

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 402**

51 Int. Cl.:

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2003 PCT/JP2003/007950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2003 WO04000363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2003 E 03760937 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 1532985**

54 Título: **Procedimiento para producir una composición de liberación sostenida**

30 Prioridad:

25.06.2002 JP 2002185352

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

14.03.2017

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:

**YAMAMOTO, KAZUMICHI;
SAITO, KAZUHIRO y
HOSHINO, TETSUO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 605 402 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

Procedimiento para producir una composición de liberación sostenida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una composición de liberación sostenida que comprende una sustancia fisiológicamente activa y un polímero biodegradable.

Antecedentes de la invención

Los documentos JP-A 57-118512, JP-A 57-150609 y JP-A 6-145046 describen un método para producir una microcápsula de liberación sostenida a partir de una emulsión del tipo W/O usando un polímero biodegradable.

10 Un polímero biodegradable de liberación sostenida es útil cuando se usa, por ejemplo, como material de base para una microcápsula que encierra una sustancia fisiológicamente activa. Se sabe que el ácido poliláctico, un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico es útil como un polímero tal biodegradable (por ejemplo, el documento JP-A 11-269094).

15 El documento JP-A 7-97334 describe una preparación de liberación sostenida que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y polímero biodegradable que tiene un carboxilo terminal, y un procedimiento para producir la preparación de liberación sostenida.

Los documentos EP0586238 y US2002/0031545 describen un método para producir microcápsulas de liberación sostenida con acetato de leuporelina. Con el fin de proporcionar una emulsión W/O, la leuporelina se disuelve en agua y la solución se añade a una solución de ácido poliláctico en diclorometano. La fase interna puede contener además un agente de control del pH, tal como, por ej., el ácido acético.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir una composición de liberación sostenida que permita la formación estable de una emulsión de tipo W/O.

Descripción de la invención

25 Bajo tales circunstancias, los presentes inventores estudiaron intensamente con el fin de desarrollar un procedimiento para producir una composición de liberación sostenida que permita la formación estable de una emulsión del tipo W/O. Como resultado, encontraron que una emulsión del tipo W/O se puede estabilizar mediante el uso de una solución acuosa que contiene una cantidad en exceso de ácido acético respecto a leuporelina. Basándose en este hallazgo, se estudió más y finalmente se completó la presente invención.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto, que no es abarcada por el alcance de las reivindicaciones, no forma parte de la presente invención.

30 Es decir, la presente invención proporciona:

(1) un método para producir una microesfera o una composición de liberación sostenida de microcápsula, que comprende mezclar y emulsionar una solución acuosa que contiene leuporelina y ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,65 a 3 veces de la de dicha leuporelina con una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en diclorometano, y luego secar la resultante emulsión del tipo W/O;

35 (2) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde la solución acuosa es obtenida usando una sal de leuporelina con ácido acético;

(3) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde la proporción de dicha leuporelina en la composición de liberación sostenida es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50% en peso;

40 (4) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde la relación molar de ácido láctico frente a ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 100:0 a 50:50;

(5) el método de acuerdo con lo anterior (4), en donde la relación molar de ácido láctico frente a ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es 100:0;

(6) el método de acuerdo con lo anterior (1) en donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 5.000 a 50.000;

45 (7) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 17.000 a 30.000;

(8) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000 y el contenido de un polímero que

tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 o menos en dicho polímero de ácido láctico es 5% en peso o menos;

(9) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es un polímero de ácido láctico que tiene de 20 a 1.000 μmol de carboxilo terminal por unidad de masa (gramo) del polímero;

5 (10) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde el tamaño de partícula de la emulsión tipo W/O es de 0,1 a 300 μm ;

(11) el método de acuerdo con lo anterior (1), en donde el secado de la emulsión tipo W/O es secado en agua;

10 (12) el método de acuerdo con lo anterior (11), en donde una solución acuosa de un agente que regula la presión osmótica seleccionado de aminoácidos, glicerina, arabitol, xilitol, adonitol, manitol, sorbitol y dulcitol se usa como una fase acuosa externa en el secado en agua;

(13) el método de acuerdo con lo anterior (12), en donde el agente regulador de la presión osmótica es el manitol; y

15 (14) un uso de una solución acuosa que contiene leuprorelina y ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,65 a 3 veces de la de dicha leuprorelina con una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en diclorometano para producir una preparación de liberación sostenida de microesferas o microcápsulas que contiene dicha leuprorelina.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una fotografía que muestra el aspecto de emulsiones del tipo W/O preparadas en el Ejemplo Experimental 2. Los valores numéricos por debajo de la fotografía representan las relaciones molares de ácido acético respecto al fármaco.

20 La figura 2 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo de emulsificación y la viscosidad de una emulsión de tipo W/O en un caso en el que se utilizó ácido acético en una cantidad molar de 1,5 o más veces la del péptido A en el Ejemplo Experimental 6.

Los casos en los que las relaciones molares de ácido acético respecto a un fármaco son 1,4, 1,6, 1,8, 2,3 y 2,8 se muestran desde la izquierda.

25 La sustancia fisiológicamente activa que se utiliza en la presente invención la leuprorelina.

La proporción de la leuprorelina en la composición de la presente invención puede variar. Por ejemplo, es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 24% en peso, más preferiblemente aproximadamente de 5 a aproximadamente 24% en peso del peso total de la composición.

30 La leuprorelina es un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH). Es un péptido representado por la fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅. En la presente invención, la sustancia fisiológicamente activa es leuprorelina o una sal de la misma, en particular un acetato de la misma (es decir, el acetato de leuprorelina).

35 Las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva para los aminoácidos son de acuerdo a las definidas por la Comisión IUPAC-IUB sobre nomenclatura bioquímica o como se definen en European Journal of Biochemistry Vol. 138, pp. 9-37, 1984 o de acuerdo con las abreviaturas convencionales en el campo. Aunque los aminoácidos pueden tener isómeros ópticos, que están representados en configuración L a menos que se especifique lo contrario.

40 En la presente invención, la solución acuosa puede contener el ácido acético independientemente de la leuprorelina o en la forma de una sal con leuprorelina. Alternativamente, la solución acuosa puede contener tanto una sal de leuprorelina con el ácido acético como el ácido acético independiente de la leuprorelina.

Como se describe anteriormente, la leuprorelina se puede usar como tal o como una sal farmacológicamente aceptable de la misma en la presente invención.

45 Dicha sal incluye sales con ácidos inorgánicos (también denominados ácidos libres inorgánicos) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, etc.) y sales con ácidos orgánicos (también denominados ácidos orgánicos libres) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc.). Dicha sal es preferiblemente un acetato. Por ejemplo, se prefiere el acetato de leuprorelina.

50 Dicha sal incluye también las sales con bases inorgánicas (también denominadas bases libres inorgánicas) (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio y potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio) y sales

con bases orgánicas (también conocidas como bases libres orgánicas) (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trietilamina, aminoácidos básicos tales como arginina, etc.). La leuprorelina puede formar un compuesto complejo metálico (por ejemplo, un complejo de cobre, un complejo de zinc, etc.).

5 La leuprorelina o las sales de la misma pueden ser producidas de acuerdo con los métodos descritos en la literatura anteriormente mencionados o los boletines de patentes o métodos similares a ellos.

La cantidad de ácido acético utilizada es de 1,65 moles a 3 moles por 1 mol de leuprorelina.

10 En la presente invención, la proporción (% en peso) del ácido acético en la "solución acuosa" no está particularmente limitada siempre que se ejerza el efecto de la presente invención y es preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso.

