que se adaptan a la regla de la reproducibilidad del ensayo (la desviación estándar relativa entre tiempos de retención de los picos respectivos es del 3,3% o menos).

(2) La solución estándar B se inyecta y se hallan los tiempos de retención de los picos respectivos.

30 (3) Se inyecta una fase móvil, se controla un remanente de todos los picos de la solución estándar B inyectada en (2) y se confirma que el valor del área pico se adapta a la regla (10% o menos).

(4) Medición de la solución de muestra (máximo 12).

(5) Se inyecta una fase móvil, se controla la solución de muestra finalmente inyectada en (4) y se confirma que el valor de área pico se adapta a la regla (10% o menos).

35 (6) Las soluciones estándar A y B se inyectan y se hallan los tiempos de retención de los respectivos pesos moleculares.

40 (7) Se prepara una curva de calibración de peso molecular a partir de los tiempos de retención de la solución estándar A finalmente inyectada en (1), se calculan la solución estándar B inyectada en (2) y las soluciones estándar A y B inyectadas en (6) y el peso molecular medio en peso (M_w) de la muestra, siempre que se confirme que la desviación relativa de los tiempos de retención (RD: % de una diferencia (valor absoluto) de un valor promedio de cualquier tiempo de retención relativo a un valor promedio] de la solución estándar A finalmente inyectada en (1) y la solución estándar A inyectada en (6) sea del 3,3% o menos. Cuando no se adapta, se invalidan todos los datos entre los controles del sistema y el ensayo se realiza nuevamente de la etapa (1) (siempre que no sea necesario investigar el rendimiento del sistema).

[Reactivo/solución reactiva]

(I) Método de GPC (1)

Productos estándar de poliestireno: poliestireno estándar de TSK / fabricado por Tosoh Corporation.

Como Mw de los productos estándar de poliestireno, se usan los valores evaluados por un método de GPC.

Tipo	Mw
F-10	98900
F-4	37200
F-2	17100
F-1	9490
A-5000	5870
A-2500	2500
A-1000	1051
A-500	495

5

Tetrahidrofurano: para cromatografía líquida, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

(II) Método de GPC (2)

Productos estándar de poliestireno: poliestireno estándar de TSK / fabricado por Tosoh, co., Ltd.

Como Mw de los productos estándar de poliestireno, en el caso de A-1000 y A-500, se usan los valores evaluados por un método de GPC y en los otros casos, se usan los valores evaluados por un método de dispersión de la luz.

10

Tipo	Mw
F-10	96400
F-4	37900
F-2	18100
F-1	10200
A-5000	5970
A-2500	2630
A-1000	1051
A-500	495

Tetrahidrofurano: para cromatografía líquida, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Ejemplo A1

A 15 g de acetato de leuprorelina (contenido 98,5%), se añadieron 13 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuprorelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

15

A 327 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (contenido 98,6%) (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 10300, Mn = 4000, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1), se añadieron 540 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

A 50 g de alcohol polivinílico, se añadieron 5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

20

A la solución A, se añadieron 328 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. Después de la emulsificación en bruto, la temperatura de la emulsión en bruto resultante era de 32 °C. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 1 minuto dos veces con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La emulsión W/O se enfrió hasta 19 °C y se ajustó la viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM-100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1430 cp. 2,5 L de la solución C se diluyó con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo de sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 18 g (18,0 g) de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuporelina. El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,3% de acetato de leuporelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuporelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

Ejemplo A2

A 16 g de acetato de leuporelina (contenido 98,5%), se añadieron 16 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuporelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

A 334 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (contenido 98,6%) (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw 10300, Mn = 4000, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1), se añadieron 540 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

A 50 g de alcohol polivinílico, se añadieron 5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

A la solución A, se añadieron 330 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. Después de la emulsificación en bruto, la temperatura de la emulsión en bruto resultante era de 32 °C. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 1 minuto dos veces con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La temperatura líquida de una emulsión W/O después de la emulsificación era de 30,7 °C. La emulsión W/O se enfrió hasta 18 °C y se ajustó la viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1880 cp. 2,5 L de la solución C se diluyeron con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo en sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 18 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuporelina. El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,2% de acetato de leuporelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuporelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

Ejemplo A3

A 15 g de acetato de leuporelina (contenido 98,5%), se añadieron 13 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuporelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

A 334 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (contenido 98,6%) (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 10300, Mn = 4000, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1), se añadieron 540 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

A 50 g de alcohol polivinílico, se añadieron 5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

A la solución A, se añadieron 330 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. Después de la emulsificación en bruto, la temperatura de la emulsión en bruto resultante era de 32 °C. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 1 minuto dos veces con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La temperatura líquida de una emulsión W/O después de la emulsificación era de 30,7 °C. La emulsión W/O se enfrió hasta 18 °C y se ajustó la

viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM 100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1880 cp. Se diluyeron 2,5 L de la solución C con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo de sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 18 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuprorelina. El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,2% de acetato de leuprorelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuprorelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

