

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 598**

51 Int. Cl.:

A61K 38/09	(2006.01)
A61K 47/30	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01)
A61K 47/28	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013 PCT/KR2013/012269**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14104791**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013 E 13867921 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2938332**

54 Título: **Preconcentrado lipídico de liberación sostenida de análogos de GnRH y composición farmacéutica que comprende el mismo**

30 Prioridad:

28.12.2012 KR 20120157583

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2018

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
8 Chungjeong-ro Seodaemun-gu
Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**YOON, SANG PHIL;
KO, KI SEONG;
YU, HA NA;
BAIK, HYE JUNG;
YANG, WON KYU;
KO, JIN YOUNG;
PARK, SO HYUN;
JUNG, SUNG BUM;
AN, SUNG WON y
KI, MIN HYO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 664 598 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

Preconcentrado lipídico de liberación sostenida de análogos de GnRH y composición farmacéutica que comprende el mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un preconcentrado lipídico de liberación sostenida que comprende un análogo de GnRH como sustancia farmacológicamente activa, y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

10 Antecedentes de la técnica

Las formulaciones de liberación sostenida están diseñadas para liberar una sola dosis de una sustancia farmacológicamente activa a una tasa predeterminada para mantener la concentración eficaz de la sustancia en la corriente sanguínea durante un periodo de tiempo específico, con minimización de los efectos secundarios causados por dosis múltiple.

15 En consideración al mecanismo terapéutico y sus propiedades físicas y químicas, los derivados de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son representativos de la sustancia farmacológicamente activa a diseñar como formulaciones de liberación sostenida.

20

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) es un péptido neuroendocrino que se sintetiza y se libera de neuronas en el terminal neurovascular del hipotálamo. Una vez que se libera del hipotálamo, la GnRH se une selectivamente a los receptores específicos sobre la membrana de las células gonadotropas de la pituitaria anterior para inducir la biosíntesis y la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). FSH y LH actúan para regular la producción de los esteroides sexuales de las glándulas sexuales en machos y hembras. Debido a las funciones biológicas de GnRH, su análogo puede ser útil para el tratamiento de enfermedades dependientes de la hormona sexual tales como el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, endometriosis, fibroma uterino, síndrome del ovario poliquístico, hipertricosis, pubertad precoz, adenomas pituitarios gonadotropos, síndrome de la apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna e infertilidad.

25

30

Lupron® Depot es una inyección intramuscular o subcutánea comercialmente disponible para la liberación sostenida del análogo de GnRH acetato de leuprolide, con las micropartículas de PLGA [poli(ácido láctico-co-glicólico)] biodegradables que se administran como una matriz de liberación sostenida. Generalmente, las micropartículas de PLGA se degradan en ácido láctico y ácido glicólico durante un periodo de tiempo específico *in vivo*, liberando la sustancia farmacológicamente activa cargada dentro de las mismas de una manera sostenida (documento de Patente Americana N.º 5.480.656). Sin embargo, no solamente es que los procesos de fabricación de las micropartículas de PLGA son complicados y difíciles, sino también que las sustancias farmacológicamente activas se cargan en las mismas con eficacia significativamente mala. Además, debido a que las micropartículas de PLGA son difíciles de esterilizar con filtro, y se funden a 40 °C o más, la esterilización de las mismas no se puede alcanzar con procesos generales, sino que requiere condiciones altamente estériles. Un perfil de liberación sostenida ideal se obtiene usando dos o más micropartículas de PLGA diferentes las cuales, sin embargo, complican más los procesos de fabricación y mezcla (documento WO 2005/074896), incrementando el coste de producción. Además, las impurezas del ácido acético y los productos de degradación ácidos de las micropartículas de PLGA inducen a la inflamación y reducen las tasas de crecimiento celular (K. Athanasiou, G. G. Niederauer, y C. M. Agrawal, *Biomaterials*, 17, 93 (1996)). Para la liberación sostenida, se inyecta una suspensión de 10 a aproximadamente 100 µm de micropartículas de PLGA en una solución acuosa en una cantidad significativa, pero esto da lugar a un dolor o un daño de tejido en el sitio de inyección.

35

40

45

50

Eligard® se introdujo como una formulación de inyección de liberación sostenida para un análogo de GnRH (acetato de leuprolide) que compensa los problemas con formulaciones de liberación sostenida basadas en micropartículas de PLGA. Eligard® está muy comercializado como una inyección subcutánea que se prepara disolviendo PLGA [poli(DL-láctido-co-glicólido)] que tiene un grupo terminal carboxilo protegido y un análogo de GnRH (acetato de leuprolide) en N-metil-pirrolidona (NMP). Eligard® existe como una composición fluida que se puede preparar disolviendo un polímero biodegradable en un disolvente aprótico polar, y está diseñada como una inyección subcutánea con un mejoramiento en parte de los inconvenientes con formulaciones de micropartícula de PLGA (documento de Patente Americana No. 6.773.714). Este producto comercial es muy malo en utilidad debido al no suministro de un dispositivo de jeringuillas prerellenas completo, y presenta baja estabilidad de fármaco tras la solución de la mezcla. El dispositivo proporcionado en el producto comprende dos jeringuillas que no pueden estar conectadas una a otra, e instrumentos de mezcla, preparación e inyección. Una solución de mezcla final no se obtiene hasta que se lleven a cabo más de aproximadamente 10 etapas, y solamente se dan 30 min para un proceso entero desde la preparación hasta la inyección. Además, el producto se debe almacenar en una nevera, y a menos que se almacene en una nevera, la solución mezclada final no se puede usar durante más de 5 días. Además, no se observan mejoramientos en el producto con respecto a un alto estallido (*burst*) inicial, que es un inconveniente típico para las formulaciones de micropartícula de PLGA. Además, el producto presenta concentración

55

60

65

de estallido inicial superior, en comparación con la formulación de micropartícula de PLGA Lupron® Depot (documento de Patente Americana No. 6.773.714). Una concentración de estallido inicial que supera mucho a la cual un fármaco puede funcionar es indeseable tanto funcionalmente como toxicológicamente. Particularmente en consideración al mecanismo del análogo de GnRH en el que la liberación de hormona sexual se incrementa temporalmente en una fase inicial de administración y, a continuación, se regula a la baja desde un cierto momento, se debe evitar una concentración de estallido inicial en exceso.