Como se describió anteriormente, el ácido acético se puede añadir de forma independiente o en forma de una sal con leuprorelina a la solución acuosa. Alternativamente, la adición de ácido acético de forma independiente y la adición de una sal de leuprorelina con el ácido acético pueden combinarse.

15 El polímero biodegradable que se utiliza en la presente invención es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico.

20 El tipo de polimerización de monómeros puede ser cualquiera de los tipos aleatorio, de bloques y de injerto. El centro ópticamente activo en sus estructuras moleculares puede estar en cualquiera de las formas D-, L-, y DL. Los polímeros de ácido láctico-ácido glicólico también son conocidos como poli(lactida-co-glicólido), poli(ácido láctico-ácido co-glicólico), o copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; genéricamente se refiere a un homopolímero de ácido láctico, un homopolímero de ácido glicólico, y un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, a menos que se indique específicamente; o un homopolímero de ácido láctico también se conoce como un polímero de ácido láctico, ácido poliláctico o polilactida, y un homopolímero de ácido glicólico también se conoce como un polímero de ácido glicólico, ácido poliglicólico, o poliglicólido. Los más preferidos son los polímeros de ácido láctico-ácido glicólico que tienen el grupo carboxilo terminal libre.

25 El polímero puede ser en forma de una sal. Los ejemplos de tal sal incluyen sales con bases inorgánicas (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio y potasio, metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio), sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trietilamina, aminoácidos básicos tales como arginina), sales con metales de transición (por ejemplo, zinc, hierro, cobre) y sales complejas.

30 La relación de composición (% en moles) del polímero de ácido láctico-ácido glicólico está preferiblemente en el intervalo de 100/0 a aproximadamente 40/60, más preferiblemente en el intervalo de 100/0 a aproximadamente 50/50. Cuando la composición de liberación sostenida de la presente invención es una microcápsula de liberación sostenida a largo plazo que libera una sustancia fisiológicamente activa durante 2 meses o más, también se utiliza preferentemente un polímero de ácido láctico que tiene una relación de composición de 100/0.

35 La relación de isómeros ópticos [forma D/forma L (mol/mol%)] de ácido láctico, que es una de las unidades de repetición mínimas del "polímero de ácido láctico-ácido glicólico" está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 75/25 a aproximadamente 25/75. En particular, se utiliza generalmente un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de forma D/forma L (mol/mol%) en el intervalo de aproximadamente 60/40 a aproximadamente 30/70.

40 El peso molecular promedio en peso del "polímero de ácido láctico-ácido glicólico" está por lo general en el intervalo de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 100.000, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000, incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 17.000 a aproximadamente 30.000.

45 El grado de dispersión (peso molecular promedio en peso / peso molecular promedio en número) está por lo general en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4,0, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3,5. En este documento, los pesos moleculares promedio en peso y los grados de dispersión se miden por cromatografía de permeación en gel (GPC). Específicamente, el peso molecular promedio en peso significa un peso molecular promedio en peso basado en el poliestireno determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando poliestireno monodisperso como estándar, y el contenido de cada polímero se calcula usando el peso molecular promedio en peso obtenido de este modo. Las mediciones se llevaron a cabo mediante el uso de un aparato de GPC de alta resolución (HLC-8120 GPC, fabricado por Tosoh Corporation) (columna: Super H4000 x 2 y Super H2000 (fabricado por Tosho Corportation); fase móvil: tetrahidrofurano; caudal: 0,6 ml/min). La detección se lleva a cabo por refractometría diferencial.

50 La cantidad de carboxilo terminal libre contenida en el "polímero de ácido láctico-ácido glicólico" es preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 1000 μmol , más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 300 μmol por unidad de masa (gramo) del polímero.

En la presente invención, la cantidad molar del carboxilo terminal libre del polímero es preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 veces, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4 veces, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3,5 veces la de leuporelina.

- 5 La cantidad del carboxilo terminal libre descrita anteriormente se determina por un método de marcaje (en lo sucesivo denominado "la cantidad de carboxilo tal como se determina por un método de marcaje"). Específicamente, en el caso del ácido poliláctico, se disuelven W mg de ácido poliláctico en 2 ml de una mezcla 5 N de ácido clorhídrico/acetonitrilo (v/v = 4/96), y 2 ml de una solución 0,01 M de clorhidrato de o-nitrofenilhidrazina (ONPH) (5 N de ácido clorhídrico/acetonitrilo/etanol = 1,02/35/15) y 2 ml de una solución 0,15 M de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (piridina/etanol = 4v/96v) se añaden para hacerlos reaccionar a 40°C durante 30 minutos. Después se elimina el disolvente, el residuo se lava con agua (x 4) y después se disuelve en 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de una solución etanólica de 0,5 mol/L de hidróxido de potasio se añade para hacerlos reaccionar a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con una solución acuosa 1,5 N de hidróxido de sodio a Y mL. La absorbancia A (/cm) a 544 nm se mide usando una solución acuosa 1,5 N de hidróxido de sodio como control. La cantidad de carboxilo libre (C mol/L) de la misma se determina por valoración alcalina con una solución acuosa de ácido DL-láctico como sustancia de referencia. Cuando la absorbancia a 544 nm de la hidrazida DL-láctica preparada por el método de marcaje ONPH se define como B (/cm), la cantidad molar del carboxilo terminal libre por unidad de masa (gramo) del polímero se puede calcular por la siguiente fórmula:

$$[\text{COOH}] \text{ (mol/g)} = (\text{AYC})/(\text{WB}).$$

- 20 Aunque "la cantidad de carboxilo" se puede determinar también mediante la disolución del polímero en un disolvente de tolueno-acetona-metanol mixto y la titulación de la solución para un grupo carboxilo con una solución alcohólica de hidróxido de potasio utilizando fenolftaleína como indicador (en lo sucesivo, un valor determinado por este método se denominará como "la cantidad de carboxilo tal como se determina por un método de titulación alcalino"), se determina preferiblemente por el método de marcaje descrito anteriormente porque el punto final de la valoración puede ser indefinido como resultado de la competencia con la hidrólisis de la cadena principal del poliéster durante la valoración en el caso del método de titulación alcalino.

- 30 El "polímero de ácido láctico-ácido glicólico" puede ser producido mediante, por ejemplo, policondensación por deshidratación libre de catalizador de ácido láctico y ácido glicólico (documento JP-A 61-28521) o por polimerización por apertura de anillo a partir de compuestos de diéster cíclicos tales como lactida y glicolida por el uso de un catalizador (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. (1995)). Aunque un polímero obtenido por el método de polimerización por apertura de anillo conocido anteriormente descrito puede no tener carboxilos terminales libres, se puede modificar de modo que tenga algunos grupos carboxilo por unidad de masa, por ejemplo, por la reacción de hidrólisis descrita en el documento EP-A-0839525 y luego el polímero resultante se puede utilizar en la presente invención.

- 35 El "polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene carboxilo terminal libre" anteriormente descrito puede ser producido por un método conocido (por ejemplo, el método de policondensación por deshidratación sin catalizador; véase el documento JP-A 61-28521) o un método en virtud del mismo.

- 40 El polímero utilizado en la presente invención es preferiblemente un polímero de ácido láctico (en adelante en este documento, también referido como "el polímero de ácido láctico de la presente invención") y sus ejemplos incluyen un homopolímero de ácido láctico y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico. En el polímero de ácido láctico de la presente invención, el contenido de un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 o menos es habitualmente de aproximadamente 10% en peso o menos, preferiblemente de aproximadamente 5% en peso o menos, pero no limitado a ellos.

- 45 El peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico de la presente invención está por lo general en el intervalo de 15.000 a 50.000, preferiblemente en el intervalo de 15.000 a 40.000, más preferiblemente en el intervalo de 17.000 a 30.000.