15 Ejemplo A4

En un matraz en forma de berenjena, se pesaron 119,1 g de acetato de leuprorelina. A ello se añadieron 120 g de agua para inyección y se disolvió por completo el acetato de leuprorelina. A ello se añadieron 975 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (relación de ácido láctico / ácido glicólico = 75:25, Mw = aproximadamente 10.400, Mn = aproximadamente 4.100, Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1)) disuelto en 1600 g de diclorometano. La mezcla se emulsionó agitando a 5800 rpm durante 10 minutos con un autominimizador para preparar una emulsión W/O. Después de enfriar esta emulsión W/O a aproximadamente 19 °C, se vertió en 200 L de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) que se había ajustado previamente a aproximadamente 19 °C. La mezcla se emulsionó agitando a aproximadamente 7000 rpm usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión W/O/W. Esta emulsión W/O/W se agitó a aproximadamente 2500 rpm durante 3 horas para volatilizar o difundir el diclorometano en la fase acuosa externa y para solidificar la fase oleosa. Después de pasarlas a través de un tamiz que tiene una abertura de 75 µm, las microcápsulas se depositaron de forma continua con un separador centrífugo a aproximadamente 2000 rpm y luego se recolectaron. Las microcápsulas recolectadas se dispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y luego se pasaron a través de un tamiz con una abertura de 90 µm. A ello se añadieron 174,5 g de manitol y se disolvieron. Esto se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuprorelina. La microcápsula en polvo contenía el 8,5% de acetato de leuprorelina.

Ejemplo B1

A 16 g de acetato de leuprorelina (contenido 96,9%), se añadieron 15 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuprorelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

35 A 148 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 11600, Mn = 4700, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12100, Mn = 4900, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)), se añadieron 241 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

40 A 25 g de alcohol polivinílico, se añadieron 2,5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

A la solución A, se añadieron 331 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 2 minutos con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La emulsión W/O se enfrió hasta 18 °C y se ajustó la viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM 100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1050 cp. Se diluyeron 2,5 L de la solución C con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo de sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 17 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuprorelina.

55 El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,6% de acetato de leuprorelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuprorelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

Ejemplo B2

A 16 g de acetato de leuprorelina (contenido 96,9%), se añadieron 15 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuprorelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

5 A 198 g de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12700, Mn = 5000, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 13300, Mn = 5200, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)), se añadieron 320 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

A 25 g de alcohol polivinílico, se añadieron 2,5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

10 A la solución A, se añadieron 330 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 2 minutos con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La emulsión W/O se enfrió hasta 18 °C y se ajustó la viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM 100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1300 cp. Se diluyeron 2,5 L de la solución C con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo de sucesión (H-6005 / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 17 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuprorelina. El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,8% de acetato de leuprorelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuprorelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

Ejemplo B3

A 16 g de acetato de leuprorelina (contenido 96,3%), se añadieron 15 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuprorelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

30 A 185 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12600, Mn = 5100, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1); ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 13200, Mn = 5200, relación Mw / Mn = 2,5 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)), se añadieron 300 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

35 A 25 g de alcohol polivinílico, se añadieron 2,5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

A la solución A, se añadieron 330 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 2 minutos con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La emulsión W/O se enfrió hasta 18 °C y se ajustó la viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM 100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1990 cp. Se diluyeron 2,5 L de la solución C con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo de sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 17 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuprorelina.

50 El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,6% de acetato de leuprorelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuprorelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

Ejemplo B4

55 A 16 g de acetato de leuprorelina (contenido 96,3%), se añadieron 15 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuprorelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

A 185 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 13800, Mn = 5300, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1) ; ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 14400, Mn = 5500, relación Mw / Mn = 2,6 (valor por el método de GPC (2) del Ejemplo de referencia 1)), se añadieron 300 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

5 A 25 g de alcohol polivinílico, se añadieron 2,5 L de agua destilada para inyección y el alcohol polivinílico se disolvió para preparar una solución C.

A la solución A, se añadieron 330 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 2 minutos con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. La emulsión W/O se enfrió hasta 18 °C y se ajustó la viscosidad. A partir de la emulsión W/O, se extrajeron aproximadamente 7 g como una muestra para la medición de la viscosidad con un viscosímetro de vibración (VM 100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). La viscosidad de la muestra era de 1670 cp. Se diluyeron 2,5 L de la solución C con agua destilada para inyección hasta 25 L y luego se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por medio de un separador centrífugo de sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan). Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 17 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuporelina.

El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 8,7% de acetato de leuporelina y tenía una forma esférica. Se halló que la microcápsula en polvo obtenida liberaba de forma continua acetato de leuporelina durante un mes con un ensayo en animales (rata).

25 Ejemplo B5

A 15 g de acetato de leuporelina (contenido 97,2%), se añadieron 15 g de agua destilada para inyección y el acetato de leuporelina se disolvió en un baño caliente a 80 °C para preparar una solución A.

A 717 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (contenido 98,6%) (ácido láctico / ácido glicólico = 75/25, Mw = 12000, Mn = 5000, relación Mw / Mn = 2.4 (valor por el método de GPC (1) del Ejemplo de referencia 1)), se añadieron 1200 g de cloruro de metileno y el copolímero se disolvió para preparar una solución B.

