

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 315**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10805747 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2515878**

54 Título: **Formulación de liberación sostenida**

30 Prioridad:

**22.12.2009 JP 2009290364**

**25.06.2010 JP 2010144793**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.12.2013**

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;  
TAIRA, HIKARU;  
MIZUKAMI, SEITARO y  
MURATA, NAOYUKI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 434 315 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**

Formulación de liberación sostenida

**Antecedentes de la invención**

## 1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva formulación de liberación sostenida y a formulaciones similares, que pueden tratar eficazmente el cáncer y similares.

## 2. Técnica relacionada

10 Como un derivado estable de metastina que tiene una excelente actividad de tipo metastina se conoce, por ejemplo, un compuesto descrito en el documento WO07/72997. Por otra parte, como una formulación de liberación sostenida que contiene metastina o un derivado de la misma se conoce, por ejemplo, la formulación descrita en el documento WO02/85399.

15 Para reducir un efecto secundario sin requerir una cantidad de dosificación elevada con el fin de obtener un efecto terapéutico, para mejorar la comodidad del paciente y superar el dolor al reducir el número de veces de la administración y para obtener un resultado de producir un efecto farmacológico durante un periodo de tiempo extenso, se desea desarrollar una formulación de liberación sostenida capaz de liberar lentamente un derivado de metastina durante un periodo de tiempo extenso y que tenga excelentes propiedades como un medicamento clínico.

**Compendio de la invención**

20 Los presentes inventores llevaron a cabo estudios exhaustivos con el fin de resolver los problemas mencionados con anterioridad. Como resultado, descubrieron que una formulación de liberación sostenida de acuerdo con la presente solicitud que contiene un derivado de metastina o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 40.000, o una sal del mismo, tiene excelentes propiedades que son requeridas para un medicamento clínico en miras de efecto terapéutico, seguridad, estabilidad, cantidad de dosificación, forma de dosificación y método de uso y, a continuación se logró la presente invención.

25 Más específicamente, la presente invención se refiere a la siguiente formulación (preparación) de liberación sostenida y a un método para producirla.

[1] Una formulación de liberación sostenida que comprende un compuesto representado por la Fórmula:



30 (en la memoria descriptiva, a veces denominado simplemente compuesto (I)) o una sal del mismo, y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 40.000, o una sal del mismo;

[2] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde el peso molecular medio ponderado del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 6.000 a 20.000;

35 [3] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde el contenido en ácido glicólico del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo es mayor que 0% en peso y 60% en peso o menor;

[4] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde el contenido en ácido glicólico del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 5% en peso o más y 50% en peso o menos;

[5] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la formulación es un agente terapéutico o profiláctico contra el cáncer;

40 [6] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, en donde la formulación es un agente parenteral;

[7] Un método para producir la formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [1] anterior, que comprende producir una emulsión de Agua/Aceite compuesta por una fase acuosa interna, que contiene un compuesto representado por la Fórmula:

45  $\text{Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH}_2 \text{ (I)}$

o una sal del mismo, y una fase oleosa, que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, emulsionar adicionalmente la emulsión de Agua/Aceite para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua, y someter la emulsión de Agua/Aceite/Agua a un método de secado en agua; y

[8] El método según el punto [7] anterior, en el que la emulsión de Agua/Aceite se produce a una temperatura de 31°C o superior.

Además, la presente invención también se refiere a una formulación de liberación sostenida y a un método terapéutico de acuerdo con los siguientes aspectos.

5 [9] Una formulación de liberación sostenida que comprende el compuesto (I) o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 40.000, o una sal del mismo, que se utiliza de un modo tal que el compuesto (I) o una sal del mismo se administra a un paciente en una dosis de 0,01 a 4 mg/kg de peso corporal a intervalos de una vez cada 3 semanas o superiores (preferiblemente, un mes);

10 [10] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [9] anterior producida por un método que utiliza una emulsión de Agua/Aceite/Agua;

15 [11] Una formulación de liberación sostenida que comprende un compuesto (I) o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 40.000, o una sal del mismo, que se utiliza de un modo tal que el compuesto (I) o una sal del mismo se administra a un paciente en una dosis de 0,09 a 1,8 mg/kg de peso corporal a intervalos de una vez cada 12 semanas o superior (preferiblemente, 3 meses);

20 [12] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los puntos [1] a [6] y [9] a [11] anteriores para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso, cáncer de recto, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tumor cerebral), de una enfermedad pancreática (por ejemplo, pancreatitis aguda o crónica, cáncer de páncreas), corioma, mola hidatiforme, mola invasiva, aborto involuntario, hipogénesis fetal, anomalía de sacarometabolismo, lipidosis y parto anormal; y

[13] La formulación de liberación sostenida de acuerdo con el punto [12] anterior, en donde la formulación es una formulación microcapsular.

25 La formulación de liberación sostenida de la presente invención libera lentamente y de forma estable el compuesto (I) o una sal del mismo durante un largo periodo de tiempo y también se ejerce un efecto terapéutico del compuesto (I) o una sal del mismo durante un largo periodo de tiempo. Por otra parte, la formulación de liberación sostenida de la presente invención, que mejora la comodidad del paciente al reducir el número de veces de administración, es una excelente formulación como un medicamento clínico.

### 30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe más específicamente a continuación.

Un derivado de metastina (en la memoria descriptiva, a veces se denomina simplemente compuesto (I)) para utilizar en la presente invención y representado por la siguiente fórmula (I):



35 o una sal del mismo, se puede producir por un método de síntesis peptídica conocido, más específicamente, se puede producir por un método descrito en el documento WO07/72997.

40 El compuesto (I) que se va a utilizar en la presente invención puede estar presente en forma de sal. Como sal formada con el compuesto (I), es particularmente preferible una sal farmacológicamente aceptable. Ejemplos de tales sales incluyen sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico); sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico); sales con bases inorgánicas (por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de aluminio, una sal de amonio) y sales con bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina).

45 Ejemplos preferidos de las sales formadas con el compuesto (I) que se pueden utilizar en la presente invención incluyen sales con ácido acético.

50 La formulación de liberación sostenida de la presente invención contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 40.000 (en la memoria descriptiva, a veces denominado simplemente copolímero de ácido láctico-ácido glicólico) o una sal del mismo.

En la presente invención, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se refiere a un polímero compuesto de ácido láctico y ácido glicólico o a una sal del mismo. El contenido en ácido glicólico en el copolímero

de ácido láctico-ácido glicólico que se va a utilizar en la presente invención es superior a 0% en peso y 60% en peso o menor, preferiblemente 1% en peso o más y 55% en peso o menos, más preferiblemente 5% en peso o más y 50% en peso o menos, más preferiblemente 15% en peso o más y 35% en peso o menos y particularmente preferido aproximadamente 25% en peso.

- 5 El peso molecular medio ponderado del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que se va a utilizar en la presente invención es de 5.000 a 40.000, preferiblemente de 5.000 a 30.000 y aún más preferiblemente de 6.000 a 20.000.

La polidispersidad del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (peso molecular medio ponderado /peso molecular medio numérico) es preferiblemente de 1,2 a 4,0 y aún más preferiblemente de 1,5 a 3,5.

- 10 El peso molecular medio ponderado y la polidispersidad utilizada en la memoria descriptiva se refieren a valores obtenidos mediante una medición cromatográfica de permeación en gel (GPC). El peso molecular medio ponderado y el contenido en cada polímero son el peso molecular medio ponderado equivalente a poliestireno, que se obtiene mediante medición GPC utilizando, por ejemplo, un poliestireno monodispersado como sustancia patrón, y el contenido en cada polímero calculado a partir de éste, respectivamente. El peso molecular medio ponderado y el contenido en cada polímero se pueden medir, por ejemplo, mediante un aparato de GPC de alta velocidad (HLC-8120 GPC fabricado por Tohso Corporation). Como columna se puede utilizar Super H4000 x 2 y Super H2000 (cada una fabricada por Tohso Corporation). Como fase móvil se puede utilizar tetrahidrofurano y el caudal se puede ajustar a 0,6 ml/min. Como método de detección se puede utilizar un índice de refracción diferencial.