- 50 Un polímero de ácido láctico de alto peso molecular que se utilizará como materia prima del polímero de ácido láctico de la presente invención puede estar disponible comercialmente o puede ser preparado por un método de polimerización conocido. El peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico de alto peso molecular está generalmente en el rango de 15.000 a 500.000, preferiblemente en el intervalo de 20.000 a 100.000. Un método de polimerización conocido incluye la polimerización por condensación de ácido láctico junto con, si es necesario ácido glicólico; polimerización de apertura de anillo de lactida junto con, si es necesario, glicólido usando un catalizador tal como un ácido de Lewis (por ejemplo, dietil zinc, trietilaluminio, octilato de estaño) o sales de metales; la polimerización de apertura de anillo descrita más arriba de lactida en presencia de un derivado de ácido hidroxicarboxílico en el que se protege el grupo carboxilo (por ejemplo, el documento WO 00/35990); polimerización de apertura de anillo de lactida usando un catalizador bajo calentamiento (por ejemplo, J. Med. Chem, 16, 897 (1973)); y copolimerización de lactida y glicolida.

- 5 La polimerización se obtiene mediante polimerización en masa que comprende fundir lactida y después someterla a reacción de polimerización o polimerización en solución que comprende disolver lactida en un disolvente adecuado y luego someterla a reacción de polimerización. Es preferible que sea utilizado un polímero obtenido por polimerización en solución como materia prima del polímero de ácido láctico de la presente invención desde el punto de vista de la productividad industrial.
- Los ejemplos de disolventes a utilizar para la disolución de lactida en la polimerización en solución incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, decalina, y dimetilformamida.
- 10 La hidrólisis del polímero de ácido láctico de alto peso molecular obtenido de esta manera se consigue mediante un método de hidrólisis conocido per se. Por ejemplo, el polímero de ácido láctico de alto peso molecular se puede disolver en un disolvente adecuado y después se hace reaccionar en presencia de agua y, si es necesario, un ácido.
- 15 Los ejemplos de disolventes a utilizar para disolver el polímero de ácido láctico de alto peso molecular incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno; éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano; acetona; y N, N-dimetilformamida. Cuando el polímero de ácido láctico de alto peso molecular se produce por polimerización utilizando un disolvente que puede ser también utilizado para la hidrólisis del polímero de ácido láctico de alto peso molecular, la polimerización y la hidrólisis se pueden realizar de forma continua sin aislar polímero de ácido láctico de alto peso molecular después de la polimerización.
- 20 La cantidad utilizada de un disolvente para disolver el polímero de ácido láctico de alto peso molecular es normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 veces, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces el peso del polímero de ácido láctico de alto peso molecular, que es el soluto.
- La cantidad de agua a añadir es generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 vez, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 veces el peso del polímero de ácido láctico de alto peso molecular.
- 25 Ejemplos de ácidos que se añaden si es necesario incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, y ácidos orgánicos tales como ácido láctico, ácido acético y ácido trifluoroacético. Se utiliza preferiblemente el ácido trifluoroacético.
- La cantidad de un ácido que se añade es generalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 veces, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 vez el peso del polímero de ácido láctico de alto peso molecular.
- 30 La temperatura de hidrólisis es por lo general de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80°C.
- El tiempo de hidrólisis varía dependiendo del peso molecular promedio en peso del polímero de alto peso molecular de ácido láctico que se utiliza y la temperatura de reacción, pero suele ser de unos 10 minutos a aproximadamente 100 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 horas.
- 35 La finalización de la hidrólisis se decide en base al peso molecular promedio en peso de un producto de hidrólisis. Específicamente, las muestras se recogen apropiadamente durante la hidrólisis y el peso molecular promedio en peso de un producto de hidrólisis en las muestras se determina por cromatografía de permeación en gel (GPC). Cuando el peso molecular promedio en peso está en el intervalo de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 50.000, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 40.000, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 17.000 a aproximadamente 30.000, se permite que se termine la hidrólisis.
- 40 Después de que el polímero de ácido láctico de alto peso molecular se hidroliza como se describe anteriormente, se obtiene una solución que contiene un producto de hidrólisis. Para la precipitación del polímero de ácido láctico objetivo de la solución, se utiliza un método que comprende poner en contacto la solución que contiene el producto de hidrólisis con un disolvente capaz de precipitar el polímero de ácido láctico objetivo contenido en la solución.
- 45 Un aspecto preferido de dicha solución que contiene el producto de hidrólisis es, por ejemplo, una solución de aproximadamente 10 a aproximadamente 50% en peso de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, preferiblemente de 15.000 a 40.000, más preferiblemente de 17.000 a 30.000 en un disolvente capaz de disolver un polímero de alto peso molecular de ácido láctico, tales como hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, diclorometano), hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno), éter cíclico (por ejemplo, tetrahidrofurano), acetona, o N,N-dimetilformamida.
- 50 Los ejemplos de disolventes usados para precipitar el polímero de ácido láctico objetivo contenido en la solución que contiene el producto de hidrólisis incluyen alcoholes tales como metanol y etanol, éteres lineales tales como éter isopropílico, hidrocarburos alifáticos tales como hexano y agua.

La cantidad de un disolvente a utilizar para precipitar el polímero de ácido láctico objetivo es habitualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 veces, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces el peso del disolvente de la solución que contiene el producto de hidrólisis.

5 En un ejemplo preferido de una combinación de dichos disolventes y sus cantidades para ser utilizados, el disolvente de la solución que contiene el producto de hidrólisis es diclorometano en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces el peso del soluto y el disolvente para disminuir la solubilidad del soluto es éter isopropílico en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces el peso de diclorometano.

10 Cuando un disolvente capaz de precipitar el soluto del polímero de ácido láctico objetivo se pone en contacto con una solución que contiene el producto de hidrólisis, la temperatura del disolvente es habitualmente de aproximadamente -20 a aproximadamente 60°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C y la temperatura de la solución que contiene el producto de hidrólisis es por lo general de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30°C.

15 La puesta en contacto del disolvente con la solución que contiene el producto de hidrólisis se logra mediante la adición de la solución que contiene el producto de hidrólisis en el disolvente en una etapa, añadiendo gota a gota la solución que contiene el producto de hidrólisis en el disolvente, añadiendo el disolvente en la solución que contiene el producto de hidrólisis en un paso, añadiendo gota a gota el disolvente en la solución que contiene el producto de hidrólisis.

20 El polímero de ácido láctico de la presente invención así obtenido tiene un grupo carboxilo terminal en una cantidad preferida para uso como material de base para preparaciones de liberación sostenida, y por lo tanto se usa preferiblemente como material de base para las preparaciones de liberación sostenida.

A continuación en este documento, se ejemplifica un método para producir una composición de liberación sostenida (por ejemplo, una microcápsula) que contiene leuprorelina o una sal del mismo y un polímero de ácido láctico o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención.

25 [En el proceso que se describe a continuación, los siguientes ingredientes (1) a (4) se puede añadir por un método ya conocido, si es necesario:

(1) vehículo del fármaco: albúmina, gelatina, ácido cítrico, ácido salicílico, etilendiaminotetraacetato sódico, dextrina, hidrógeno sulfito de sodio, compuestos de poliol, tales como polietilenglicol, agar, ácido alginico, alcohol de polivinilo, ácido amino básico;

30 (2) regulador de pH para mantener la estabilidad y la solubilidad de leuprorelina o una sal del mismo: ácido carbónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, arginina, lisina, una sal del mismo;

(3) Estabilizador para leuprorelina o la sal del mismo: albúmina, gelatina, ácido cítrico, etilendiaminotetraacetato sódico, dextrina, hidrógeno sulfito de sodio, compuestos de poliol, tales como polietilenglicol;

35 (4) Conservante: ésteres de para-hidroxibenzoato (por ejemplo, metil parabeno, propil parabeno, etc.), alcohol bencílico, clorobutanol, timerosal.