A la solución A, se añadieron 320 g de la solución B que se había ajustado a 30 °C y la mezcla se emulsionó en bruto haciendo vibrar un recipiente. La emulsión en bruto se emulsionó a 10.000 rpm durante 1 minuto dos veces con un agitador de tipo hélice (Autohomomixer/tipo M, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O. Después de la emulsificación en bruto, la temperatura líquida de la emulsión W/O era de 31,4 °C. La emulsión W/O se enfrió hasta 19 °C y se ajustó la viscosidad. La viscosidad era de 1450 cp (19,6 °C), tal como se midió con un viscosímetro de vibración (VM-100, Yamaichi Electronics Co., Ltd.). 25 L de una solución acuosa al 0,1% (p/v) de alcohol polivinílico se ajustó a 18 °C. A ello, se añadió la emulsión W/O antes descrita. La mezcla se emulsionó a 7.000 rpm con un agitador de tipo hélice (Homomic line flow/tipo 100, Tokushukika Kogyo Co., Ltd.) para preparar una emulsión W/O/W. Después de agitar la emulsión W/O/W antes descrita durante 3 horas, se eliminó el cloruro de metileno por medio de un método de secado en agua. Después de filtrar las microcápsulas con gran diámetro de partícula a través de un tamiz de 75 µm, se recolectaron las microcápsulas a 2.000 rpm por un separador centrífugo en sucesión (H-600S / fabricado por Kokusan).

Las microcápsulas se dispersaron nuevamente en agua destilada para inyección. A la dispersión, se añadieron 16 g de manitol como un agente de prevención de la agregación y se disolvieron. La dispersión así obtenida se liofilizó para preparar microcápsula en polvo que contiene acetato de leuporelina.

El manitol se usó en tal cantidad que la microcápsula en polvo contuviera aproximadamente el 15% de manitol. La microcápsula en polvo obtenida contenía el 9,0% de acetato de leuporelina, tenía una tasa de atrapamiento de acetato de leuporelina del 94,7% y tenía una forma esférica.

Aplicabilidad industrial

50 Como la tasa de desolvatación es alta al producir la composición de liberación sostenida de la presente invención, la tasa de sedimentación es lenta cuando la composición de liberación sostenida de la presente invención se suspende y, además, la composición de liberación sostenida de la presente invención tiene una excelente propiedad esférica y/o propiedad de penetración de la aguja, la composición de liberación sostenida de la presente invención puede ejercer la excelente propiedad de liberación sostenida. Por otra parte, la composición de liberación sostenida de la presente invención es efectiva como un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeramioma, metrotfibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama, un agente anticonceptivo o un agente para la prevención de la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de liberación sostenida que comprende (i) una sustancia fisiológicamente activa y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco.
- 10 2. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que se produce mezclando (i) una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C; enfriando la emulsión W/O de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersando la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W; y luego sometiendo la emulsión W/O/W a secado en agua.
- 15 3. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH.
4. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido representado por la fórmula:
- 20 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
[en donde Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂]
o una de sus sales.
- 25 5. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido representado por la fórmula:
- 30 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
o uno de sus acetatos.
6. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa está presente en aproximadamente el 5% (p/p) a aproximadamente 24% (p/p).
- 35 7. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que es una microcápsula de liberación sostenida.
8. Un proceso para producir la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende mezclar (i) una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada a aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C; enfriar la emulsión W/O de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersar la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W; y luego someter la emulsión W/O/W al secado en agua.
- 40 9. Una composición farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1.
10. Un agente que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3, para usar en la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo.
- 45 11. Un agente que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 3, para usar en la prevención de la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico.
- 50 12. Uso de una composición de liberación sostenida que comprende (i) un derivado de LH-RH y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco para la manufactura de un medicamento para la

prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo.

- 5 13. Uso de una composición de liberación sostenida que comprende (i) un derivado de LH-RH y (ii) un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco para la manufactura de un medicamento para la prevención de la recurrencia posoperatoria de cáncer de mama premenopáusico.
- 10 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde la composición de liberación sostenida se produce mezclando (i) una solución que contiene un derivado de LH-RH y que no contiene una sustancia que retiene el fármaco y (ii) una solución ajustada a aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C y que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el peso molecular medio en peso (Mw) es de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 11.500, la relación del peso molecular medio en peso (Mw) al peso molecular medio en número (Mn) es de 2,3 a 3,1 y la relación molar de la composición de ácido láctico a ácido glicólico es de 99,9/0,1 a 60/40 o una de sus sales para preparar una emulsión W/O de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 °C; enfriando la emulsión W/O de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 °C; dispersando la emulsión W/O en una fase acuosa para preparar una emulsión W/O/W; y luego sometiendo la emulsión W/O/W a secado en agua.
- 15 15. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13, en donde el derivado de LH-RH es un péptido representado por la fórmula:
- 20 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
[en donde Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂]
o una de sus sales.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde el derivado de LH-RH es un péptido representado por la fórmula:
- 25 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
o uno de sus acetatos.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde el derivado de LH-RH está presente en aproximadamente 5% (p/p) a aproximadamente 24% (p/p).
- 30 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde la composición de liberación sostenida es una microcápsula de liberación sostenida.