Como copolímero de ácido láctico-ácido glicólico se puede utilizar un producto comercialmente disponible.

- 20 En la presente invención, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico puede estar presente en forma de sal. Ejemplos de la sal incluyen sales con bases inorgánicas (por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como calcio y magnesio) y bases orgánicas (por ejemplo, una amina orgánica tal como trietilamina, un aminoácido básico tal como arginina) o sales con metales de transición (por ejemplo, zinc, hierro, cobre) y sales complejas.

- 25 La formulación de liberación sostenida de la presente invención se produce, por ejemplo, mezclando el compuesto (I) o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, y, si es necesario, moldeando la mezcla así obtenida. La cantidad de compuesto (I) o de una sal del mismo que se va a utilizar es, por ejemplo, de 0,01 a 50% (p/p) con respecto a un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, y preferiblemente de 0,1 a 30% (p/p).

- 30 Ahora, el método para producir una formulación de liberación sostenida según la presente invención se describirá más específicamente a continuación.

(1) Método para producir moldes en forma de varilla y similares

- 35 (1-a) Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se disuelve en un disolvente orgánico (preferiblemente diclorometano, etc.) y una solución acuosa del compuesto (I) o una sal del mismo se añade y a continuación se emulsiona. La emulsión resultante se seca en vacío para obtener un polvo que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo y el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, uniformemente disperso en el mismo. El polvo se calienta y se enfría para obtener un molde en forma de disco, en forma de película y en forma de varilla, etc. La temperatura de calentamiento es, por ejemplo, de 50 a 100°C y la temperatura de enfriamiento es, por ejemplo, de 0 a 40°C. La cantidad de compuesto (I) o de una sal del mismo que se va a utilizar varía dependiendo del tipo de compuesto (I) o de una sal del mismo, del efecto farmacológico deseado y de la duración del efecto, etc.; sin embargo, es, por ejemplo, de 0,01 a 50% (p/p) con respecto al copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, preferiblemente de 0,1 a 30% (p/p), y en particular preferiblemente de 1 a 20% (p/p).

- 45 (1-b) Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se disuelve en un disolvente orgánico (preferiblemente diclorometano, etc.) y el compuesto (I) o una sal del mismo se dispersa de manera uniforme. La dispersión resultante se seca a vacío para obtener un polvo del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo en el que el compuesto (I) o una sal del mismo se dispersa de manera uniforme. El polvo se calienta y se enfría para obtener un molde en forma de disco, en forma de película y en forma de varilla, etc. La temperatura de calentamiento, la temperatura de enfriamiento y la cantidad de compuesto (I) o de una sal del mismo que se va a utilizar son las mismas que las descritas en la sección anterior (1-a).

(2) Método para producir microcápsulas (también denominadas microesferas)

- 50 (2-a) método de secado en agua

- Las microcápsulas se obtienen sometiendo (i) una emulsión de Agua (fase acuosa interna)/Aceite (fase oleosa)/Agua (fase acuosa externa), que se obtiene mediante la emulsión de una emulsión de Agua (fase acuosa interna)/Aceite (fase oleosa) compuesta por una fase acuosa interna que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo y una fase oleosa que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, o (ii) una emulsión de Aceite (fase oleosa)/Agua (fase acuosa externa), que se obtiene mediante la emulsión de una fase

oleosa que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, a un método de secado en agua.

5 La emulsión (i), es decir, la emulsión de Agua/Aceite, que se compone de una fase acuosa interna que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo y una fase oleosa que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, es producida de la siguiente manera.

En primer lugar, el compuesto (I) o una sal del mismo se disuelve en agua, se dispersa o se suspende para producir la fase acuosa interna. La concentración de compuesto (I) o de una sal del mismo en agua es, por ejemplo, de 0,001 a 90% (p/p) y preferiblemente de 0,01 a 80% (p/p).

10 La cantidad de compuesto (I) o de una sal del mismo que se va a utilizar varía dependiendo del tipo de compuesto (I) o de una sal del mismo, del efecto farmacológico deseado y de la duración del efecto, etc.; sin embargo, es, por ejemplo, de 0,01 a 50% (p/p) con respecto a un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o a una sal del mismo, preferiblemente de 0,1 a 30% (p/p) y aún más preferiblemente de 1 a 20% (p/p).

15 Si es necesario, para mejorar la captación del compuesto (I) o de una sal del mismo en una microcápsula, se puede añadir una sustancia de retención de fármacos tal como gelatina, agar, alginato de sodio, poli(alcohol vinílico) o aminoácido básico (por ejemplo, arginina, histidina, lisina), a una fase acuosa interna. La cantidad de adición de la sustancia de retención de fármacos es por lo general de 0,01 a 10 veces en peso con respecto al compuesto (I) o a una sal del mismo.

20 Por otra parte, si es necesario, se puede añadir un aminoácido (por ejemplo, triptófano o arginina) a la fase acuosa interna. La adición del aminoácido a veces puede evitar la reducción de la concentración sanguínea del compuesto (I) o de una sal del mismo en el período inicial (hasta 2 semanas después de la administración), después de que se administra la formulación de liberación sostenida de la presente invención. La cantidad de adición del aminoácido es por lo general de 0,01 a 10 veces en peso con respecto al compuesto (I) o a una sal del mismo, preferiblemente de 0,05 a 10 veces en peso y aún más preferiblemente de 0,1 a 5 veces en peso.

25 La fase acuosa interna se puede liofilizar una vez en polvo y después disolver mediante la adición de agua a fin de obtener una concentración apropiada y luego comenzar a utilizar.

Por otra parte, un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se disuelve en un disolvente orgánico para producir una fase oleosa.

30 Ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, cloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo) e hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno). De todos ellos, se prefiere diclorometano.

La concentración de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo en un disolvente orgánico varía dependiendo del tipo y del peso molecular medio ponderado del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo y del tipo de disolvente orgánico; sin embargo, un valor expresado por la expresión:

35 
$$\left[ \frac{\text{peso de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo}}{\text{peso de un disolvente orgánico} + \text{peso de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo}} \right] \times 100\%$$

es por lo general de 0,01 a 90% (p/p) y preferiblemente de 0,01 a 70% (p/p). Se desea que la fase oleosa no contenga materiales insolubles.

40 A la solución de disolvente orgánico (fase oleosa) de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo obtenida de este modo, se añade una solución acuosa, una dispersión o una suspensión (fase acuosa interna) del compuesto (I) o de una sal del mismo, se dispersa y se emulsiona con un homomezclador, etc., para producir una emulsión de Agua/Aceite.

45 Cuando la emulsión de Agua/Aceite se produce a temperatura ambiente (19 a 25°C), la emulsión resultante de Agua/Aceite cambia con el paso del tiempo a un estado (por ejemplo, un estado gelatinoso), que es desfavorable para una emulsificación secundaria (descrita más adelante). En este caso, a veces es difícil producir microcápsulas con un alto rendimiento (el rendimiento utilizado en esta memoria se refiere a una relación del peso del compuesto (I) o una sal del mismo contenido en las microcápsulas frente al peso del compuesto (I) o una sal del mismo utilizado para una emulsión de Agua/Aceite).

Para evitar un cambio de este tipo, se prefiere que una emulsión de Agua/Aceite se produzca a una temperatura de 31°C o más (preferentemente 31 a 33°C).

50 Por otro lado, la emulsión anterior (ii), es decir, la fase oleosa que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, se produce del modo siguiente.

En primer lugar, se produce una solución de disolvente orgánico de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o

una sal del mismo. Como disolvente orgánico se utiliza el mismo disolvente orgánico utilizado para la producción de la emulsión de Agua/Aceite anterior.

5 La concentración de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo en una solución de disolvente orgánico varía dependiendo del tipo y del peso molecular medio ponderado del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo y del tipo de disolvente orgánico; sin embargo, un valor expresado por la expresión:

[peso de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico/(peso de un disolvente orgánico + peso de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico) (x 100%)

es por lo general de 0,01 a 70% (p/p) y preferiblemente de 1 a 60% (p/p).