(I) Método W/O/W

En este método, primero, se prepara una solución del polímero en diclorometano.

40 La concentración del polímero en la solución varía dependiendo del peso molecular del polímero. Por ejemplo, la concentración del polímero es por lo general de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 50% en peso.

45 A continuación, como se ha descrito anteriormente, la leuprorelina se disuelve en una solución acuosa que contiene ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,65 a 3 veces de la de la leuprorelina. La leuprorelina puede ser también disuelta en la forma de una sal con ácido acético. El disolvente de la solución acuosa puede ser agua o una mezcla de agua y alcohol (por ejemplo, metanol, etanol).

La leuprorelina o una sal de la misma se añade de forma que su concentración en la solución se encuentre por lo general en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 10 g/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 5 g/ml, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 3 g/ml.

50 Además, se pueden usar solubilizantes o estabilizantes bien conocidos. Para disolver o dispersar leuprorelina y aditivos, pueden llevarse a cabo calentamiento, oscilación, agitación en la medida en que las actividades de los mismos no se vean afectadas. La solución acuosa obtenida de este modo se conoce como la fase acuosa interna.

La fase de aceite y la fase acuosa interna así obtenidas se emulsionan mediante un método bien conocido tal como homogeneización o sonicación para formar una emulsión de tipo W/O.

5 El polímero y la leuprorelina se mezclan de manera que la cantidad del carboxilo terminal (mol) por unidad de masa (gramo) del polímero sea por lo general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 veces, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 veces la cantidad molar de la leuprorelina.

El peso de la fase oleosa a ser mezclada es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 veces, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 veces, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 veces el peso de la fase acuosa interna.

10 La viscosidad de la emulsión de tipo W/O así obtenida está por lo general en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 10000 cp, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 5000 cp, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 3000 cp, incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 2000 cp, a de aproximadamente 12 a aproximadamente 25°C.

15 Cuando se emplea el método de la presente invención en la producción industrial, la viscosidad de la emulsión de tipo W/O está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 3.000 cp o menos, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2.000 cp o menos, incluso más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 2000 cp, a de aproximadamente 12 a aproximadamente 25°C.

20 A continuación, se añade la emulsión de tipo W/O así obtenida a una fase acuosa para formar un tipo de emulsión W (fase acuosa interna)/O (fase de aceite)/W (fase acuosa externa). Después de eso, el disolvente en la fase oleosa se volatiliza o difunde en la fase acuosa externa para preparar microcápsulas. En este momento, el peso de la fase acuosa externa es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 veces, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 5000 veces, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 veces, en particular preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 veces el peso de la fase de aceite.

25 Un emulsionante se puede añadir a la fase acuosa externa. El emulsionante puede ser por lo general cualquier emulsionante capaz de formar una emulsión de W/O/W tipo estable. Los ejemplos específicos de un emulsionante tal incluyen tensioactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, lauril sulfato de sodio, etc.), tensioactivos no iónicos [por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, Tween 80 y Tween 60 fabricados por Atlas Powder), derivados de aceite de ricino de polioxietileno (por ejemplo, HCO-60 y HCO-50, fabricado por Nikko Chemicals)], polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico. Estos emulsionantes se pueden utilizar individualmente o en combinación de dos o más de ellos. Se añade el emulsionante de manera que su concentración en la fase acuosa externa se encuentre preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso.

35 Un agente de regulación de la presión osmótica se puede añadir a la fase acuosa externa. Cualquier agente regulador de la presión osmótica puede ser usado con tal de que pueda producir una presión osmótica en una solución acuosa.

Ejemplos de tales agentes de regulación de la presión osmótica incluyen alcoholes polihidroxilados, alcoholes monohidroxilados, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, aminoácidos, y derivados de los mismos.

40 Ejemplos del alcohol polihidroxilado incluyen alcoholes trihidroxilados tales como glicerina, alcoholes pentahidroxilados tales como arabitol, xilitol y adonitol, y alcoholes hexahidroxilados tales como manitol, sorbitol y dulcitol. Entre ellos, se prefiere el alcohol hexahídrico y el manitol es particularmente preferido.

Los ejemplos del alcohol monohídrico incluyen metanol, etanol y alcohol isopropílico. Entre ellos, se prefiere el etanol.

45 Ejemplos del monosacárido incluyen pentosas tales como arabinosa, xilosa, ribosa y 2-desoxirribosa, y hexosas tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa y fucosa. Entre ellos, se prefiere hexosa.

Los ejemplos de oligosacáridos incluyen trisacáridos tales como maltotriosa y rafinosa, y tetrasacáridos tales como estaquirosa. Entre ellos, se prefiere el trisacárido.

50 Ejemplos del derivado de monosacárido, disacárido u oligosacárido incluyen glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, y ácido galacturónico.

Los aminoácidos pueden ser cualquier ácido L-amino y ejemplos de los mismos incluyen glicina, leucina y arginina. Entre ellos, se prefiere la L-arginina.

Estos agentes reguladores de la presión osmótica se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más de ellos. El agente de regulación de la presión osmótica se utiliza a una concentración tal que la presión osmótica de la fase

acuosa externa sea de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, preferiblemente de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces la de una solución salina fisiológica. Cuando se usa manitol como agente de regulación de la presión osmótica, su concentración es preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5%.

- 5 El diclorometano se elimina por un método ya conocido o un método en virtud del mismo. Ejemplos de tal método incluyen un método que comprende evaporar un disolvente orgánico bajo presión atmosférica normal o presión reducida gradualmente bajo agitación con un agitador de hélice, un agitador magnético, y un método que comprende evaporar un disolvente orgánico bajo un vacío regulado con un evaporador rotativo.

- 10 Las microcápsulas así obtenidas se recogen por centrifugación o filtración, se lavan con agua destilada varias veces para eliminar la leuprorelina libre, el emulsionante, el agente de regulación de la presión osmótica adheridos a sus superficies, se dispersan en agua destilada de nuevo, y después se liofilizan.

- 15 Un antifloculante se puede añadir para prevenir la floculación de las partículas durante el proceso de producción de las microcápsulas. Ejemplos de antifloculantes tales incluyen manitol, lactosa, glucosa, polisacáridos solubles en agua tal como almidón (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos tales como glicina y proteínas tales como fibrina y colágeno. En particular, se prefiere el manitol.

La cantidad de antifloculante tal como manitol que se añade es generalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 24% en peso de la cantidad de peso total de las microcápsulas.

- 20 Después de la liofilización, si se desea, el agua y el diclorometano pueden ser retirados de las microcápsulas calentando bajo un estado tal que las microcápsulas no se fusionen entre sí. Preferentemente, las microcápsulas se calientan a aproximadamente la temperatura de transición vítrea intermedia de las microcápsulas, que se determina con un calorímetro de barrido diferencial a una velocidad de aumento de la temperatura de 10°C a 20°C por minuto, o una temperatura ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea intermedia de las microcápsulas. Más preferiblemente, las microcápsulas se calientan a aproximadamente su temperatura de transición vítrea intermedia a aproximadamente 30°C de temperatura mayor que la temperatura de transición vítrea intermedia de las microcápsulas. En particular, las microcápsulas se calientan preferiblemente a aproximadamente su temperatura de transición vítrea intermedia a aproximadamente 10°C de temperatura más alta que la temperatura de transición vítrea intermedia de las microcápsulas, más preferiblemente de aproximadamente su temperatura de transición vítrea intermedia a aproximadamente 5°C de temperatura mayor que la temperatura de transición vítrea intermedia de las microcápsulas.