Como solución alternativa a los problemas con las formulaciones de micropartícula de PLGA, la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2005/117830 describe una pre-formulación que comprende al menos un diacil lípido neutro y/o al menos un tocoferol, al menos un fosfolípido, y al menos un disolvente orgánico de baja viscosidad, que contiene oxígeno, biocompatible. Otra alternativa se describe en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2006/075124 que concierne una preformación que comprende al menos un diacil glicerol, al menos una fosfatidilcolina, al menos una solución orgánica que contiene oxígeno, y al menos un análogo de GnRH. Estas pre-formulaciones permiten la liberación sostenida de una sustancia farmacológicamente activa *in vivo* durante cuatro semanas, y no forman productos de degradación de ácido láctico o ácido glicólico a partir de sus sistemas de polímero, no causando así dolor o inflamación. Sin embargo, hay un problema con las formulaciones ya que el uso de un diacil lípido, un componente esencial para las pre-formulaciones, como excipiente farmacéutico no es utilizable y se ha probado que es suficientemente seguro, y que su disolvente orgánico obligatorio sufre una reducción en la actividad de algunas sustancias farmacológicamente activas (H. Ljusberg-Wahre, F. S. Nielse, 298, 328-332 (2005); H. Sah, Y. Bahl, *Journal of Controlled Release* 106, 51-61(2005)).

Culminando en la presente los inventores sugirieron un preconcentrado lipídico de liberación sostenida que comprendía a) éster de ácido graso insaturado de sorbitano; b) un fosfolípido; y c) un endurecedor de cristal líquido, y una composición farmacéutica que comprende el preconcentrado (Solicitud de Patente Coreana N.º 10-2012-0093677). Este preconcentrado lipídico de liberación sostenida presenta *in vivo* seguridad y biodegradabilidad a los mismos niveles o superiores, en comparación con los preconcentrados convencionales y la composición farmacéutica se encuentra que permite la liberación sostenida de la sustancia farmacológicamente activa cargada en la misma.

Además, la investigación adicional de los presentes inventores dio como resultado el descubrimiento de que cuando se aplica al preconcentrado lipídico de liberación sostenida, se puede liberar un análogo de GnRH de una manera sostenida a una concentración suficiente para actuar como una sustancia farmacológica activa *in vivo*, conduciendo a la presente invención.

Se da una descripción de las técnicas anteriores relevantes a la presente invención, *infra*.

El documento de Patente Americana N.º 7.731.947 describe una composición que comprende: una formulación en partícula que comprende un interferón, sacarosa, metionina y un tampón de citrato, y una solución de suspensión que comprende un disolvente tal como benzoato de bencilo, en la que la formulación en partícula se dispersa en la solución de suspensión, elucidando la aplicación de análogos de GnRH a la misma. En un Ejemplo, se describe que la fosfatidilcolina se disuelve junto con la vitamina E (tocoferol) en un disolvente orgánico y se usa para dispersar la formulación en partícula en el mismo. Sin embargo, esta composición es diferente de la presente invención en que la composición se usa para dispersar partículas sólidas y no permite la formación de cristales líquidos.

El documento de Patente Americana N.º 7.871.642 describe un método de preparación de una dispersión para la administración de una sustancia farmacológicamente activa que comprende formulación de hormona, dispersión de una mezcla homóloga de un fosfolípido, un coemulsionante que contiene polioxietileno, triglicérido y etanol en agua, en la que el tensioactivo que contiene polioxietileno se selecciona de entre ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano (polisorbato) y derivados de la vitamina E polietoxilados. Los ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano y los derivados de la vitamina E polietoxilados, derivados por conjugación del polímero hidrófilo polioxietileno con éster de ácido graso de sorbitano y vitamina E, respectivamente, son bastantes diferentes en la estructura del éster de ácido graso de sorbitano y la vitamina E. Normalmente se usan como tensioactivos hidrófilos utilizando la propiedad del polioxietileno, que es diferente del componente de la presente invención.

El documento de Patente Americana N.º 5.888.533 describe una composición fluida para la formación de un implante biodegradable sólido *in situ* dentro de un cuerpo, que comprende: un material biodegradable, insoluble en agua, no polimérico; y un disolvente orgánico biocompatible que al menos solubilice parcialmente el material biodegradable, insoluble en agua, no polimérico y es miscible o dispersable en agua o fluidos corporales, y es capaz de difundirse fuera o lixiviarse desde la composición dentro del fluido corporal tras la colocación dentro de un cuerpo, tras lo cual el material no polimérico se coagula o precipita para formar el implante sólido. En esta composición, esteroides, colesteril ésteres, ácidos grasos, glicéridos de ácido graso, ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácido graso de sorbitano, alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos con ácidos grasos, anhídridos de ácidos grasos, fosfolípidos, lanolina, alcoholes de lanolina, y combinaciones de los mismos están descritos como el material no polimérico, y se usa etanol como disolvente. Sin embargo, las diferencias de la presente invención residen en que esta composición no puede formar cristales líquidos y está diseñada para formar implantes sólidos por coagulación simple o precipitación de materiales insolubles en agua y que se usa necesariamente mucho del disolvente orgánico.

Descripción de la invención

Problema técnico

5 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica basada en un éster insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos grupos -OH (hidroxilo) que tiene seguridad significativamente alta y biodegradabilidad y existe en un estado líquido ventajoso para las aplicaciones de inyección mientras se forma en un cristal líquido tras la exposición a fluido acuoso, aumentado así la liberación sostenida de un análogo de GnRH *in vivo*.

10 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que se pueda inyectar sin producción de dolor, inflamaciones y concentrado de estallido inicial, problemas que se notifican en formulaciones convencionales.

15 Solución al problema

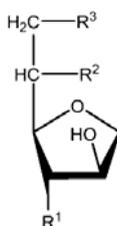
De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención según la reivindicación 1 proporciona una composición farmacéutica, que comprende a) al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano; b) al menos un fosfolípido; c) al menos un endurecedor del cristal líquido; y d) al menos un análogo de GnRH, como sustancia farmacológicamente activa, en la que la composición existe como una fase líquida en ausencia de fluido acuoso y se forma en un cristal líquido en presencia de fluido acuoso.

A continuación, se dará una descripción detallada de cada componente.