10 A continuación, el compuesto (I) o una sal del mismo se disuelve o suspende en la solución de disolvente orgánico del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo para preparar una fase oleosa. La fase oleosa se puede producir también por disolución o suspensión de una solución, que se prepara disolviendo el compuesto (I) o una sal del mismo en un alcohol, en la solución de disolvente orgánico de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo. Ejemplos del alcohol para disolver el compuesto (I) o una sal del mismo incluyen metanol. Como alcohol se puede utilizar una mezcla en solución de ácido acético-alcohol (por ejemplo, una solución mixta de ácido acético-metanol) que contiene ácido acético. El contenido en ácido acético en la solución mixta de ácido acético-alcohol es por lo general de 0,1 a 100 veces en peso con relación al peso del alcohol. A la solución mixta de ácido acético-alcohol, se puede añadir un aminoácido (triptófano o arginina, etc.). El uso del aminoácido puede evitar a veces la reducción de la concentración sanguínea del compuesto (I) o de una sal del mismo en el período inicial (hasta 2 semanas después de la administración), después de que se administra la formulación de liberación sostenida de la presente invención. La cantidad de adición de aminoácido es por lo general de 0,0002 a 0,2 veces en peso con respecto al peso de un alcohol, preferiblemente de 0,001 a 0,2 veces en peso y aún más preferiblemente de 0,001 a 0,05 veces en peso.

25 La cantidad de compuesto (I) o de una sal del mismo que se va a utilizar se puede seleccionar de modo que la relación de compuesto (I) o de una sal del mismo relativa a un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, sea igual a la empleada en la producción de la emulsión anterior (i) de Agua/Aceite.

30 Posteriormente, la emulsión anterior (i) de Agua/Aceite o la fase oleosa (ii) se añade a una fase acuosa externa, se dispersa y se emulsiona (emulsificación secundaria) en un homomezclador, etc. para producir una emulsión (en lo sucesivo, la emulsión obtenida a partir de la emulsión de Agua/Aceite se denomina a veces una emulsión de Agua/Aceite/Agua, mientras que la emulsión obtenida a partir de la fase oleosa (ii) se denomina a veces una emulsión de Aceite/Agua).

La cantidad de fase acuosa externa que se va a utilizar es por lo general de 1 a 10.000 veces en volumen respecto a la fase de emulsión de Agua/Aceite o la fase oleosa, preferiblemente de 10 a de 5000 veces en volumen y en particular preferiblemente de 50 a 1000 veces en volumen.

35 A la fase acuosa externa se añade por lo general un emulsionante. Como emulsionante, se puede utilizar cualquier emulsionante siempre que por lo general pueda formar una emulsión estable de Agua/Aceite/Agua o una emulsión de Aceite/Agua. Ejemplos de los mismos incluyen un tensioactivo aniónico, un tensioactivo no iónico, un derivado de polioxietileno de aceite de ricino, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico. Entre ellos, se prefiere el poli(alcohol vinílico). La concentración de un emulsionante en una fase acuosa externa es por lo general de 0,001 a 20% (p/p), preferentemente de 0,01 a 10% (p/p) y en particular preferiblemente de 0,05 a 5% (p/p).

La emulsión de Agua/Aceite/Agua o la emulsión de Aceite/Agua (en lo sucesivo, cada una de estas se puede denominar a veces simplemente una emulsión) así obtenida se somete a un método de secado en agua para eliminar el disolvente orgánico contenido en la emulsión. De esta manera, se pueden producir las microcápsulas.

45 Por otra parte, además del método en el que se utiliza la emulsión mencionada anteriormente de Agua/Aceite/Agua o la emulsión de Aceite/Agua, existe un método de producción en el que una emulsión S (fase sólida)/A (fase oleosa), que se compone de una fase sólida que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo y una fase oleosa que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, se somete a un método de secado en agua.

50 En primer lugar, un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo se disuelve en un disolvente orgánico. En la solución de disolvente orgánico resultante, el compuesto (I) o una sal del mismo se dispersa. En ese momento, se pueden seleccionar las cantidades de compuesto (I) o de una sal del mismo y de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo que se van a utilizar, de tal manera que la relación de compuesto (I) o de una sal del mismo con el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, sea igual a la utilizada en la producción de la anterior emulsión (i) de Agua/Aceite. Como disolvente orgánico se utiliza el mismo disolvente orgánico que el utilizado en la producción de la emulsión de Agua/Aceite. Por otra parte, para dispersar uniforme-

mente el compuesto (I) o una sal del mismo en el disolvente orgánico se utiliza, por ejemplo, una radiación ultrasónica, un agitador con forma de turbina o un homogeneizador.

5 A continuación, la emulsión de S/A así preparada se añade adicionalmente a una fase acuosa externa y se dispersa y se emulsiona empleando, por ejemplo, radiación ultrasónica, un agitador con forma de turbina o un homogeneizador para producir una emulsión (en lo sucesivo denominada a veces una emulsión S (fase sólida)/A (fase oleosa)/A (fase acuosa)). Después, el disolvente de la fase oleosa se vaporiza para producir microcápsulas. En este momento, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente desde 1 vez a 10.000 veces la fase oleosa en volumen, más preferiblemente de 10 veces hasta 5000 veces y particularmente más preferible de 50 veces hasta 1000 veces.

10 A la fase acuosa externa se puede añadir un emulsionante tal como se ha mencionado anteriormente. La cantidad utilizada de fase acuosa externa y el tipo y la concentración del emulsionante que se va a añadir a la fase acuosa externa son los mismos que los empleados en la producción de la emulsión anterior de Agua/Aceite/Agua.

La emulsión de Sólido/Aceite/Agua así obtenida se somete a un método de secado en agua para eliminar el disolvente orgánico. De esta manera, se pueden producir las microcápsulas.

15 Las microcápsulas obtenidas mediante el uso de una emulsión de Agua/Aceite/Agua, una emulsión de Aceite/Agua, una emulsión de Sólido/Aceite/Agua se separaron por centrifugación, tamizado o filtración, y luego, si era necesario, se lavaron con agua destilada para eliminar un emulsionante, etc., fijado a la superficie de las microcápsulas. A continuación, las microcápsulas se dispersan en agua destilada, etc., se liofilizan y, si es necesario, se calientan para eliminar adicionalmente agua y un disolvente orgánico en la microcápsula. El calentamiento se puede realizar a presión reducida. Como condiciones de una etapa de calentamiento, el secado térmico se lleva a cabo a una temperatura, que no es menor que una temperatura de transición vítrea del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico usado y a la que las partículas de la microcápsula no se adhieren entre sí. Preferiblemente, el secado térmico se lleva a cabo en el intervalo de temperatura desde la temperatura de transición vítrea de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o de una sal del mismo hasta una temperatura superior en aproximadamente 30°C a la misma. La temperatura de transición vítrea utilizada en esta memoria se refiere a un punto medio de las temperaturas obtenidas mediante medición, utilizando un calorímetro diferencial de barrido a una tasa de aumento de la temperatura de 10 a 20°C/minuto.

#### (2-b) Método de separación de fase

30 Cuando las microcápsulas se producen por este método, un agente de coacervación se añade gradualmente con agitación a la emulsión de Agua/Aceite descrita anteriormente (2-a) en el método de secado en agua. De esta manera, las microcápsulas se precipitan y solidifican. La cantidad de agente de coacervación se selecciona entre 0,01 a 1.000 veces el volumen de la fase oleosa, preferiblemente de 0,05 a 500 veces y en particular preferiblemente de 0,1 a 200 veces.

35 El agente de coacervación no está particularmente limitado, siempre y cuando sea un compuesto polimérico miscible con un disolvente orgánico, un compuesto a base de aceite mineral o un compuesto a base de aceite vegetal, etc., y no disuelve un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo. Ejemplos específicos de los mismos que se pueden utilizar, incluyen aceite de silicio, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de linaza, aceite mineral, n-hexano y n-heptano. Estos se pueden utilizar como una mezcla de dos tipos o más.

40 Después de que las microcápsulas así obtenidas se han separado, se lavan repetidamente con heptano, etc. para eliminar el agente de coacervación, etc. y se secan a presión reducida. Alternativamente, el lavado se lleva a cabo de la misma manera como se ha descrito en el método anterior (2-a) de secado en agua, seguido de liofilización y secado por calentamiento.