- 30 El tiempo de calentamiento varía dependiendo de la cantidad de las microcápsulas. En general, es de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 168 horas, preferiblemente de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, en particular preferiblemente de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas después de que las microcápsulas alcancen la temperatura deseada.

- 35 Un método para el calentamiento de las microcápsulas puede ser cualquier método capaz de calentar una población de microcápsulas de manera uniforme y no está particularmente limitado.

Ejemplos del método de secado por calor incluyen un método de secado por calor en un baño de temperatura constante, un baño de lecho fluidizado, un baño móvil o un horno y un método de secado por calor con microondas. Se prefiere un método de secado por calor en un baño de temperatura constante.

(II) Método de separación de fases

- 40 Cuando las microcápsulas se producen por este método, se añade un agente de coacervación lentamente a la emulsión de tipo W/O que contiene una composición compuesta por leuprorelina y el polímero que se describe en el método de secado en agua de lo anterior (I) con agitación para precipitar microcápsulas, que se solidifica entonces. La cantidad del agente de coacervación que se añade es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 veces, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 veces, en particular preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 veces el volumen de la fase de aceite.

- 50 El agente de coacervación incluye compuestos basados en polímeros, en aceite mineral o en aceite vegetal que son miscibles con un disolvente orgánico y que no disuelven el polímero de la presente invención. Los ejemplos específicos de tal agente de coacervación incluyen aceite de silicona, 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. Se pueden usar en combinación de dos o más de ellos.

Las microcápsulas así obtenidas se recogen, se lavan repetidamente con heptano para eliminar el agente de coacervación distinto de la composición compuesta de leuprorelina y el polímero, y después se secan a presión reducida. Alternativamente, las microcápsulas pueden lavarse de la misma manera que se describe en el método de secado en agua de lo anterior (I), a continuación, se liofilizan y adicionalmente se secan al calor.

(III) Método de secado en spray

- 5 Cuando las microcápsulas se producen por este método, la emulsión de tipo W/O que contiene una composición compuesta por leuprorelina y el polímero que se describe en el método de secado en agua de lo anterior (I) se pulveriza utilizando una boquilla en una cámara de secado de un secador por aspersion y el diclorometano contenido en las gotitas atomizadas se volatiliza a continuación en un periodo de tiempo extremadamente corto para obtener las microcápsulas. Ejemplos de boquillas de este tipo incluyen boquilla de dos fluidos, boquilla a presión, y boquilla de disco rotatorio. A partir de entonces, si es necesario, las microcápsulas pueden lavarse de la misma manera que se describe en el método de secado en agua de lo anterior (I), a continuación, se liofilizan y adicionalmente se secan al calor.
- 10 En la presente invención la relación de composición (relación molar) del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es preferiblemente de 100:0 a aproximadamente 50:50, más preferiblemente de 100:0. El polímero biodegradable es preferiblemente un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000 en el que el contenido del polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 o menos es de aproximadamente 5% en peso o menos.
- 15 El secado de la mezcla de la solución acuosa de leuprorelina y ácido acético y la solución de polímero en diclorometano se lleva a cabo preferiblemente por un método de secado en agua. En particular, un agente regulador de la presión osmótica se añade preferiblemente a una fase acuosa externa en el método de secado en agua.

El agente de regulación de la presión osmótica es preferiblemente manitol.

- 20 La composición de liberación sostenida producida por la presente invención se puede administrar como tal, o como una materia prima que puede formularse en diversas formas de dosificación tales como una inyección o implante para la administración en el músculo, tejido subcutáneo, órganos; un agente transmucosal para la administración en la cavidad nasal, el recto, útero; o un agente oral (tal como una cápsula (por ejemplo, una cápsula dura y una cápsula blanda), una preparación sólida tal como un gránulo y un polvo, y una preparación líquida tal como un jarabe, una emulsión y una suspensión).
- 25 Por ejemplo, la composición de liberación sostenida producida por la presente invención se puede mezclar con un medio de dispersión tal como un agente dispersante (por ejemplo, un tensioactivo tal como Tween 80 o HCO-60; polisacáridos tales como ácido hialurónico de sodio, carboximetilcelulosa o alginato sódico), un conservante (por ejemplo, metil parabeno, propil parabeno), y un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, prolina) para preparar una suspensión acuosa, o mezcla con un medio de dispersión tal como un aceite vegetal, tal como aceite de sésamo o aceite de maíz para preparar una suspensión oleosa, de manera que una inyección práctica de liberación sostenida pueda prepararse.
- 30

- El diámetro de partícula de la composición de liberación sostenida producida por la presente invención para uso como una inyección de suspensión debe estar en un intervalo tal que tiene una dispersabilidad satisfactoria y una capacidad satisfactoria para pasar a través de agujas. Por ejemplo, el diámetro medio de partícula está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 300 μm , preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 150 μm , más preferiblemente de aproximadamente 1 a 100 μm .
- 35

La composición de liberación sostenida producida por la presente invención se puede formular en una preparación estéril por cualquier método, incluyendo, pero no limitado a, las condiciones estériles durante todas las etapas de producción, la esterilización con radiación gamma y la adición de un antiséptico.

- 40 Para la inyección de liberación sostenida descrita anteriormente de la composición de liberación sostenida producida por la presente invención, un excipiente (por ejemplo, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa) puede añadirse a los componentes de la suspensión descrita anteriormente, y la suspensión resultante puede ser re-dispersa y luego liofilizada o secada por pulverización para obtener un sólido. En el momento de la administración, puede ser añadida agua destilada para inyección o cualquier medio de dispersión apropiado al sólido para obtener una inyección de liberación sostenida más estable.
- 45

En el caso en el que se añada un excipiente tal como manitol a la inyección de liberación sostenida de la composición de liberación sostenida producida por la presente invención, el contenido del excipiente es de aproximadamente 0 a 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20% en peso de la inyección conjunto.

- 50 En el caso en que la inyección de liberación sostenida de la composición de liberación sostenida se disperse en agua destilada para inyección o cualquier medio de dispersión adecuado en el momento de la administración, el contenido de la composición de liberación sostenida es de aproximadamente 1 a 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 60% en peso de la cantidad total del medio de dispersión y la composición de liberación sostenida.
- 55 La composición de liberación sostenida producida por la presente invención se puede formular en una preparación oral de acuerdo con un método ya conocido. Por ejemplo, la composición de liberación sostenida producida por la

5 presente invención se puede mezclar con un excipiente (por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, almidón, etc.), un
 desintegrante (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, etc.), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábica,
 carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etc.), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de
 10 magnesio, polietilenglicol 6000, etc.), moldeado por compresión, y luego, si es necesario, recubierto por un método
 ya conocido con el fin de enmascarar el sabor o dar propiedades entéricas o de liberación sostenida para obtener
 una preparación oral. Los ejemplos de tal agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa,
 hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, acetato ftalato de celulosa,
 ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroximetil celulosa, Eudragit (fabricado por Rohm
 Company, Alemania, copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico), y un pigmento tal como el dióxido de titanio o
 15 colcothar.