25 a) Éster de ácido graso insaturado de sorbitano

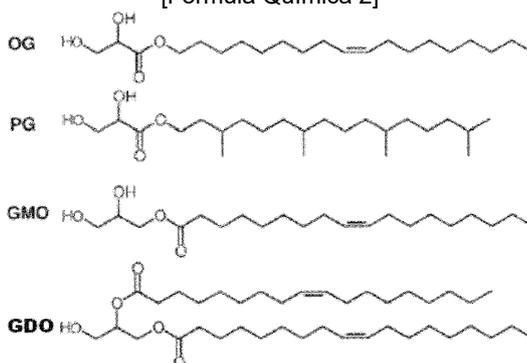
Para su uso como formador de cristal líquido en la presente invención, el éster de ácido graso insaturado de sorbitano preferentemente tiene dos o más grupos -OH (hidroxilo) en la cabeza polar. Este éster de ácido graso insaturado de sorbitano está representado por la siguiente Fórmula Química 1. El compuesto de Fórmula Química 1 es monoéster de sorbitano en el que $R^1=R^2=OH$, $R^3=R$, y el diéster de sorbitano en el que $R^1=OH$, $R^2=R^3=R$, siendo R un éster de alquilo de 4 a 30 átomos de carbono con al menos un enlace insaturado.

[Fórmula Química 1]



35 El éster de ácido graso de sorbitano, que explica la formación de un cristal líquido en la presente invención, es diferente de equivalentes convencionales tales como glicerato de oleilo (OG), glicerato de fitanilo (PG), y monooleato de glicerina (GMO), dioleato de glicerina (GDO) de la siguiente Fórmula Química 2. Es decir, las moléculas convencionales responsables de las fases cristalinas líquidas comparten la estructura común que consiste en una cabeza polar derivada de glicerina o ácido glicérico y una cola no polar derivada de un alcohol lipídico o ácido graso.

[Fórmula Química 2]



45

Sin embargo, las moléculas convencionales responsables de las fases cristalinas líquidas son de alguna manera difíciles de aplicar al desarrollo de medicamentos debido a las siguientes desventajas. El glicerato de oleilo (OG) y el glicerato de fitanilo (PG), aunque son capaces de formarse fácilmente en cristales líquidos, pocas veces se usan como excipientes farmacéuticos para la medicina humana debido a su toxicidad relativamente alta. Por otro lado, el monooleato de glicerina (GMO) es útil como excipiente farmacéuticamente aceptable, pero tiene débil cristalinidad para formar cristales líquidos necesarios para medicamentos de liberación sostenida.

El dioleato de glicerol (GDO), el cual se usa en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2005/117830 como se describe anteriormente, es un diacil lípido con glicerina que funciona como una cabeza polar. Esta molécula generalmente no se usa como excipiente farmacéutico porque aún no se ha probado su seguridad.

Siguiendo intensiva y rigurosa investigación, los presentes inventores encontraron que los ésteres de ácido graso insaturado de sorbitano tienen desventajas sobre las moléculas cristalinas líquidas convencionalmente usadas, glicerina o derivados de ácido glicérico ya que forman cristales líquidos muy eficazmente para la liberación sostenida de la sustancia farmacológicamente activa, con superioridad en la seguridad y biodegradabilidad y son aplicables al desarrollo de productos médicos que superan los problemas encontrados en la técnica anterior. Para su uso en las composiciones para los medicamentos, se debe garantizar que los materiales son seguros y biodegradables.

Además, la biodegradabilidad es un factor muy importante para el material que está a cargo de la liberación sostenida en el cuerpo. Si la inyección de liberación sostenida que usa PLGA está diseñada para la liberación de una sustancia farmacológicamente activa durante una semana, es ideal que el PLGA se degrade *in vivo* una semana después de la inyección. De hecho, sin embargo, PLGA permanece intacto durante uno a varios meses incluso después de que se termine la función de la liberación sostenida. Por lo tanto, el éster de ácido graso insaturado de sorbitano de la presente invención, el cual tiene excelente propiedad de liberación sostenida, seguridad y biodegradabilidad, es aplicable para un nuevo material que induce el cristal líquido con gran valor en la industria farmacéutica.

En detalle, el éster de ácido graso insaturado de sorbitano de la presente invención se puede seleccionar de monoéster de sorbitano, sesquiéster de sorbitano, diéster de sorbitano y una combinación de los mismos, que pueden estar derivados de ácidos grasos obtenibles de aceites de ballena y aceites de pescado así como aceites vegetales (por ejemplo, aceite de coco, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de semilla de girasol, aceite de cártamo, aceite de linaza, etc.), y grasas y aceites animales (por ejemplo, grasa de leche, manteca y sebo de res).

El monoéster de sorbitano es un compuesto en el que un grupo de ácido graso se une a sorbitano por un enlace éster, y se puede seleccionar de entre monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano y una combinación de los mismos.

El sesquiéster de sorbitano es un compuesto en el que 1,5 grupos de ácidos grasos, en promedio, se unen a sorbitano por un enlace éster, y se puede seleccionar de entre sesquioleato de sorbitano, sesquilinoleato de sorbitano, sesquipalmitoleato de sorbitano, sesquimiristoleato de sorbitano y una combinación de los mismos.

El diéster de sorbitano es un compuesto en el que dos grupos de ácido graso se unen a sorbitano por un enlace éster, y se puede seleccionar de entre dioleato de sorbitano, dilinoleato de sorbitano, dipalmitoleato de sorbitano, dimiristoleato de sorbitano y una combinación de los mismos.

Para su uso en la presente invención, el éster de ácido graso insaturado de sorbitano preferentemente se selecciona de monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y una combinación de los mismos.

b) Fosfolípido

Los fosfolípidos son esenciales para la construcción de estructuras lamelares, tales como liposomas, en técnicas convencionales, pero no pueden formar una estructura de fase no lamelar, tal como un cristal líquido, por sí mismos. Sin embargo, los fosfolípidos pueden participar en la formación conducida por formador de cristal líquido de estructuras de fase no lamelar, que sirven para estabilizar los cristales líquidos resultantes.

El fosfolípido útil en la presente invención se deriva de las plantas o animales, y contiene un grupo de éster de alquilo saturado o insaturado de 4 a 30 átomos de carbono con una cabeza polar. El fosfolípido se puede seleccionar de entre fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, esfingomiolina y combinación de los mismos según la estructura de la cabeza polar.