#### (2-c) Método de secado por pulverización

45 Cuando las microcápsulas se producen por este método, la emulsión de Agua/Aceite descrita en el método anterior (2-a) de secado en agua, se pulveriza con una boquilla en una cámara de deshidratación de un secador por pulverización, para volatilizar el disolvente orgánico en microgotas líquidas en un tiempo extremadamente corto. Ejemplos de la boquilla incluyen un tipo de boquilla de dos fluidos, un tipo de boquilla a presión y un tipo de disco de rotación. A continuación, si es necesario, se realiza el lavado de la misma manera que se ha descrito en el método anterior (2-a) de secado en agua y, posteriormente, se puede liofilizar y secar adicionalmente por calentamiento.

50 Como una forma de dosificación distinta de la microcápsula mencionada anteriormente, se pueden mencionar las micropartículas que se obtienen mediante el secado de una emulsión de Agua/Aceite descrita en el método anterior (2-a) de secado en agua, por ejemplo, mediante un evaporador rotatorio, en un sólido, mientras que se vaporiza un disolvente orgánico y agua controlando el grado de vacío, y después por pulverización con un molino de chorro, etc.

55 Por otra parte, las micropartículas pulverizadas se lavan de la misma manera que se ha descrito en el método anterior (2-a) de secado en agua y, posteriormente, se pueden liofilizar y se secan adicionalmente por calentamiento.

- 5 En la dispersión de las microcápsulas producidas en las secciones anteriores (2-a), (2-b) o (2-c) en agua destilada, etc., se puede añadir un agente de prevención de la agregación con el fin de evitar la agregación de las partículas entre sí. Ejemplos de agentes de prevención de la agregación incluyen polisacáridos solubles en agua tales como manitol, lactosa, glucosa, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz) y ácido hialurónico o una sal de metal alcalino del mismo; proteínas tales como glicina, fibrina y colágeno; y sales inorgánicas tales como cloruro sódico y fosfato ácido de sodio. Entre ellos, se prefiere manitol. La cantidad de agente de prevención de la agregación que se va a utilizar es preferiblemente de 2 a 100 partes en peso con respecto a la microcápsula (100 partes en peso) y aún más preferiblemente de 10 a 25 partes en peso.
- 10 Por otra parte, las microcápsulas se calientan y luego se enfrían de la misma manera que se ha descrito en el caso anterior (1-a) para obtener un molde en forma de disco, forma de película y forma de varilla, etc.
- El contenido en compuesto (I) o una sal del mismo en una microcápsula no está particularmente limitado; sin embargo, con respecto a una formulación de liberación sostenida de un mes, el contenido del mismo es, por ejemplo, de 4% en peso o más a 10% en peso o menos y preferiblemente de 6% en peso o más a 10% en peso o menos.
- 15 En diversos métodos de producción tal y como se ha mencionado anteriormente, al disolver un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo en un disolvente orgánico, se puede añadir óxido de zinc al disolvente orgánico.
- La cantidad de óxido de zinc que se va a utilizar es, por ejemplo, de 0,01 a 100 partes en peso con relación a un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo (100 partes en peso), preferiblemente de 0,1 a 20 partes en peso.
- 20 Por otra parte, el tamaño de las partículas de óxido de zinc es por lo general de 0,001 a 10  $\mu\text{m}$  y preferiblemente de 0,005 a 1  $\mu\text{m}$ .
- Del mismo modo, la formulación de liberación sostenida obtenida mediante el uso de óxido de zinc tiene excelentes propiedades, más específicamente, "la tasa de captación de un fármaco es alta" y "un fármaco puede ser liberado persistentemente durante un periodo de tiempo extenso", etc.
- 25 En la producción de la formulación de liberación sostenida de la presente invención, el compuesto (I) o una sal del mismo se puede disolver en una solución acuosa de una sal volátil, por ejemplo, acetato de amonio, liofilizarse y a continuación, comenzar a utilizar.
- El producto liofilizado del compuesto (I) o de una sal del mismo, obtenido por tratamiento con acetato de amonio de esta manera tiene un tamaño de partículas pequeño y una excelente capacidad operativa, y por lo tanto es ventajoso en la producción de una formulación de liberación sostenida.
- 30 A la formulación de liberación sostenida de la presente invención obtenida de este modo, si se desea, se pueden añadir apropiadamente aditivos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un agente estabilizante, conservante, calmante). Ejemplos de la forma de dosificación de la formulación de liberación sostenida de la presente invención incluyen agentes parenterales (por ejemplo, una inyección, un implante, un supositorio) y agentes de administración oral (por ejemplo, una formulación sólida tal como un agente capsular, un comprimido, un gránulo, un polvo; una formulación líquida tal como un jarabe, una emulsión y una suspensión). Ejemplos del agente estabilizante incluyen seroalbúmina humana y polietilenglicol. Ejemplos del agente conservante incluyen alcohol bencílico y fenol. Ejemplos del agente calmante incluyen cloruro de benzalconio y clorhidrato de procaína. En la formulación de liberación sostenida de la presente invención, el contenido en compuesto (I) o una sal del mismo se selecciona generalmente y de manera apropiada dentro del intervalo de 0,01 a 33% (p/p) con respecto a la formulación de liberación sostenida total.
- 35 40 Una formulación de liberación sostenida de un mes producida por un método que emplea una emulsión de Agua/Aceite/Agua que contiene el compuesto (I) o una sal del mismo, puede mantener una concentración sanguínea del fármaco a un nivel más elevado durante un período de liberación sostenida y por lo tanto es mejor que una formulación de liberación sostenida de un mes producida a partir de una emulsión de Aceite/Agua.
- 45 La formulación de liberación sostenida de la presente invención es excelente porque una concentración sanguínea de un fármaco del compuesto (I) o de una sal del mismo es estable en un periodo de liberación sostenida.
- La formulación de liberación sostenida de la presente invención es preferiblemente un agente parenteral y aún más preferiblemente una inyección. Por ejemplo, cuando la formulación de liberación sostenida está en forma de microcápsulas, las microcápsulas se utilizan en combinación con un agente dispersante (por ejemplo, un tensioactivo tal como Tween 80 y HCO-60; un polisacárido tal como carboximetilcelulosa, alginato de sodio y ácido hialurónico), un agente conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno) y un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa), etc. para preparar una suspensión acuosa. De esta manera, se puede obtener una inyección de liberación sostenida. Por otra parte, una inyección de liberación sostenida se puede obtener también mediante la dispersión de microcápsulas en un aceite vegetal tal como aceite de sésamo y aceite de maíz o en el aceite vegetal al que se añade un fosfolípido tal como lecitina, o en un triglicérido de cadena media (por ejemplo,
- 50 55

Miglyol 812) para obtener una suspensión oleosa.

5 Cuando la formulación de liberación sostenida está, por ejemplo, en forma de microcápsulas, el tamaño de partícula de las microcápsulas que se utilizan como una inyección en suspensión puede ser satisfactorio si satisface la poli-dispersidad y el intervalo que pasa a través de una aguja de la jeringa. Como un tamaño promedio de partícula de las mismas, por ejemplo, se puede mencionar el intervalo de 0,1 a 300  $\mu\text{m}$ . El tamaño promedio de partícula de las mismas se encuentra preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 150  $\mu\text{m}$  y particularmente preferiblemente de 2 a 100  $\mu\text{m}$ .

10 Las microcápsulas mencionadas anteriormente se tratan asépticamente con un método que lleva a cabo la totalidad de las etapas de producción en condiciones asépticas, un método de esterilización con rayos gamma y un método de adición de un agente aséptico. El método no está particularmente limitado.

Dado que la formulación de liberación sostenida de la presente invención tiene una toxicidad baja, se puede administrar de forma estable por vía oral o parenteral a mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, mandril, chimpancé, cerdo, vaca, oveja, caballo, perro, gato, ratón, rata).