La composición de liberación sostenida producida de acuerdo con el método de la presente invención se puede
 formular en una preparación nasal en forma de un sólido, semi-sólido o líquido por un método ya conocido. Por
 ejemplo, la preparación nasal sólida puede ser una composición en polvo hecha de la composición de liberación
 sostenida por sí misma, o una composición en polvo producida por la mezcla de la composición de liberación
 sostenida con un excipiente (por ejemplo, glucosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina), un espesante (por
 15 ejemplo, goma natural, un derivado de celulosa, un polímero de ácido acrílico), seguido de pulverización. La
 preparación nasal líquida puede producirse como una suspensión oleosa o acuosa de una manera similar a la
 inyección anterior. La preparación semi-sólida se produce preferiblemente como un gel acuoso u oleoso o una
 pomada. Estas preparaciones nasales pueden contener un regulador de pH (por ejemplo, ácido carbónico, ácido
 20 fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ésteres de para-
 hidroxibenzoato, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etc.).

La composición de liberación sostenida producida por la presente invención se puede formular en un supositorio en
 forma de un líquido oleoso o acuoso sólido o semi-sólido o uno de acuerdo con un método ya conocido. Una base
 aceitosa utilizada para el supositorio anterior puede ser cualquier base oleosa que no disuelve una microcápsula.
 25 Ejemplos de una base tal oleosa incluyen glicérido de ácido graso superior [por ejemplo, manteca de cacao,
 productos de la serie Witepsol (Dynamite Nobel)], ácido graso medio [por ejemplo, productos de la serie Miglyol
 (Dynamite Nobel)] y aceite vegetal (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón).
 Ejemplos de una base acuosa incluyen polietilenglicol y propilenglicol. Ejemplos de base de gel acuosos incluyen
 gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo y polímeros de ácido acrílico.

30 La composición de liberación sostenida producida por la presente invención se usa preferiblemente como una
 inyección.

La composición de liberación sostenida producida por la presente invención es menos tóxica y por lo tanto se puede
 usar como un producto farmacéutico seguro para un mamífero (por ejemplo, humano, bovino, porcino, perro, gato,
 35 ratón, rata, conejo).

La dosificación de la composición de liberación sostenida producida por la presente invención varía dependiendo del
 contenido de leuprorelina o una sal del mismo como fármaco principal, la forma de dosificación, la duración de la
 liberación de leuprorelina o una de sus sales, la enfermedad objetivo, el animal objetivo, pero puede ser una
 cantidad eficaz de leuprorelina o una sal del mismo. Cuando la composición de liberación sostenida producida por la
 presente invención es una preparación de seis meses, por ejemplo, una dosis de leuprorelina o una sal del mismo
 40 como fármaco principal se puede seleccionar entre el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10
 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal para un
 adulto.

Una dosis de la composición de liberación sostenida producida por la presente invención puede ser seleccionada
 preferentemente de entre el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 50 mg/kg, más
 45 preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal para un adulto.

La frecuencia de administración puede ser una vez cada varias semanas, una vez al mes, una vez cada varios
 meses (por ejemplo, tres, cuatro o seis meses), y adecuadamente seleccionada dependiendo del contenido de
 leuprorelina o una sal del mismo como el fármaco principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación de
 leuprorelina o una sal del mismo, la enfermedad objetivo, el animal objetivo.

50 La composición de liberación sostenida producida por la presente invención se puede utilizar como un agente para
 prevenir o tratar diversas enfermedades dependientes de hormonas, especialmente un cáncer dependiente de
 hormonas (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la hipófisis) o enfermedades
 dependientes de hormonas sexuales tales como la hipertrofia prostática, endometriosis, histeromioma, pubertad
 precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual o síndrome de ovario multilocular; un agente para la
 55 contracepción (o para la prevención o el tratamiento de la infertilidad, si se utiliza un efecto de rebote después del
 periodo de descanso del fármaco); o un agente para prevenir o tratar enfermedades tales como la enfermedad de
 Alzheimer o inmunodeficiencias. La composición de liberación sostenida producida por la presente invención
 también se puede utilizar como un agente para prevenir o tratar tumores benignos o malignos que son
 independientes de las hormonas sexuales, pero sensibles a la LH-RH.

Se pensaba que era difícil administrar un agente de terapia hormonal, incluyendo el acetato de leuprorelina como un agente para prevenir la recurrencia postoperatoria del cáncer de mama a una paciente premenopáusicas porque algunas células de cáncer de mama son sensibles a la hormona y se cultivan por los estrógenos. Sin embargo, un agente que contiene leuprorelina o una sal del mismo (preferiblemente el acetato de leuprorelina), preparado de acuerdo con el método de la invención se pueden utilizar de forma inesperada como un agente para prevenir o suprimir la recurrencia postoperatoria del cáncer de mama premenopáusicas.

Una composición de liberación sostenida que comprende el agente anteriormente descrito que contiene microcápsulas de liberación sostenida que contienen leuprorelina o una sal del mismo (preferiblemente acetato de leuprorelina) producido por el método de la invención, se puede administrar fácilmente como tal en forma de una inyección o un implante (preferiblemente una inyección) por vía subcutánea, intramuscular o intravascular (preferiblemente por vía subcutánea). Tal composición de liberación sostenida también se puede formular en las diversas formas de dosificación descritas anteriormente o también puede utilizarse como materia prima en la producción de tales formas de dosificación.

Una dosis de leuprorelina o una sal del mismo, (más preferiblemente acetato de leuprorelina) se pueden seleccionar del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal para un mamífero de sangre caliente.

En el caso en el que se administre la composición de liberación sostenida producida por el método de la invención en forma de una inyección, por lo general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg por mes de leuprorelina o una sal del mismo (más preferiblemente acetato de leuprorelina) se pueden administrar subcutáneamente o intramuscularmente a un adulto (60 kg de peso corporal).

El periodo de dosificación del agente que contiene microcápsulas que contienen leuprorelina o una sal del mismo (preferiblemente acetato de leuprorelina), producido por el método de la invención, no es particularmente limitado, pero es normalmente de aproximadamente 1 a 5 años, preferiblemente aproximadamente 2 años.

Para la administración a otros animales, la dosificación descrita anteriormente por 60 kg de peso corporal puede ser convertida en una dosis por sus pesos corporales.

En el caso en el que la preparación de liberación sostenida sean microcápsulas de liberación sostenida, la microcápsula de liberación sostenida es preferiblemente una microcápsula de liberación sostenida a largo plazo capaz de liberar la leuprorelina durante aproximadamente 2 meses o más.

La preparación mencionada anteriormente se puede producir mediante la mezcla de microesferas o microcápsulas de leuprorelina o una sal del mismo (preferiblemente acetato de leuprorelina), producido por el método de la invención, con un vehículo conocido fisiológicamente aceptable, un agente aromatizante, un excipiente, un portador, un conservante, un estabilizante, un aglutinante, en una forma de dosificación unitaria necesaria para la práctica farmacéutica aceptada.

Los aditivos que se pueden incorporar en un comprimido o una cápsula incluyen un aglutinante tal como gelatina, almidón de maíz, goma de tragacanto o goma arábiga, un excipiente tal como celulosa cristalina, un agente de hinchamiento tal como almidón de maíz, gelatina o ácido algínico, una lubricante tal como estearato de magnesio, un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, y un agente aromatizante tal como menta, aceite de akamono o cereza. En el caso en que la forma de dosificación unitaria sea una cápsula, un vehículo líquido tal como aceite y grasa se pueden incorporar adicionalmente junto con los ingredientes descritos anteriormente. Una composición aséptica para inyección se puede formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo un ingrediente activo en un vehículo tal como agua para inyección en un aceite vegetal natural tal como aceite de sésamo o aceite de coco.

Un líquido acuoso para inyección incluye una solución salina fisiológica y una solución isotónica que contiene glucosa u otros agentes auxiliares (por ejemplo, D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio, etc.) y puede ser utilizado en combinación con un agente solubilizante adecuado, tal como alcohol (por ejemplo, etanol), polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un agente tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato 80(TM), HCO-50). Un líquido aceitoso para inyección incluye aceite de sésamo y aceite de soja y se puede utilizar en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo o alcohol bencílico.