Los fosfolípidos se encuentran en plantas y animales tales como soja y huevos. En los fosfolípidos, los grupos de éster de alquilo largos que explican las colas hidrófobas incluyen cadenas de ácido graso insaturado tales como mono- y dipalmitoilo, mono- y dimiristoilo, mono- y dilaurilo, y mono- y diestearilo y cadenas de ácido graso

insaturado tales como mono- o dilinoleilo, mono- y dioleilo, mono- y dipalmitoleilo, y mono- y dimiristoleilo. Los ésteres de ácido graso saturado e insaturado pueden coexistir en los fosfolípidos.

c) Endurecedor del cristal líquido

El endurecedor del cristal líquido de la presente invención no puede formar una estructura no lamelar, a diferencia del formador de cristal líquido, ni una estructura lamelar tal como liposoma) a diferencia de los fosfolípidos, por sí mismo. Sin embargo, el endurecedor de cristal líquido contribuye a la formación conducida por formador de cristal líquido de estructuras en fase no lamelar mediante el incremento de la curvatura de las estructuras no lamelares para aumentar la coexistencia ordenada de aceite y agua. Por el bien de esta función, se requiere de forma ventajosa que el endurecedor del cristal líquido tenga un resto polar altamente limitado y un resto no polar voluminoso dentro de su estructura molecular.

En la práctica, sin embargo, las moléculas biocompatibles que se inyectan dentro del cuerpo se pueden seleccionar como el endurecedor de cristal líquido de la presente invención solamente por experimentos directos y repetidos. Como resultado, los endurecedores de cristal líquido adecuados para la composición de la presente invención tienen estructuras moleculares que son diferentes una de otras y así no se puede elucidar como que tienen solamente una estructura molecular. La característica estructural común deducida por observación de todos los endurecedores de cristal líquido identificados es que están libres de grupos ionizables, tales como grupos carboxilo y amino, y tienen restos hidrófobos que comprenden un grupo triacilo voluminoso con 15 a 40 átomos de carbono o estructura de anillo de carbono. Ejemplos preferidos del endurecedor de cristal líquido de la presente invención pueden estar libres de grupos ionizables, tales como grupos carboxilo y amino, y tienen como mucho un grupo hidroxilo y éster como cabeza polar débil, con restos hidrófobos incluyendo grupo triacilo voluminoso con 20 a 40 átomos de carbono o estructura de anillo de carbono. Ejemplos del endurecedor de cristal líquido de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, triglicérido, palmitato de retinilo, acetato de tocoferol, colesterol, benzoato de bencilo, ubiquinona, y una combinación de los mismos. Preferentemente, el endurecedor de cristal líquido se puede seleccionar de entre acetato de tocoferol, colesterol y una combinación de los mismos.

d) Análogos de GnRH

Los análogos de GnRH son estructuralmente similares a GnRH, pero funcionan de diferentes maneras *in vivo*. En su conjunto, después de la secreción intermitente, GnRH realiza una función biológica para inducir la producción de esteroides sexuales mientras que se usan análogos de GnRH para inhibir potencialmente la producción de los esteroides sexuales durante un cierto periodo de tiempo en el cuerpo.

Según sus mecanismos de actuación, los análogos de GnRH se pueden clasificar en agonistas y antagonistas. Cuando se administran a una dosis terapéutica al cuerpo, un agonista de GnRH inicialmente se une a un receptor de GnRH de la glándula pituitaria para estimular la biosíntesis y la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona leutinizante (LH). Sin embargo, la continuación de la administración con el agonista de GnRH da como resultado la disminución de la gonadotropina y la inhibición de la biosíntesis y secreción de FSH y LH mientras se regula a la baja el receptor de GnRH. Basándose en las funciones biológicas de GnRH, los análogos de GnRH se pueden aplicar al tratamiento de enfermedades dependientes de la hormona sexual tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, endometriosis, fibroma uterino, síndrome del ovario poliquístico, hipertricosis, pubertad precoz, adenomas pituitarios gonadotropos, síndrome de la apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, e infertilidad, y se pueden usar como anticonceptivo.

El agonista de GnRH como sustancia farmacológicamente activa de la presente invención se puede seleccionar de entre luprolida, goserelina, triptorelina, nafarelina, busarelina, histrelina, deslorelina, meterelina, gonadrelina y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, la sustancia farmacológicamente activa se puede seleccionar de entre leuprolide, goserelina y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por otro lado, un antagonista de GnRH compite con GnRH para un receptor de GnRH de la glándula pituitaria para bloquear la unión de GnRH a su receptor, suprimiendo de ese modo la biosíntesis y secreción de FSH y LH. Ejemplos del antagonista de GnRH como sustancia farmacológicamente activa de la presente invención incluyen degarelix, abarelix, ganirelix, cetrorelix y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, la sustancia farmacológicamente activa se puede seleccionar de entre leuprolide, goserelina y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la relación en peso entre los componentes de a) y b) adecuados para la formación de cristales líquidos está en un intervalo de desde 10:1 a 1:10, y preferentemente en un intervalo de 5:1 a 1:5. La relación en peso de a)+b) a c) cae dentro del intervalo de desde 100:1 a 1:1, y preferentemente dentro del intervalo de desde 50:1 a 2:1. Dados estos intervalos de peso, los componentes garantizan eficazmente la liberación sostenida de cristales líquidos y los comportamientos de liberación sostenida se pueden controlar regulando la relación. La relación en peso adecuada de a)+b)+c) a d) para proporcionar la liberación sostenida de los intervalos de análogo de GnRH desde 10.000:1 a 1:1, y preferentemente desde 1.000:1 a 1:1.

Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende a) en una cantidad de 9 a aproximadamente 90 % en peso; b) en una cantidad de 9 a aproximadamente 90 % en peso; c) en una cantidad de 0,1 a 50 % en peso; y d) en una cantidad de 0,01 a aproximadamente 50 % en peso.

5 En otra realización en la que la sustancia farmacológicamente activa es leuprolide, la composición farmacéutica comprende a) en una cantidad de 9 a aproximadamente 64 % en peso; b) en una cantidad de 18 a aproximadamente 76 % en peso; c) en una cantidad de 1 a aproximadamente 36 % en peso; y d) leuprolide, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 50 % en peso pero no se limita a esto.

10 En otra realización en la que la sustancia farmacológicamente activa es goserelina, la composición farmacéutica comprende a) en una cantidad de 9 a aproximadamente 64 % en peso; b) en una cantidad de 18 a aproximadamente 76 % en peso; c) en una cantidad de 1 a aproximadamente 36 % en peso; y d) goserelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 50 % en peso pero no se limita a esto.

15 En una realización adicional en la que la sustancia farmacológicamente activa es degarelix, la composición farmacéutica comprende a) en una cantidad de 9 a aproximadamente 64 % en peso; b) en una cantidad de 18 a aproximadamente 76 % en peso; c) en una cantidad de 1 a aproximadamente 36 % en peso; y d) degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 2 a aproximadamente 50 % en peso pero no se limita a esto.