15 La formulación de liberación sostenida de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de todas las enfermedades en las que está implicada una actividad fisiológica de metastina. En particular, la formulación de liberación sostenida de la presente invención se puede utilizar con eficacia en el tratamiento o la prevención del cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso, cáncer de recto, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tumor cerebral), una enfermedad pancreática (por ejemplo, pancreatitis aguda o crónica), corioma, mola hidatiforme, mola invasora, aborto involuntario, hipogénesis fetal, anomalías de sacarometabolismo, lipidosis y parto anormal.

La formulación de liberación sostenida de la presente invención es particularmente útil como un agente terapéutico o un agente profiláctico contra el cáncer (cáncer de próstata preferentemente, más preferiblemente cáncer de próstata independiente de andrógenos).

25 La dosis de la formulación de liberación sostenida de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del tipo y del contenido del compuesto (I) o de una sal del mismo, que sirve como ingrediente eficaz, la forma de dosificación, la duración de la liberación, la diana de la administración, la vía de administración, el fin de la administración, la enfermedad diana y los síntomas, etc.; sin embargo, la dosis puede ser satisfactoria siempre y cuando el ingrediente eficaz se pueda mantener en un cuerpo vivo con una concentración farmacéuticamente eficaz durante un tiempo deseado. Por ejemplo, en la terapia de un paciente adulto con cáncer, cuando se administra la formulación de liberación sostenida de la presente invención, por ejemplo, en forma de una inyección de liberación sostenida de aproximadamente un mes, el compuesto (I) o una sal del mismo se utiliza en una cantidad, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,01 a 4 mg/kg de peso corporal, y preferiblemente de 0,03 a 0,6 mg/kg de peso corporal por administración. Por otra parte, cuando la formulación de liberación sostenida de la presente invención se administra, por ejemplo, como una inyección de liberación sostenida de aproximadamente tres meses, el compuesto (I) o una sal del mismo se usa en una cantidad, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,03 a 12 mg/kg de peso corporal, y preferiblemente de 0,09 a 1,8 mg/kg de peso corporal por administración. La frecuencia de la administración es, por ejemplo, una vez cada 3 semanas, una vez al mes o una vez cada tres meses y se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del contenido en compuesto (I) o de una sal del mismo, la forma de dosificación, la duración de la liberación, una enfermedad diana y la diana de la administración, etc. Como formulación de liberación sostenida de la presente invención, se menciona preferiblemente una formulación de liberación sostenida de 3 semanas a 4 meses, y aún más preferiblemente una formulación de liberación sostenida de 1 mes a 4 meses.

45 Por otra parte, la formulación de liberación sostenida de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros medicamentos (en lo sucesivo, denominados simplemente medicamento combinado) para diversas enfermedades en las que el compuesto (I) o una sal del mismo actúa farmacéuticamente de manera efectiva, en particular, agentes terapéuticos tales como un agente quimioterapéutico, un agente terapéutico hormonal y un agente inmunoterapéutico para el tratamiento del cáncer. En este momento, el periodo de administración de la formulación de liberación sostenida de la presente invención y el medicamento combinado no están limitados. Se pueden administrar a una diana de administración de forma simultánea o a intervalos de tiempo. La cantidad de dosificación de un medicamento combinado se puede seleccionar apropiadamente basándose en la cantidad de dosificación clínica. Por otra parte, una relación de mezcla de la formulación de liberación sostenida de la presente invención y un medicamento combinado, se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de una diana de la administración, la vía de administración, la enfermedad diana, los síntomas y la combinación, etc.

55 Ejemplos del agente quimioterapéutico incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, nimustina, ranimustina, carbocuoona), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, tegafur, carmofur, UFT, doxifuridina, citarabina, encitabina, mercaptopurina, ribósido de mercaptopurina, tioguanina), sustancias antibióticas contra el cáncer (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, pirarrubicina, idarrubicina, bleomicina, peplomicina, actinomicina) y agentes anticancerígenos derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, camptotecina, irinotecán), cisplatino, carboplatino, nedaplatino, paclitaxel, doce-

taxel y estramustina.

5 Ejemplos del agente terapéutico hormonal incluyen, hormonas adrenocorticoides (por ejemplo, prednisolona, prednisona, dexametasona, acetato de cortisona), estrógenos (por ejemplo, estradiol, etinilestradiol, fosfestrol, clorotrianiseno), antiestrógenos (por ejemplo, epitiostanol, mepitiostano, tamoxifeno, clomifeno), progesteronas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, didrogesterona, medroxiprogesterona, noretisterona, noretindrona) y derivados de LHRH (por ejemplo, acetato de leuporelina).

10 Ejemplos del agente inmunoterapéutico incluyen componentes microbianos o bacterianos (por ejemplo, un derivado de muramildipéptido, picibanil), polisacáridos que tienen una actividad inmunológica potenciadora (por ejemplo, lentinan, sizofiran, krestin), citocinas obtenidas por un método de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucina 2 (IL-2), interleucina 12 (IL-12), factor de necrosis tumoral (TNF)) y factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina).

15 Además, los medicamentos de los que se ha confirmado que tienen un efecto de alivio de la caquexia en modelos animales o en la práctica clínica; más específicamente, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina) [Cancer Research, vol. 49, páginas 5935 a 5939, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, páginas 213 a 225, 1994], glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), medicamentos basados en metoclopramida, medicamentos basados en tetrahidrocannabinol (la bibliografía es la misma que se ha mencionado anteriormente), agentes potenciadores del metabolismo de grasas (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico) [British Journal of Cancer, vol. 68, páginas 314 a 318, 1993], hormona del crecimiento, IGF-1, o anticuerpos contra un factor inductor de caquexia, es decir, TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6, oncostatina M, se pueden utilizar en combinación con la formulación de liberación sostenida de la presente invención.

Aparte de éstos, medicamentos generales para el uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades de la placenta y del páncreas, se pueden utilizar como medicamentos combinados. Ejemplos de tales medicamentos incluyen un agente antiinflamatorio, un agente antipirético/analgésico, un agente antibacteriano, un agente antivírico y un agente hormonal que se utilizan clínicamente en general.

25 En la memoria descriptiva, cuando las bases y los aminoácidos, etc. se expresan mediante abreviaturas, se expresan basándose en la Comisión de la IUPAC IUB sobre Nomenclatura Bioquímica o abreviaturas convencionales usadas rutinariamente en la técnica. Ejemplos de las mismas son las siguientes. Cuando posiblemente está presente un isómero óptico de un aminoácido, a menos que se especifique lo contrario, se muestra un aminoácido en forma L.

30 Ac: acetilo

AzaGly: azaglicina

Hyp: trans-4-hidroxiprolina

Leu: leucina

Thr: treonina

35 Arg(Me): N $\omega$ -metil arginina

Phe: fenilalanina

Tyr: tirosina

Trp: triptófano

Asn: asparagina

#### 40 **Ejemplos**

La presente invención se explicará más específicamente a continuación por medio de Ejemplos y Ejemplos de Ensayo; sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos.

45 En las recetas descritas como ejemplos, se utilizaron como componentes (aditivos) distintos de un componente activo, las sustancias descritas, por ejemplo, en la Farmacopea Japonesa, 15<sup>a</sup> revisión, "Japanese Standards for Pharmaceutical Ingredients" o sustancias adaptativas que figuran en la norma para aditivos farmacéuticos del 2003.

##### Ejemplo 1

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 7.900, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2469 g) se disolvió en diclorometano (10,9328 g). Esta solución (13,2188 g) se pesó y se mezcló

con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4796 g) en metanol (5,6505 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado un medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una cantidad reducida de agua destilada y se añadió manitol (0,8075 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era de 15,5%.