La preparación descrita anteriormente puede contener además un tampón (por ejemplo, tampón fosfato, tampón de acetato de sodio), un agente calmante (por ejemplo, cloruro de benzalconio, hidrocloreuro de procaína), un estabilizante (por ejemplo, albúmina de suero humano, polietileno glicol), un conservante (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol), un antioxidante. La inyección preparada de esta manera por lo general se rellena en un recipiente sellado adecuado, tal como una ampolla o un vial.

Ejemplos

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los Ejemplos.

Ejemplo 1

Una solución de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 21.900) (206,6 g) en diclorometano (354,8 g) se ajustó a aproximadamente 30°C. La solución (381,5 g) se mezcló con una solución acuosa de acetato de leuprorelina (15,8 g) en ácido acético acuoso (preparada mediante la disolución de 0,6 g de ácido acético glacial en 31,75 g de agua destilada) (16,6 g) que había sido calentada previamente a aproximadamente 55°C. La mezcla así obtenida se emulsionó a 10.000 rpm con un mini mezclador (fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para obtener una emulsión de tipo W/O. A continuación, la emulsión de tipo W/O se enfrió a aproximadamente 18°C y después se vertió en una solución acuosa (25 L) que contenía 0,1% (p/p) de alcohol de polivinilo (EG-40, fabricado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) y 1% de manitol, que se había ajustado a aproximadamente 18°C con antelación, el cual se sometió a una emulsión secundaria con HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para obtener una emulsión tipo W/O/W (velocidad de rotación de la turbina; aproximadamente 7.000 rpm, velocidad de rotación de la bomba de circulación; aproximadamente 2.000 rpm). La emulsión tipo W/O/W se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, se tamizó a través de un tamiz estándar con 75 µm de tamaño de poro, y luego se centrifugó (H-600S, fabricado por Kokusan Enshinki KK) (velocidad de rotación, aproximadamente 2000 rpm, velocidad de flujo; aproximadamente 600 ml/min) para permitir que las microesferas se asienten de forma continua, las cuales fueron recogidas. Las microesferas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña cantidad de agua destilada y después se tamizaron a través de un tamiz estándar con 90 µm de tamaño de poro. A la dispersión se añadió manitol (18,9 g) y la mezcla se secó por congelación con un liofilizador (TRIOMASTER, fabricado por Kyowa Shinku K.K.) para obtener un polvo (polvo de microesferas). El contenido de acetato de leuprorelina en la microesfera así obtenida fue 8,2% y el rendimiento fue de aproximadamente el 75%.

La adición de ácido acético hace que sea posible obtener una emulsión de tipo W/O satisfactoriamente y la adición de manitol en una fase acuosa exterior hace que sea posible mejorar la capacidad de dispersión de las microesferas obtenidas.

Ejemplo experimental 1

Una solución de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio en peso: 21.900) (151,3 g) en diclorometano (259,9 g) se ajustó a aproximadamente 30°C. La solución (373,7 g) se mezcló con una solución acuosa de acetato de leuprorelina (15,5 g) en ácido acético acuoso (preparada mediante la disolución de 0,6 g de ácido acético glacial en 31,75 g de agua destilada) (16,2 g) que había sido calentado previamente a aproximadamente 55°C. La mezcla así obtenida se emulsionó a 10.000 rpm con un mini mezclador (fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para obtener una emulsión de tipo W/O. Después de 2, 5, y 8 minutos desde el comienzo de la emulsión, una parte de la emulsión de tipo W/O fue tomada y después se sometió a medición de la viscosidad (con un viscosímetro de vibración). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo de emulsificación	Viscosidad	Temperatura de medición
2 minutos	798 cp	19,7°C
5 minutos	1440 cp	19,7°C
8 minutos	2290 cp	18,9°C

Como se ve en la Tabla 1, se obtuvo una emulsión de tipo W/O estable. El tipo de emulsión W/O tenía una viscosidad ligeramente alta después de una emulsificación de 8 minutos. Aunque también se aumentó la viscosidad de la emulsión de tipo W/O después de la emulsión de 5 minutos, no era un nivel tal como para causar ningún problema en la producción.

Ejemplo comparativo 1 (referencia)

Una solución de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.900) (151,1 g) en diclorometano (259,8 g) se ajustó a aproximadamente 30°C. La solución (374,6 g) se mezcló con una solución acuosa de acetato de leuprorelina (15,5 g) en agua destilada (15,9 g) que había sido calentada previamente a aproximadamente 55°C. La mezcla así obtenida se emulsionó a 10.000 rpm con un mini mezclador (fabricado por Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.) para obtener una emulsión de tipo W/O. Después de 2 y 4 minutos desde el comienzo de la emulsión, una parte de la emulsión de tipo W/O fue tomada y después se sometió a medición de la viscosidad (con un viscosímetro de vibración). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo de emulsificación	Viscosidad	Temperatura de medición
2 minutos	1870 cp	22,1°C
4 minutos	4750 cp	19,9°C

5 La viscosidad de la emulsión de tipo W/O se aumentó después de la emulsificación durante 4 minutos. En comparación con el Ejemplo experimental 1 en el que se añadió ácido acético, la viscosidad de la emulsión de tipo W/O se incrementó notablemente.

Ejemplo experimental 2

10 Se disolvió acetato de leuprorelina (contenido de fármaco: 97,4%, contenido de ácido acético: 6,0%) (cada uno 0,2061 g) en soluciones de ácido acético acuosas que tenían diversas concentraciones (cada una 0,2116 g), y a esto se añadió una solución de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.900) (1,82 g) en diclorometano (3,15 g). Las mezclas resultantes se agitaron con un mezclador de vórtice durante aproximadamente 30 segundos para obtener emulsiones del tipo W/O. Se compararon las apariencias de las emulsiones de tipo W/O así obtenidas. Los resultados se muestran en la fig. 1. En la emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,8 veces la del fármaco, parecía que se formaban pequeñas partículas de la emulsión. En la emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,4 veces la del fármaco, el fármaco se gelatinizó. En la emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,6 veces que la del fármaco, el fármaco fue ligeramente gelatinizado. Usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,8, 2,3 o 2,8 veces mayor que la del fármaco, se obtuvo una emulsión homogénea. El tipo de emulsión W/O preparado usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,8 veces la del fármaco tenía un color transparente azulado. Por otro lado, el tipo de emulsión W/O preparado usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 2,3 veces o más que la del fármaco tenía un color de emulsión blanquecino. El tipo de emulsión W/O preparado usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,7 veces la del fármaco tenía también un color transparente azulado. A partir de estos resultados, se encontró que se formaron las partículas de la emulsión más pequeñas en la emulsión de tipo W/O transparente azulada preparada usando ácido acético en una cantidad molar de 1,7 a 1,8 veces mayor que la del fármaco.

Ejemplo experimental 3

30 Se disolvió acetato de leuprorelina (contenido de fármaco: 97,4%, contenido de ácido acético: 6,0%) (cada uno 0,2 g) en soluciones de ácido acético acuosas que tenían diversas concentraciones (cada una 0,2116 g), y a esto se añadió una solución de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (peso molecular promedio en peso: 10.500) (1,82 g) en diclorometano (3,15 g). Las mezclas resultantes se agitaron con un mezclador de vórtice durante aproximadamente 30 segundos para obtener emulsiones del tipo W/O. Se compararon las apariencias de las emulsiones de tipo W/O así obtenidas. Como resultado, en la emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,8 veces la del fármaco, parecía que se formaban partículas de emulsión homogénea. En las emulsiones del tipo W/O preparadas usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,3 y 1,4 veces la del fármaco, la fase oleosa y la fase acuosa interna se separaron.