20 Dados los intervalos de contenido de los componentes a) a d), las composiciones farmacéuticas de la presente invención presentan excelente comportamiento de liberación sostenida.

25 Como se usa en el presente documento, el término "fluido acuoso" se pretende que incluya agua y fluido corporal tal como una solución mucosa, una lágrima, un sudor, una saliva, un fluido gastrointestinal, un fluido extravascular, un fluido extracelular, un fluido intersticial y un plasma sanguíneo. Cuando se introduce en superficies corporales, regiones o cavidades (por ejemplo, dentro del cuerpo) cuyos ambientes externos se forman por fluidos acuosos, la composición farmacéutica de la presente invención se somete a transición desde una fase líquida a una fase cristalina líquida con una apariencia semisólida. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención existe como un estado líquido antes de la aplicación al cuerpo humano y cambia a una fase cristalina líquida con comportamiento de liberación sostenida dentro del cuerpo.

30 Los cristales líquidos formados por la composición farmacéutica de la presente invención tienen una estructura de fase no lamelar en la que el aceite y el agua están en una mezcla y disposición ordenada sin distinción entre fases internas y externas. La disposición ordenada del aceite y el agua da la estructura de la fase no lamelar de una mesofase, la cual es un estado de materia intermedio entre líquido y sólido.

35 La composición farmacéutica de la presente invención es diferente de las composiciones convencionales que son estructuras lamelares, tales como micelas, emulsiones, microemulsiones, liposomas, y bicapas lipídicas, que se han usado mucho en el diseño de las formulaciones farmacéuticas. Tales estructuras lamelares están en tipo de aceite en agua (a/a) o agua en aceite (a/a) en las que tienen una disposición con fases internas y externas.

40 El término "cristalización líquida", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación de cristales líquidos que tienen una estructura de fase no lamelar a partir del preconcentrado tras la exposición a fluido acuoso.

45 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar a temperatura ambiente a partir de a) al menos un formador de cristal líquido, b) al menos un fosfolípido, c) al menos un endurecedor de cristal líquido, y d) al menos un análogo de GnRH, y si es necesario, calentando o usando un homogeneizador. El homogeneizador puede ser un homogeneizador a alta presión, un homogeneizador ultrasónico, un homogeneizador de molino de bolas, y etc.

50 Como se describió anteriormente, el preconcentrado lipídico de liberación sostenida de la presente invención puede ser una composición farmacéutica que existe en una fase líquida en ausencia de fluido acuoso y se forma en cristales líquidos en presencia de fluido acuoso. Ya que se vuelve una composición farmacéutica que se puede aplicar al cuerpo usando un método seleccionado de entre inyección, revestimiento, goteo, relleno, administración oral, y pulverización, el preconcentrado de la presente invención se puede formular preferentemente en diversas formas farmacéuticas incluyendo inyecciones, pomadas, geles, lociones, cápsulas, comprimidos, soluciones, suspensiones, pulverizadores, inhaladores, gotas de ojos, adhesivos, parches y adhesivos sensibles a la presión.

55 Particularmente, cuando se toma una vía de inyección, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por inyección subcutánea o intramuscular u otras vías de inyección dependiendo de las propiedades de la sustancia farmacológicamente activa.

65

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar preferentemente en la forma de formulación seleccionada de entre inyecciones, pomadas, geles, lociones, cápsulas, comprimidos, soluciones, suspensiones, pulverizadores, inhaladores, gotas de ojos, adhesivos, parches y adhesivos sensibles a la presión, y más preferentemente en inyecciones.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar añadiendo una sustancia farmacológicamente activa al preconcentrado de la presente invención. Si es necesario, se puede usar calor o un homogeneizador en la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, pero esto no es un factor limitante a la presente invención.

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se adhiere a la dosis bien conocida de la sustancia farmacológicamente activa empleada, y puede variar dependiendo de diversos factores incluyendo la condición del paciente, edad y sexo. Se puede administrar oralmente o parenteralmente dependiendo de las propiedades de la sustancia farmacológicamente activa.

De acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente invención contempla un método de mantenimiento de la eficacia farmacéutica a través de la liberación sostenida de una sustancia farmacológicamente activa mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención a un mamífero incluyendo un ser humano, y el uso de la composición farmacéutica para la liberación sostenida de una sustancia farmacológicamente activa.

Efectos ventajosos de la invención

Como se ha descrito hasta ahora, la composición farmacéutica de la presente invención, basándose en un éster de ácido graso insaturado de sorbitano, es altamente segura y existe en una fase líquida en ausencia de fluido acuoso pare cambia rápidamente a cristales líquidos tras la exposición a fluido acuoso dentro del cuerpo. Por lo tanto, la composición farmacéutica que se puede administrar fácilmente, presenta liberación sostenida excelente de un análogo de GnRH sin efectos secundarios tales como dolor e inflamación, en comparación con las formulaciones de liberación sostenida convencionales en fases particuladas sólidas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra los comportamientos de cambio de fase de las composiciones de los Ejemplos 2, 6, 9 y 12 tras la exposición a fluido acuoso.

La Figura 2 muestra las estructuras cristalinas líquidas de las composiciones de los Ejemplos 2 y 6, formados en fluido acuoso.

La Figura 3 muestra los comportamientos de liberación de fármaco *in vivo* de las composiciones del Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 1.

La Figura 4 muestra los comportamientos de liberación de fármaco *in vivo* de las composiciones del Ejemplo 6 y el Ejemplo Comparativo 2.

Modo para la invención

Los siguientes Ejemplos no limitantes sirven para ilustrar realizaciones seleccionadas de la invención.

Los aditivos y excipientes usados en la presente invención satisfacían los requerimientos de la Farmacopea y fueron adquiridos de Aldrich, Lipoid, Croda, y Seppic.

[Ejemplos 1 a 12] Preparación de las composiciones farmacéuticas

Se añadieron ésteres de ácido graso insaturado de sorbitano, fosfolípidos, endurecedores de cristal líquido, y sustancias farmacológicamente activas, en las relaciones en peso dadas en la Tabla 1, más adelante.