#### Ejemplo 2

Copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.500, relación Mw/Mn: 2,5; fabricados por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,9815 g, 5,9824 g, 5,9846 g, 5,9825 g) se disolvieron respectivamente en diclorometano (10,9244 g, 11,0231 g, 10,9199 g, 11,0646 g). Estas soluciones (13,4331 g, 13,3842 g, 13,0452 g, 13,0603 g) se pesaron por separado, se mezclaron con soluciones acuosas que se habían preparado disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,5744 g, 0,5739 g, 0,5752 g, 0,5707 g), respectivamente, en agua destilada (0,5333 g, 0,5318 g, 0,5597 g, 0,5479 g) y se emulsionaron empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar emulsiones de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, las emulsiones de Agua/Aceite se vertieron respectivamente en cuatro soluciones acuosas al 0,1% (p/p) (1 litro) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.), que se habían ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometieron a emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar emulsiones de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Las emulsiones de Agua/Aceite/Agua se agitaron cada una durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua), se tamizaron mediante el uso de un tamiz convencional de 75 µm, y luego las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar todas en una pequeña cantidad de agua destilada para reagruparlas en su totalidad y se añadió manitol (2,592 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,4%.

#### Ejemplo 3

Copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 7.900, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, relación Mw/Mn: 2,3; fabricados por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,9852 g, 5,9858 g, 5,9857 g, 5,9819 g) se disolvieron respectivamente en diclorometano (11,0099 g, 10,9211 g, 10,9389 g, 10,9393 g). Estas soluciones (13,0645 g, 13,0548 g, 13,0728 g, 13,0405 g) se pesaron por separado, se mezclaron con soluciones acuosas, que se habían preparado disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,5705 g, 0,5735 g, 0,5736 g, 0,5702 g), respectivamente, en agua destilada (0,5552 g, 0,6459 g, 0,5054 g, 0,5292 g) y se emulsionaron empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar emulsiones de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, las emulsiones de Agua/Aceite se vertieron respectivamente en cuatro soluciones acuosas de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se habían ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometieron a emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar emulsiones de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Cada una de las emulsiones de Agua/Aceite/Agua se agitaron durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua), se tamizaron mediante el uso de un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar todas en una pequeña cantidad de agua destilada para reagruparlas en su totalidad y se añadió manitol (2,596 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,7%.

#### Ejemplo 4

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 65/35, peso molecular medio ponderado Mw: 10.000, peso molecular medio numérico Mn: 4.200, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,85 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución se pesó (12,9 g), se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,573 g) en agua destilada (0,5 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solu-

ción acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,85 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,0%.

#### Ejemplo 5

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 65/35, peso molecular medio ponderado Mw: 14.200, peso molecular medio numérico Mn: 5.700, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,85 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución se pesó (12,9 g), y se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,573 g) en agua destilada (0,5 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,85 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,6%.

#### Ejemplo 6

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 50/50, peso molecular medio ponderado Mw: 13.900, peso molecular medio numérico Mn: 5.000, relación Mw/Mn: 2,8; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,85 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución se pesó (12,9 g), se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,573 g) en agua destilada (0,5 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: de 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,85 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,0%.

#### Ejemplo 7

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 50/50, peso molecular medio ponderado Mw: 15.900, peso molecular medio numérico Mn: 5.400, relación Mw/Mn: 2,9; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,85 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución se pesó (12,9 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,573 g) en agua destilada (0,5 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada

por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,85 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,6%.

#### 5 Ejemplo 8

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 50/50, el peso molecular medio ponderado Mw: 17.800, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, relación Mw/Mn: 3,6; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,85 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución se pesó (12,9 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,573 g) en agua destilada (0,5 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,85 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,1%.

#### Ejemplo 9

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 8.000, peso molecular medio numérico Mn: 3.500, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (42,11 g) se disolvió en diclorometano (78,81 g). Esta solución se pesó (15,50 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,710 g) en agua destilada (0,60 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,001% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,706 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,7%.

#### Ejemplo 10

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 7.800, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (409,80 g) se disolvió en diclorometano (757,76 g). Esta solución se pesó (795,45 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (35,10 g) en agua destilada (30,60 g) y se emulsionó empleando un RoboMix (fabricado por Tokushukika) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 1 min). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se enfrió a 10°C y, a continuación se vertió en una solución de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (50 litros), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, número de revoluciones de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm. Posteriormente, las microesferas se recogieron continuamente por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.000 rpm, caudal: 550 ml/min) usando una centrifuga (H-600S, fabricada por KOKUSAN Co., Ltd.). Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron empleando un tamiz convencional de 90 µm y, a continuación, se añadió manitol (42,436 g). La mezcla se liofilizó mediante el uso de un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,2%.

60

## Ejemplo 11

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 8.200, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (1423,4 g) se disolvió en diclorometano (2626,0 g). Esta solución se pesó (3,116 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (136,12 g) en agua destilada (120,02 g), y se emulsionó en un minimezclador (fabricado por Tokushukika) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 5800 rpm, 12 min). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (200 litros), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, número de revoluciones de la bomba de circulación: aproximadamente 2.500 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron continuamente por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.000 rpm, caudal: aproximadamente 600 ml/min) utilizando una centrifuga (de tipo especial H-1002, fabricada por KOKUSAN Co., Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron usando un tamiz convencional de 90 µm y, a continuación, se añadió manitol (169,40 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (RL-402BS, fabricado por Kyowa Vacuum Engineering. Co., Ltd.) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,6% y el rendimiento del compuesto (I) era del 63,2%.

## Ejemplo 11-2

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 8.000, peso molecular medio numérico Mn: 3.239, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (1431,8 g) se disolvió en diclorometano (2626,0 g). Esta solución se pesó (3121 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (137,1 g) en agua destilada (120,0 g), y se emulsionó en un minimezclador (fabricado por Tokushukika) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 5800 rpm, 12 min). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (200 litros), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (HOMOMIC LINE FLOW: fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, número de revoluciones de la bomba de circulación: aproximadamente 2.500 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron continuamente por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.000 rpm, caudal: aproximadamente 600 ml/min) utilizando una centrifuga (de tipo especial H-1002, fabricada por KOKUSAN Co., Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron usando un tamiz convencional de 90 µm y, a continuación, se añadió una solución acuosa de manitol al 15% (1300 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (RL-402BS, fabricado por Kyowa Vacuum Engineering. Co., Ltd.) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,0% y el rendimiento del compuesto (I) era del 81,2%.

Se demostró que se puede producir una microcápsula con un alto rendimiento ajustando la temperatura de la emulsión de Agua/Aceite a 31°C o superior (más específicamente, 32°C).

## Ejemplo 12

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 16.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,7; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2400 g) se disolvió en diclorometano (10,9393 g). Esta solución (13,2986 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4467 g) en metanol (5,6115 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se enfrió a aproximadamente 10°C, y a continuación, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó utilizando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,7430 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el

polvo de microcápsulas resultante era del 14,4%.

#### Ejemplo 13

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 17.600, peso molecular medio numérico Mn: 6.100, relación Mw/Mn: 2,9; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2402 g) se disolvió en diclorometano (10,9499 g). Esta solución (13,2229 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4367 g) en metanol (5,6085 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se enfrió a aproximadamente 10°C, y a continuación, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó utilizando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,7425 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 13,5%.

#### Ejemplo 14

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 8.100, peso molecular medio numérico Mn: 3.500, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,03 g) se disolvió en diclorometano (13,14 g). Esta solución (15,48 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,68 g) en metanol (2,80 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó utilizando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,847 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,1%.

#### Ejemplo 15

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/5, peso molecular medio ponderado Mw: 12.100, peso molecular medio numérico Mn: 5.200, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,02 g) se disolvió en diclorometano (13,16 g). Esta solución (15,59 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,68 g) en metanol (2,80 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó utilizando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,847 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,6%.

#### Ejemplo 16

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 14.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.200, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,24 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución (13,19 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,36 g) en metanol (5,59 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se

agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó utilizando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,855 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 14,1%.

## Ejemplo 17

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, el peso molecular medio ponderado Mw: 10.200, peso molecular medio numérico Mn: 4.400, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,02302 g) se disolvió en diclorometano (13,07 g). Esta solución se pesó (15,25 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,68223 g) en agua destilada (0,60332 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) usando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,917 g). La mezcla se liofilizó con un liofilizador (DF-01 H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,4%.

## Ejemplo 18

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 14.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.200, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,03252 g) se disolvió en diclorometano (13,14 g). Esta solución (15,51 g) se pesó, se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,68946 g) en agua destilada (0,59202 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua/aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,838 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,3%.