Ejemplo experimental 4

40 Se disolvió acetato de leuprorelina (contenido de fármaco: 97,4%, contenido de ácido acético: 6,0%) (cada uno 0,2 g) en soluciones de ácido acético acuosas que tenían diversas concentraciones (cada uno 0,2116 g), y a esto se añadió una solución de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.500) (1,82 g) en diclorometano (3,15 g). Las mezclas resultantes se agitaron con un mezclador de vórtice durante aproximadamente 30 segundos para obtener emulsiones del tipo W/O. Se compararon las apariencias de las emulsiones de tipo W/O así obtenidas. Como resultado, en la emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,8 veces la del fármaco, parecía que se formaban partículas de emulsión homogénea. En las emulsiones del tipo W/O preparadas usando ácido acético en una cantidad molar de aproximadamente 1,3 y 1,4 veces la del fármaco, la fase oleosa y la fase acuosa interna se separaron.

Ejemplo experimental 5

50 Las microesferas (110 mg) obtenidas en el Ejemplo 1 se dispersaron en un medio de dispersión (0,3 ml) (preparado por disolución de 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de polisorbato 80 y 15 mg de manitol en agua destilada) y después se administraron por vía subcutánea a la espalda de ratas macho SD de 7 semanas de edad utilizando agujas de inyección 22G. Después de tiempos predeterminados de la administración, se sacrificaron las ratas. Se eliminaron las microesferas que permanecían en el sitio de administración. El contenido de Péptido A (acetato de

leuprorelina) en las microesferas se cuantificó y el valor cuantitativo se dividió por el contenido inicial para determinar la tasa restante. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Tasa restante: Péptido A		Tasa restante: Péptido A	
1 día	96,6%	16 semanas	44,3%
2 semanas	89,8%	20 semanas	18,9%
4 semanas	84,1%	26 semanas	3,7%
8 semanas	73,6%	28 semanas	2,8%
12 semanas	56,4%		

5 Como se ve en la Tabla 3, las microesferas del Ejemplo 1 producidas por la formulación de solamente el péptido A podrían contener la sustancia fisiológicamente activa a una alta tasa de captura, y tener un excelente dispersabilidad. Además, las microesferas del Ejemplo 1 suprimen la liberación inicial excesiva de la sustancia fisiológicamente activa y liberan la sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un período de tiempo muy largo.

10 Ejemplo experimental 6

Una sal de ácido acético del péptido A (acetato de leuprorelina, 0,6 g) se disolvió en una solución de 2% en peso de ácido acético acuoso (0,65 g) (1,5 veces o más la cantidad molar del péptido A). A esta solución, se añadió una solución de ácido poliláctico (peso molecular promedio en peso; 21.000) (5,4 g) en diclorometano (9,45 g). La mezcla resultante se dispersó ligeramente mediante la agitación con una mano y luego se emulsionó con Polytron (fabricado por Kinematica) durante un tiempo predeterminado para obtener una emulsión de tipo W/O. De la misma manera, excepto que el tiempo de emulsificación se cambió a diversos tiempos, se formaron diversas emulsiones. Se midió la viscosidad de las emulsiones W/O así obtenidas. Los resultados se muestran en la fig. 2.

20 De la misma manera que la descrita anteriormente, el péptido A (acetato de leuprorelina, 0,6 g) se disolvió en una solución de 2% en peso de ácido acético acuoso (0,635 g) (menos de 1,5 veces la cantidad molar del péptido A). A esta solución, se añadió una solución de ácido poliláctico (peso molecular promedio en peso; 21.000) (5,4 g) en diclorometano (9,45 g). La mezcla resultante se dispersó ligeramente mediante agitación con una mano y luego se emulsionó con Polytron (fabricado por Kinematica) durante un tiempo predeterminado para obtener una emulsión de tipo W/O.

25 La emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar inferior a 1,5 veces la del péptido A tenía una viscosidad incrementada cuando el tiempo de emulsificación fue relativamente corto. Por otro lado, la emulsión de tipo W/O preparada usando ácido acético en una cantidad molar de 1,5 veces o más la del péptido A fue estable y no tuvo un aumento de la viscosidad incluso si el tiempo de emulsificación era corto, como se muestra en la figura 2, de modo que la emulsión de tipo W/O se pudo preparar fácilmente.

30 A partir de estos resultados experimentales, se encontró que el uso de ácido acético en una cantidad molar de 1,65 a 3 veces la de leuprorelina hizo posible la obtención de una emulsión estable tipo W/O y una emulsión con tamaño de partícula relativamente pequeño. Además, se confirmó que un polímero de ácido láctico o un polímero de ácido láctico-ácido glicólico se podrían usar como polímero para una fase de aceite, lo que mejoró la productividad de los productos farmacéuticos finales.

Aplicabilidad industrial

35 De acuerdo con el método para producir una composición de liberación sostenida de la presente invención, es posible formar una emulsión de tipo W/O de forma estable y suprimir la fuga del medicamento durante la producción, y por lo tanto aumentar la productividad de la composición de liberación sostenida. También es posible obtener una composición de liberación sostenida en la que una gran cantidad de un fármaco se incorpora y que es capaz de liberar el fármaco a una velocidad constante. Además, la composición de liberación sostenida obtenida por el método de la presente invención es útil como un producto farmacéutico, ya que tiene un alto contenido de fármaco y propiedades estables de liberación del fármaco.

40 De acuerdo con el método de la presente invención, es posible estabilizar una mezcla de una solución acuosa que contiene leuprorelina y una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico y obtener una mezcla de este tipo con una viscosidad de 3.000 cp o menos en condiciones normales.

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para producir una composición de liberación sostenida de microesferas o microcápsulas, que comprende mezclar y emulsionar una solución acuosa que contiene leuprorelina y ácido acético en una cantidad molar de 1,65 a 3 veces la de dicha leuprorelina con una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en diclorometano, y luego secar la emulsión tipo W/O resultante.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución acuosa se obtiene usando una sal de leuprorelina con ácido acético.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proporción de dicha leuprorelina en la composición de liberación sostenida es de 0,001 a 50% en peso.
- 10 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de ácido láctico frente a ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 100:0 a 50:50.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la relación molar de ácido láctico frente a ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 100:0.
- 15 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 5.000 a 50.000.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 17.000 a 30.000.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000 y el contenido de un polímero que tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 o menos en dicho polímero de ácido láctico es 5% en peso o menos.
- 20 9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es un polímero de ácido láctico que tiene de 20 a 1.000 μmol del extremo carboxilo terminal por unidad de masa (gramo) del polímero.
- 25 10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula de la emulsión tipo W/O es de 0,1 a 300 μm .
11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el secado de la emulsión tipo W/O es un secado en agua.
- 30 12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde se usa una solución acuosa de un agente regulador de la presión osmótica seleccionado de aminoácidos, glicerina, arabitol, xilitol, adonitol, manitol, sorbitol y dulcitol como una fase acuosa externa en el secado en agua.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente regulador de la presión osmótica es el manitol.
- 35 14. Un uso de una solución acuosa que contiene leuprorelina y ácido acético en una cantidad molar de 1,65 a 3 veces la de dicha leuprorelina con una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en diclorometano para producir una preparación de liberación sostenida de microesferas o microcápsulas que contiene dicha leuprorelina.

Fig. 1



Ácido acético/Fármaco
Relación molar

1,4

1,6

1,8

2,3

2,8

Fig.2