En los Ejemplos 1 a 12, las sustancias se mezclaron de forma homóloga en un baño de agua mantenido a 20 a aproximadamente 75 °C usando un homogeneizador (PowerGen model 125. Fisher) durante 0,5 a aproximadamente 3 h a 1.000 a aproximadamente 3.000 rpm. Las soluciones lipídicas resultantes se dejaron a temperatura ambiente hasta llegar a equilibrio término a 25 °C, seguido de adición a las mismas de cada una de las sustancias farmacológicamente activas acetato de leuprolide, acetato de goserelina y acetato de degarelix. A continuación, las sustancias se homogeneizaron usando un homogeneizador durante aproximadamente 5 a aproximadamente 30 min a 1.000 a aproximadamente 3.000 rpm para preparar composiciones farmacéuticas en una fase líquida.

Tabla 1

(unidad:mg)	Ejemplo											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Acetato de leuprolide	3,75	3,75	3,75	3,75	11,25	11,25	22,5	22,5				
Acetato de goserelina									3,78	3,78		
Acetato de degarelix											80	80

Monooleato de sorbitano		32		35		75		150	36		51,0	25
Sesquioleato de sorbitano	43,4		45,8		68		120			35,0		
Fosfatidilcolina		40		45	95	101,3	156	202,6	40	50		35
Fosfatidiletanolamina	36,6		40,7				10				38,2	
Acetato de tocoferol	6	9		15	45	30	65	60	15	10,0	5,8	12
Colesterol	10	4	13,5		15	11,3	22	22,6	4			4
Ubiquinona	4									5		
DMSO		5				15		5	5			
Etanol		10		5		28,1		30				10
Forma en fase acuosa	Cristal líquido											

[Ejemplos comparativos 1 y 21]

5 Para la formulación del Ejemplo Comparativo 1, se usó Leuplin DPS(CJ) que contenía acetato de leuprolide como sustancia farmacológicamente activa en una cantidad de 3,75 mg.

Como la formulación del Ejemplo Comparativo 2, se usó 11,25 mg de Leuplin DPS(CJ) que contenía la sustancia farmacológicamente activa acetato de leuprolide.

10 [Ejemplo experimental 1] Contenidos de las sustancias farmacológicamente activas en las composiciones farmacéuticas

15 Para examinar si las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos contenían sustancias farmacológicamente activas a una concentración terapéuticamente eficaz, los contenidos del acetato de leuprolide se cuantificaron por HPLC, como sigue.

20 Cada una de las composiciones farmacéuticas se disolvieron en una cantidad correspondiente a 2,5 mg de acetato de leuprolide en una fase móvil (tampón de trietilamina:acetonitrilo:alcohol n-propílico=85:9:6), y se centrifugaron durante 10 min a 1.500 rpm, seguido por filtración de los sobrenadantes de la muestra de ensayo a través de un filtro de 0,2 µm. Para comparación, se preparó una muestra patrón con la misma concentración que la de las muestras de ensayo a partir de un patrón de acetato de leuprolide. La muestra patrón y las muestras de ensayo se cargaron en un volumen de inyección de 20 µl a un caudal de 1,0 a aproximadamente 1,5 ml/min a 4,6x100 nm, columna L1 de empaquetado de 3 µm, y se analizaron cuantitativamente a 220 nm usando un espectrómetro de UV. Los contenidos promedio del acetato de leuprolide en las composiciones farmacéuticas se obtuvieron a partir de tres medidas (véase Tabla 2).

Tabla 2

(Unidad:%)	Ejemplo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Contenido	100,3	101,2	99,8	98,9	102,9	99,4	100,5	99,1

30 Como se ve en la Tabla 2, todas las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 8 idealmente contenían acetato de leuprolide en cantidades dentro del contenido estándar (100 %) ± 3 %.

[Ejemplo experimental 2] Formación de cristales líquidos en fluido acuoso

35 Se realizó un examen para confirmar si las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos formaban o no cristales líquidos ideales en fluido acuoso. A este respecto, las composiciones de los Ejemplos 2, 6, 9 y 12 que estaban en fase líquida se cargaron en jeringuillas y, a continuación, se inyectaron a 2 g de PBS (pH 7,4). Los resultados se representan en la Figura 1.

40 Las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 a 12 existían en fase líquida en ausencia de fluido acuoso. Cuando se inyectan en un fluido acuoso (PBS), las composiciones farmacéuticas en fase líquida se forman en cristales líquidos esféricos, indicando que el análogo de GnRH de sustancia farmacológicamente activa no tiene influencia sobre la formación de las composiciones farmacéuticas en los cristales líquidos.

[Ejemplo experimental 3] Determinación estructural de los cristales líquidos en fluido acuoso

45 Los cristales líquidos de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 2 y 6, formados en fluido acuoso, se observaron para estructura bajo un microscopio de polarización (Motic, BA 300 Pol) (FIG. 2).

50 Se revistió un portaobjetos de vidrio muy finamente con cada una de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 2 y 6, y se dejaron durante 4 h en agua desionizada en una bandeja para formar cristales líquidos. Después de cubrirse con un cubreobjetos para prevenir la introducción de aire, la muestra de ensayo sobre el

portaobjeto se observó a 200x de aumento usando un microscopio de polarización (Motic, BA 300 Pol). Como se ve en la Figura 2, las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 2 y 6 se forman en cristales líquidos con estructuras cristalinas hexagonales típicas para excelente liberación sostenida.

- 5 Cuando se tiene en cuenta los resultados de los Ejemplos Experimentales 1 a 3, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formar cristales líquidos ideales fisicoquímicamente estables en presencia de fluido acuoso incluso si contienen sustancias farmacológicamente activas que tienen grandes pesos moleculares e hidrofobicidad relativamente alta.

10 [Ejemplo experimental 4] Perfil PK *in vivo* de las composiciones farmacéuticas

Los comportamientos de liberación de fármaco a partir de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se examinaron *in vivo* en el siguiente ensayo.

- 15 Usando una jeringuilla desechable, cada una de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 2 y 6 se inyectaron subcutáneamente a una dosis de acetato de leuprolide de 12,5 mg/kg (correspondiente a una dosis de 28 días para seres humanos) en la espalda de 6 ratas SD (machos), 9 semanas de vida, con un peso corporal promedio de 300 g. Para comparación con perfiles PK de formulaciones de micropartículas de PLGA, las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se inyectaron subcutáneamente a una dosis de acetato de leuprolide de 12,5 mg/kg (correspondiente a una dosis de 28 días para los seres humanos) en la espalda de 6 ratas SD (machos), 9 semanas de vida, con un peso corporal promedio de 300 g.