## Ejemplo 19

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 12.100, peso molecular medio numérico Mn: 5.200, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,25043 g) se disolvió en diclorometano (10,95 g). Esta solución se pesó (13,25 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,36512 g) en agua destilada (1,20535 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua/aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,852 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 12,4%.

## Ejemplo 20

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 14.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.200, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,24105 g) se disolvió en diclorometano (10,93 g). Esta solución se pesó (13,21 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,36150 g) en agua destilada (1,20335 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua/aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria usando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMACCR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,855 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 11,8%.

## Ejemplo 21

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 10.100, peso molecular medio numérico Mn: 4.100, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,0461 g) se disolvió en diclorometano (13,33 g). Esta solución (15,55 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,6874 g) en metanol (2,84 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,853 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,0%.

## Ejemplo 22

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 12.200, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,0265 g) se disolvió en diclorometano (13,21 g). Esta solución (15,52 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,6837 g) en metanol (2,89 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,857 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,7%.

## Ejemplo 23

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,25758 g) se disolvió en diclorometano (24,09 g). Esta solución (15,57 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,7413 g) en metanol (2,81 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se

tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,840 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,3%.

## Ejemplo 24

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 16.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.500, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,25830 g) se disolvió en diclorometano (24,07 g). Esta solución (15,52 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,7396 g) en metanol (2,81 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,875 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,4%.

## Ejemplo 25

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 18.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.900, relación Mw/Mn: 2,7; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,26369 g) se disolvió en diclorometano (24,08 g). Esta solución (15,51 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,7407 g) en metanol (2,81 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,851 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,5%.

## Ejemplo 26

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 12.200, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,26412 g) se disolvió en diclorometano (24,13 g). Esta solución se pesó (15,54 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,74057 g) en agua destilada (0,60272 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75  $\mu\text{m}$  y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,899 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,1%.

## Ejemplo 27

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado

Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,28203 g) se disolvió en diclorometano (24,08 g). Esta solución se pesó (15,49 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,73955 g) en agua destilada (0,60079 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,896 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,7%.

## Ejemplo 28

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 16.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.500, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,25986 g) se disolvió en diclorometano (24,05 g). Esta solución se pesó (15,57 g), se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,74347 g) en agua destilada (0,60239 g), y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,857 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 6,0%.

## Ejemplo 29

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 18.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.900, relación Mw/Mn: 2,7; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,27697 g) se disolvió en diclorometano (24,03 g). Esta solución (15,71 g) se pesó, se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (0,74460 g) en agua destilada (0,60206 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,851 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 5,3%.

## Ejemplo 30

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 8.100, peso molecular medio numérico Mn: 3.500, relación Mw/Mn: 2,3; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2733 g) se disolvió en diclorometano (11,01 g). Esta solución (13,23514 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,3694 g) en metanol (5,77 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1%

(p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,852 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 15,6%.

#### Ejemplo 31

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 10.100, peso molecular medio numérico Mn: 4.100, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2776 g) se disolvió en diclorometano (11,10 g). Esta solución (13,23086 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,3706 g) en metanol (5,67 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,855 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 15,0%.

#### Ejemplo 32

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 12.200, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,2711 g) se disolvió en diclorometano (11,01 g). Esta solución (13,23944 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,3664 g) en metanol (5,66 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,850 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 14,3%.

#### Ejemplo 33

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, el peso molecular medio ponderado Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,2578 g) se disolvió en diclorometano (24,09 g). Esta solución (13,24 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,4783 g) en metanol (5,62 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,854 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 15,7%.

## Ejemplo 34

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, el peso molecular medio ponderado Mw: 16.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.500, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,2583 g) se disolvió en diclorometano (24,07 g). Esta solución (13,21 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,4795 g) en metanol (5,60 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,864 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 16,6%.

## Ejemplo 35

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 18.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.900, relación Mw/Mn: 2,7; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,2370 g) se disolvió en diclorometano (24,08 g). Esta solución (13,24 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,4826 g) en metanol (5,62 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,852 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 16,5%.

## Ejemplo 36

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 12.200, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,26412 g) se disolvió en diclorometano (24,13 g). Esta solución (13,31 g) se pesó, se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,48118 g) en agua destilada (1,20759 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,890 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 11,3%.

## Ejemplo 37

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,28203 g) se disolvió en diclorometano (24,08 g). Esta solución (13,39 g) se pesó, se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,45645 g) en agua destilada (1,20538 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p)

(EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,909 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 12,4%.

#### Ejemplo 38

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 16.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.500, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,25986 g) se disolvió en diclorometano (24,05 g). Esta solución (13,23 g) se pesó, se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,48385 g) en agua destilada (1,20734 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,886 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 10,9%.

#### Ejemplo 39

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 18.300, peso molecular medio numérico Mn: 6.900, relación Mw/Mn: 2,7; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (13,27697 g) se disolvió en diclorometano (24,03 g). Esta solución (13,28 g) se pesó, se mezcló con una solución acuosa preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,47734 g) en agua destilada (1,20452 g) y se emulsionó empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, la emulsión de Agua/Aceite que se había ajustado a 32°C, se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Agua/Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,878 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 10,9%.

#### Ejemplo 40

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 16.200, peso molecular medio numérico Mn: 6.800, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,020 g) se disolvió en diclorometano (13,132 g). Esta solución (15,4976 g) se pesó, se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,6831 g) en metanol (2,79729 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabri-

cada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,842 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,7%.

#### 5 Ejemplo 41

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 18.100, peso molecular medio numérico Mn: 7.500, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (7,022 g) se disolvió en diclorometano (13,132 g). Esta solución (15,4936 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,6831 g) en metanol (2,8081 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,842 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 8,2%.

#### Ejemplo 42

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 16.200, peso molecular medio numérico Mn: 6.800, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,243 g) se disolvió en diclorometano (10,924 g). Esta solución (13,2289 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,3647 g) en metanol (5,6052 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,856 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 14,9%.

#### Ejemplo 43

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 85/15, peso molecular medio ponderado Mw: 18.100, peso molecular medio numérico Mn: 7.500, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,243 g) se disolvió en diclorometano (10,921 g). Esta solución (113,2253 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada por disolución de un acetato del compuesto (I) (1,3668 g) en metanol (5,6024 g) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,842 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 14,1%.

#### Ejemplo 44

Ácido acético (6,92642 g) y metanol (4,82027 g) se mezclaron. La solución resultante (4,76611 g) se utilizó para disolver triptófano (0,26503 g). La solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano se utilizó para disolver un acetato del compuesto (I) (1,21857 g) para preparar una solución de metanol/ácido acético en la que se disolvieron el triptófano y el acetato del compuesto (I). Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 10.100, peso molecular medio numérico Mn: 4.100, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,26043 g) se disolvió en diclorometano (11,04 g).

Esta solución (13,39 g) se pesó y se mezcló con la solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano y el acetato del compuesto (I) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,849 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 13,2%.

#### Ejemplo 45

Ácido acético (6,91984 g) y metanol (4,79744 g) se mezclaron. La solución resultante (4,63624 g) se utilizó para disolver triptófano (0,13000 g). La solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano se utilizó para disolver un acetato del compuesto (I) (1,20032 g) para preparar una solución de metanol/ácido acético en la que se disolvieron el triptófano y el acetato del compuesto (I).

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 10.100, peso molecular medio numérico Mn: 4.100, relación Mw/Mn: 2,5; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,25830 g) se disolvió en diclorometano (11,06 g). Esta solución (13,40 g) se pesó y se mezcló con la solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano y el acetato del compuesto (I) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,217 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas.

#### Ejemplo 46

Ácido acético (6,91984 g) y metanol (4,82027 g) se mezclaron. La solución resultante (4,63624 g) se utilizó para disolver triptófano (0,26503 g). La solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano se utilizó para disolver un acetato del compuesto (I) (1,21100 g) para preparar una solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano y el acetato del compuesto (I).

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,26571 g) se disolvió en diclorometano (11,01 g). Esta solución (13,35 g) se pesó y se mezcló con la solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano y el acetato del compuesto (I) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,849 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas.