- 20 Se hizo un seguimiento de las concentraciones de acetato de leuprolide en muestras de plasma tomadas de las ratas SD durante 28 días usando LC-MS/MS (cromatografía líquida-espectrometría de masa) para dibujar los perfiles PK (perfiles farmacocinéticos). El promedio de la concentración de acetato de leuprolide tomada de las 6 ratas SD se trazaron en la gráfica de cada una de las Figuras 3 y 4, y se expresaron como valores logarítmicos calculados en el gráfico inferior de cada una de las Figuras 3 y 4 para examinar una diferencia en la concentración de fármaco de plasma de rata en la fase posterior.

- 30 Los perfiles PK en las ratas SD de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo 2 se muestran en la Figura 3. Como control (fármaco de referencia) para el Ejemplo 2, el Ejemplo Comparativo 1 era de 3,75 mg de Leuplin DPS(CJ), que se usa mucho como una formulación de 1 mes de acetato de leuprolide. En comparación con el control (fármaco de referencia) del Ejemplo Comparativo 1, la composición farmacéutica del Ejemplo 2 presentó comportamiento pK ideal y liberación sostenida excelente. La composición farmacéutica del Ejemplo 2 tenía una concentración de estallido inicial de 81 ng/ml, la cual se reduce aproximadamente a la mitad, en comparación con 155 ng/ml de Ejemplo Comparativo 1, alcanzando así un mejoramiento excepcional en la concentración de estallido inicial, un problema típico con las formulaciones de micropartículas de PLGA. A diferencia de la composición del Ejemplo Comparativo 1 que llegó a ser inestable en el comportamiento PK a partir de 5 días después de la administración, la composición farmacéutica del Ejemplo 2 mantenía muy estable la concentración en plasma eficaz de acetato de leuprolide.

- 45 La Figura 4 muestra los perfiles PK en ratas SD de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo Comparativo 2 y el Ejemplo 6. Como control (fármaco de referencia) para el Ejemplo 6, el Ejemplo Comparativo 2 era de 11,25 mg de Leuplin DPS(CJ), que se usa mucho como una formulación de 3 meses de acetato de leuprolide. En comparación con el control (fármaco de referencia) del Ejemplo Comparativo 2, la composición farmacéutica del Ejemplo 6 presentó el comportamiento pK ideal requerido para las formulaciones de liberación sostenida, y particularmente excelente liberación sostenida durante un largo plazo. La composición del Ejemplo Comparativo 2 mostró una concentración de estallido inicial aproximadamente tres veces tan alta como la del Ejemplo Comparativo 1, que se creyó que se atribuía a la diferencia del contenido de fármaco entre ellos. Aunque la composición farmacéutica del Ejemplo 6 era 3 veces mayor en el contenido de fármaco que la del Ejemplo 2, no se hicieron observaciones del incremento rápido en la concentración de estallido inicial, a diferencia de la composición del Ejemplo Comparativo 2. La concentración de estallido inicial se midió que era 114 ng/ml, la cual es aproximadamente 4 veces menor que 484 ng/ml, la cual se midió en la fase inicial en la composición del Ejemplo Comparativo 2. Además, la composición del Ejemplo Comparativo 2 tenía niveles de acetato de leuprolide en sangre a partir de 10 días después de la administración, lo cual era un nivel significativamente inferior en comparación con la composición del Ejemplo Comparativo 1 en la fase media a tardía, dibujando un perfil PK inestable. Por otro lado, la composición farmacéutica del Ejemplo 6 tuvo en cuenta una curva de nivel de acetato de leuprolide en sangre que era similar a la del Ejemplo 2 en la fase media a tardía, demostrando que la composición farmacéutica de la presente invención, a pesar del incremento 3 veces en el contenido de fármaco, mantenía excelente liberación sostenida a largo plazo.

60

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:

- 5 a) al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo);
 b) al menos un fosfolípido;
 c) al menos un endurecedor de cristal líquido, que está libre de un grupo ionizable, que tiene un resto hidrófobo de 15 a 40 átomos de carbono con un grupo triacilo o una estructura de anillo de carbono; y
 10 d) al menos un análogo de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) como una sustancia farmacológicamente activa, en la que dicha preconcentración lipídica existe como una fase líquida en ausencia de fluido acuoso y se forma en un cristal líquido en presencia de fluido acuoso,

15 en la que el análogo de GnRH es un agonista de GnRH que se selecciona del grupo que consiste en leuprolide, goserelina, triptorelina, nafarelina, buserelina, histrelina, deslorelina, meterelina, gonadorelina, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una combinación de los mismos, o en la que el análogo de GnRH es un antagonista de GnRH que se selecciona del grupo que consiste en degarelix, abarelix, ganirelix, cetrorelix, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y una combinación de los mismos.

20 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el éster de ácido graso insaturado de sorbitano se selecciona del grupo que consiste en monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, sesquilinoleato de sorbitano, sesquipalmitoleato de sorbitano, sesquimiristoleato de sorbitano, dioleato de sorbitano, dilinoleato de sorbitano, dipalmitoleato de sorbitano, dimiristoleato de sorbitano y una combinación de los mismos.

25 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el éster de ácido graso insaturado de sorbitano se selecciona del grupo que consiste en monooleato de sorbitano, monolinoleato de sorbitano, monopalmitoleato de sorbitano, monomiristoleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y una combinación de los mismos.

30 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el fosfolípido contiene un grupo de éster de alquilo saturado o insaturado de 4 a 30 átomos de carbono y se selecciona del grupo que consiste en fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, esfingomielina y una combinación de los mismos.

35 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el endurecedor de cristal líquido se selecciona del grupo que consiste en triglicérido, palmitato de retinilo, acetato de tocoferol, colesterol, acetato de bencilo, ubiquinona y una combinación de los mismos.

40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el endurecedor de cristal líquido se selecciona del grupo que consiste en acetato de tocoferol, colesterol y una combinación de los mismos.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de la hormona sexual, o como un anticonceptivo.

45 8. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 7, en la que la enfermedad dependiente de la hormona sexual se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, endometriosis, fibroma uterino, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz, hipertricosis, adenomas pituitarios gonadotropos, síndrome de la apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna e infertilidad.