#### Ejemplo 47

Ácido acético (6,91984 g) y metanol (4,82027 g) se mezclaron. La solución resultante (4,63624 g) se utilizó para disolver triptófano (0,13000 g). La solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano se utilizó para disolver un acetato del compuesto (I) (1,20702 g) para preparar una solución de metanol/ácido acético en la que se disolvieron triptófano y el acetato del compuesto (I).

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 95/5, peso molecular medio ponderado Mw: 14.000, peso molecular medio numérico Mn: 5.900, relación Mw/Mn: 2,4; fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (6,27641 g) se disolvió en diclorometano (10,96 g). Esta solución (13,32 g) se pesó y se mezcló con la solución de metanol/ácido acético que disolvía triptófano y el acetato del compuesto (I) para obtener una fase oleosa. Posteriormente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se había ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se emulsionó mediante el uso de un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión de Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de Aceite/Agua se agitó durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizó empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,847 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas.

#### Ejemplo Comparativo 1

Copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico (ácido láctico/ácido glicólico = 75/25, peso molecular medio ponderado Mw: 4.200, peso molecular medio numérico Mn: 1.800, relación Mw/Mn: 2,3; fabricados por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (5,9212 g, 5,9255 g, 5,9255 g, 5,9229 g) se disolvieron respectivamente en diclorometano (10,9736 g, 10,9566 g, 11,0430 g, 10,9739 g). Estas soluciones (13,1036 g, 12,9562 g, 12,9643 g, 12,9602 g) se pesaron por separado, se mezclaron con soluciones acuosas preparadas disolviendo respectivamente un acetato del compuesto (I) (0,5744 g, 0,5767 g, 0,5701 g, 0,5725 g) en agua destilada (0,5017 g, 0,5356 g, 0,5119 g, 0,5203 g), y se emulsionaron empleando un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar emulsiones de Agua/Aceite (número de revoluciones: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Posteriormente, las emulsiones de Agua/Aceite se vertieron respectivamente en cuatro soluciones acuosas de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) (1 litro), que se habían ajustado previamente a aproximadamente 18°C, y se sometieron a una emulsificación secundaria empleando un homomezclador en forma de turbina (fabricado por Tokushukika) para preparar emulsiones de Agua/Aceite/Agua (evolución de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Las emulsiones de Agua/Aceite/Agua se agitaron durante aproximadamente 3 horas (etapa del método de secado en agua) y se tamizaron empleando un tamiz convencional de 75 µm y, a continuación, las microesferas se recogieron por centrifugación (número de revoluciones: aproximadamente 2.500 rpm, 5 min) utilizando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Esto se dispersó de nuevo en agua destilada y se centrifugó adicionalmente para eliminar por lavado el medicamento libre, etc. Las microesferas recogidas se volvieron a dispersar todas en una pequeña cantidad de agua destilada para agruparlas en su totalidad y se añadió manitol (2,591 g). La mezcla se liofilizó en un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener polvo de microcápsulas. El contenido en compuesto (I) en el polvo de microcápsulas resultante era del 7,2%.

#### Ejemplo Comparativo 2

En el caso en el que una mezcla en solución de una solución preparada disolviendo un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico en diclorometano de la misma manera que en el Ejemplo 10 y una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto n° 550 descrito en el documento WO06/1499 (Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub>) (SEQ ID NO: 2), en agua destilada, se suspende en un minimezclador, la mezcla en solución se gelatiniza. Por lo tanto, no se puede obtener una emulsión de Agua/Aceite.

#### Ejemplo de Ensayo 1

El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 1 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 7 semanas.

#### Ejemplo de ensayo 2

El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 2 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 8 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 3

5 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 3 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 6 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 4

10 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 4 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 5 semanas.

## 15 Ejemplo de ensayo 5

20 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 5 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 5 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 6

25 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 6 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 3 semanas.

## Ejemplo de ensayo 7

30 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 7 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 3 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 8

40 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 8 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 5 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 9

45 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 9 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 6 semanas.

## 50 Ejemplo de ensayo 10

El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 10 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja

de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 5 semanas.

Ejemplo de ensayo 11

5 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 11 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 5 semanas.

Ejemplo de ensayo 11-2

15 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 11-2 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 5 semanas.

Ejemplo de ensayo 12

20 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 12 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 12 semanas.

25 Ejemplo de Ensayo 13

30 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 13 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 16 semanas.

Ejemplo de Ensayo 14

35 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 14 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 14 semanas.

Ejemplo de ensayo 15

40 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 15 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 12 semanas.

Ejemplo de ensayo 16

50 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 16 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 13 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 17

5 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 17 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 12 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 18

10 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 18 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 13 semanas.

## 15 Ejemplo de ensayo 19

20 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 19 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 13 semanas.

## Ejemplo de ensayo 20

25 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 20 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 14 semanas.

## Ejemplo de Ensayo 21

30 El polvo de las microcápsulas (1,6 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo Comparativo 1 se dispersó en un medio de dispersión (0,15 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (0,75 mg), polisorbato 80 (0,15 mg) y manitol (7,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 2 semanas.

## Ejemplo de ensayo 22

40 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 25 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 15 semanas.

## Ejemplo de ensayo 23

45 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 27 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 18 semanas.

## 50 Ejemplo de Ensayo 24

El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 29 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una agu-

ja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 18 semanas.

Ejemplo de ensayo 25

5 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 31 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 18 semanas.

Ejemplo de ensayo 26

15 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 32 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 15 semanas.

Ejemplo de Ensayo 27

20 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 33 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 15 semanas.

25 Ejemplo de ensayo 28

30 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 35 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 15 semanas.

Ejemplo de ensayo 29

35 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 37 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 18 semanas.

Ejemplo de Ensayo 30

40 El polvo de las microcápsulas (4,8 mg en forma de compuesto (I) libre) del Ejemplo 39 se dispersó en un medio de dispersión (0,45 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (2,25 mg), polisorbato 80 (0,45 mg) y manitol (22,5 mg)) y se administró por vía subcutánea a las porciones dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección de 22G. En un intervalo de tiempo predeterminado después de la administración, se tomaron muestras de sangre de la vena caudal y se midió la concentración del compuesto (I) en el plasma. Como resultado, se confirmó la liberación sostenida del compuesto (I) durante aproximadamente 18 semanas.

**Aplicabilidad industrial**

50 La preparación de liberación sostenida de la presente invención libera de manera estable un derivado de metastina durante un largo periodo de tiempo y también la eficacia del derivado metastina se aplica durante un periodo de tiempo extenso. Por otra parte, la preparación de liberación sostenida de la presente invención puede reducir la frecuencia de administración, mejorando con ello el bienestar de los pacientes y se puede utilizar como un medicamento clínico.



<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es azaglicina

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa es N-omega-metilarginina  
  
<400> 2

10 **Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp**  
**1 5**

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación de liberación sostenida que comprende un compuesto representado por la Fórmula:  
Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (I)
- 5 o una sal del mismo y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 40.000, o una sal del mismo.
2. La formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el peso molecular medio ponderado del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 6.000 a 20.000.
3. La formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el contenido en un ácido glicólico del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo es superior a 0% en peso y 60% en peso o menor.
- 10 4. La formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el contenido en un ácido glicólico del copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 5% en peso o superior y 50% en peso o menor.
5. La formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, en donde la formulación es un agente terapéutico o profiláctico contra el cáncer.
- 15 6. La formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, en donde la formulación es un agente parenteral.
7. Un método para producir la formulación de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende producir una emulsión de Agua/Aceite compuesta de una fase acuosa interna que contiene un compuesto representado por la Fórmula:
- 20 Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH<sub>2</sub> (I)
- o una sal del mismo, y una fase oleosa que contiene un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal del mismo, emulsionar adicionalmente la emulsión de Agua/Aceite para obtener una emulsión de Agua/Aceite/Agua, y someter la emulsión de Agua/Aceite/Agua a un método de secado en agua.
8. El método según la reivindicación 7, en el que la emulsión de Agua/Aceite se produce a una temperatura de 31°C o superior.
- 25