50 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

- a) al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo) en una cantidad de 9 a aproximadamente 90 % en peso;
 55 b) al menos un fosfolípido en una cantidad de 9 a aproximadamente 90 % en peso;
 c) al menos un endurecedor de cristal líquido que está libre del grupo ionizable y tiene un grupo triacilo con 15 a 40 átomos de carbono o una estructura de anillo de carbono en un resto hidrófobo en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 50 % en peso; y
 d) al menos un análogo de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) en una cantidad de 0,01 a
 60 aproximadamente 50 % en peso.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

- a) al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo) en una cantidad de 9 a aproximadamente 64 % en peso;
 65 b) al menos un fosfolípido en una cantidad de 18 a aproximadamente 76 % en peso;

c) al menos un endurecedor de cristal líquido que está libre del grupo ionizable y tiene un grupo triacilo con 15 a 40 átomos de carbono o una estructura de anillo de carbono en un resto hidrófobo en una cantidad de 1 a aproximadamente 36 % en peso; y

5 d) leuprolide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 50 % en peso.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

10 a) al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo) en una cantidad de 9 a aproximadamente 64 % en peso;

b) al menos un fosfolípido en una cantidad de 18 a aproximadamente 76 % en peso;

c) al menos un endurecedor de cristal líquido que está libre del grupo ionizable y tiene un grupo triacilo con 15 a 40 átomos de carbono o una estructura de anillo de carbono en un resto hidrófobo en una cantidad de 1 a aproximadamente 36 % en peso; y

15 d) goserelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 50 % en peso.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende:

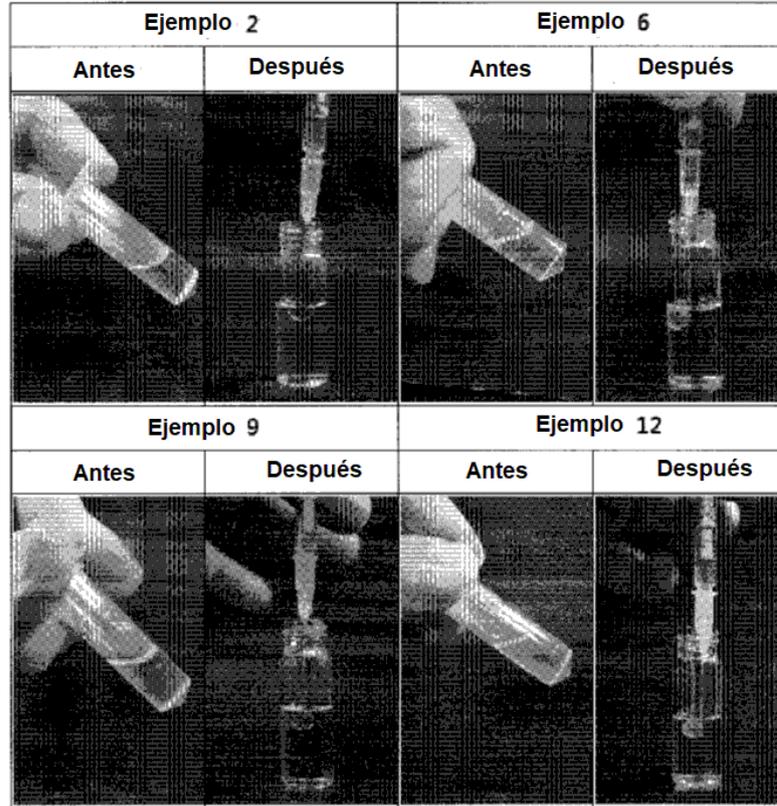
20 a) al menos un éster de ácido graso insaturado de sorbitano que tiene una cabeza polar con al menos dos o más grupos -OH (hidroxilo) en una cantidad de 9 a aproximadamente 64 % en peso;

b) al menos un fosfolípido en una cantidad de 18 a aproximadamente 76 % en peso;

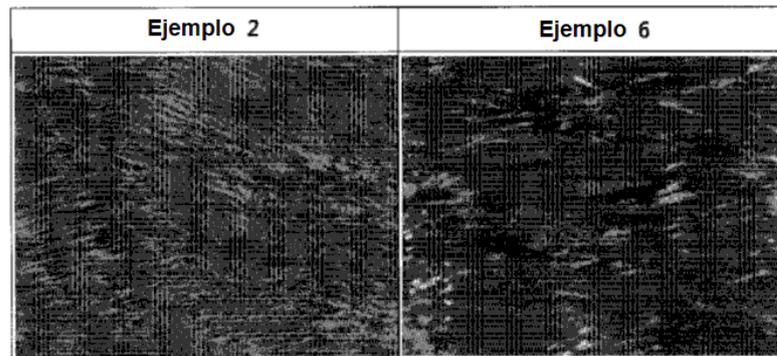
25 c) al menos un endurecedor de cristal líquido que está libre de un grupo ionizable y tiene un grupo triacilo con 15 a 40 átomos de carbono o una estructura de anillo de carbono en un resto hidrófobo en una cantidad de 1 a aproximadamente 36 % en peso; y

d) degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 2 a aproximadamente 50 % en peso.

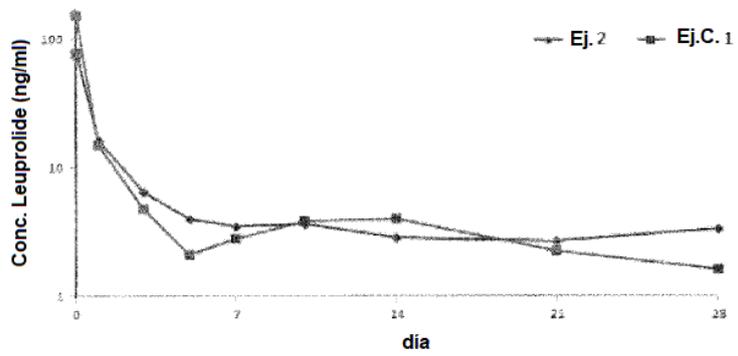
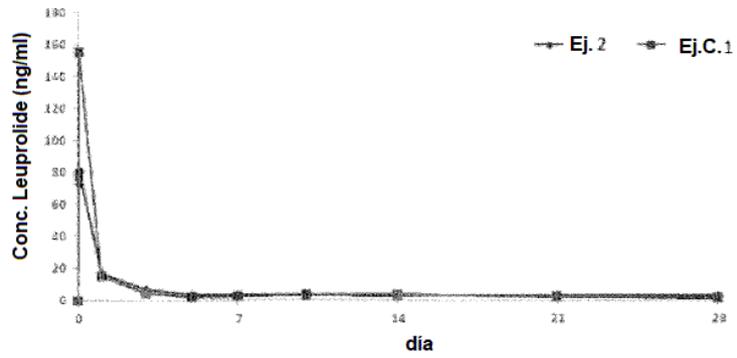
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

