

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 384**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2014** **PCT/CN2014/075441**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014** **WO14169816**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2014** **E 14785916 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 2987484**

54 Título: **Composición farmacéutica de microesferas de liberación sostenida de goserelina**

30 Prioridad:

18.04.2013 CN 201310136505

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2019

73 Titular/es:

SHANDONG LUYE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
No. 15 Chuangye Road, Yantai High-Tech Zone
Shandong 264670, CN

72 Inventor/es:

SUN, WEI;
ZHANG, XUEMEI;
WANG, TAO;
LENG, GUANGYI;
SUN, KAOXIANG;
LI, YOUXIN y
LIU, WANHUI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 716 384 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de microesferas de liberación sostenida de goserelina

Campo de la técnica

5 La presente divulgación hace referencia a preparaciones farmacéuticas y, más particularmente, a composiciones de microesferas de goserelina de liberación sostenida de actuación larga, procedimientos de preparación de las mismas y uso de las mismas.

Antecedentes

10 La hormona de liberación de gonadotropina (GnRH), también conocida como hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH), es una hormona estrechamente relacionada con funciones reproductoras. Cuando se administra una LHRH exógena o un análogo de la misma con una frecuencia de pulso fisiológico (una vez cada 90 minutos) durante un corto período de tiempo en una dosis pequeña, produce ciertos efectos de promoción en el sistema de pituitaria-gonadal, y además se usa clínicamente para el tratamiento de síntomas tales como disfunción sexual, anovulación, pubertad retardada, etc. Cuando se administra con una frecuencia de pulso no fisiológica durante un largo período de tiempo y a una dosis grande, puede exhibir la hipófisis a partir de la secreción de hormona luteinizante (LH) y la hormona estimuladora de foliculo (FSH), lo cual tiene como resultado una disminución de la capacidad de secreción de la hormona de la gónada y la atrofia de los órganos sexuales. De este modo, se usa clínicamente para el tratamiento de enfermedades que dependen de hormonas tales como cáncer de próstata, histeromioma, carcinoma de pecho, adenomiosis, pubertad precoz, etc.

20 Los análogos de LHRH regulan la secreción de LH y FSH a través de la inhibición de retroalimentación por medio de unión competitiva a la mayoría de los receptores de LHRH de la hipófisis, de manera que se inhibe la producción del estrógeno ovárico, y se logre el efecto terapéutico de ooforectomía médica. Los estudios han mostrado que se puede prolongar la vida de pacientes con cáncer de próstata por medio de la administración de análogos de LHRH (tales como goserelina) tras la radioterapia. La información disponible ha demostrado que los análogos hormonales de LHRH son al menos capaces de lograr el mismo efecto terapéutico que la castración quirúrgica o quimioterapia CMF, y se usan como tratamiento auxiliar posoperatorio para pacientes premenopáusicas con cáncer de pecho; y se logra el mismo efecto terapéutico que la quimioterapia CMF en pacientes con receptor de estrógeno-positivo con metástasis de nódulos linfáticos axilares, con menores efectos secundarios, y más aceptable para los pacientes. En los últimos años, goserelina se ha usado para controlar las señales clínicas y los síntomas de endometriosis y adenomiosis con el fin de evitar la recurrencia de endometriosis tras cirugía, obteniéndose buenos resultados en todos los casos. Además, goserelina también se ha usado para al afinado de endometrio y el tratamiento de fibroides uterinos y otros síntomas. Los diversos productos clínicos de análogos de LHRH se han usado desde el punto de vista comercial. Por ejemplo, la preparación de goserelina, con el nombre comercial de "Zoladex" se ha aprobado en Francia en 1987 y se aprobado por parte de FDA el 29 de diciembre de 1989. Su forma de dosificación es un implante, con una dosis de inyección mensual de 3,6 mg/vial. Se inyectan 3,6 mg subcutáneamente a adultos cada 28 días en el abdomen anterior. No obstante, "para la inyección subcutánea de Zoladex en el abdomen anterior, se precarga el tipo en una jeringa desechable, y la aguja de jeringa tiene un tamaño equivalente a una aguja de punción de tamaño 16 de 30 mm de largo, por tanto en comparación con la inyección subcutánea de fármacos comunes, el grado de dolor provocado por la inyección de Zoladex es más elevado y el sangrado provocado por la inyección de Zoladex tiene lugar con más frecuencia." - Journal of Modern Clinical Medical, Julio, 2008, Volumen 6 (7).

40 De acuerdo con las características de administración de goserelina a sus indicaciones clínicas, los pacientes requieren con frecuencia la administración a largo plazo. De este modo, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, se ha desarrollado goserelina en preparaciones de liberación sostenida de larga actuación. En comparación con las preparaciones de implante, la inyección de preparaciones de microesferas a pacientes reduce significativamente el dolor de los pacientes y el sangrado. Diversas microesferas de análogos de LHRH comercialmente disponibles, tales como microesferas de leuprolide, adoptan este patrón de liberación de fármaco. No obstante, los estudios han mostrado que cuando se preparan microesferas a partir de goserelina a la cual no se ha sometido a pre-tratamiento, la eficacia de retención de fármaco es baja y la pérdida en el procedimiento de preparación es elevada, dando como resultado un aumento del coste de producción. Los estudios farmacocinéticos de las microesferas preparadas en animales han demostrado que la biodisponibilidad de goserelina es baja, lo cual hace que el fármaco no sea capaz de actuar hasta su efecto completo.

55 El documento US 2011/200679 A1 hace referencia a un procedimiento de preparación de una microesfera de liberación sostenida que puede controlar la liberación del fármaco a largo plazo. Más particularmente, como la preparación en la cual se introduce el fármaco en un vehículo que comprende un polímero biodegradable, la presente invención hace referencia a un procedimiento de preparación de una microesfera de liberación sostenida en la que se usa el procedimiento de evaporación por intra-intercambio de disolvente por medio de co-disolvente para evitar la liberación por explosión inicial de una sustancia fisiológicamente activa, para liberar la sustancia fisiológicamente activa en el cuerpo de forma continua y uniforme.

El documento US 2009/123556 A1 proporciona una composición de microesferas de liberación sostenida que

comprende (i) microesferas que comprenden (A) un polímero biodegradable que es un homopolímero de ácido láctico o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico que tiene una relación de monómero dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, y (B) una cantidad terapéuticamente eficaz de goserelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) excipientes farmacéuticamente aceptables, que cuando se inyectan intramuscularmente, proporcionan goserelina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, durante un período de tiempo de al menos un mes.

El documento CN 101 721 370 A divulga una preparación de microesfera de liberación de goserelina, en la que la microesfera de goserelina contiene goserelina o una sal de la misma, que es de un 0,1 % a un 40 % en peso de la microesfera, un material de alto peso molecular que es biodegradable y biocompatible, tiene un peso molecular de 5.000 a 100.000 dalton y es de un 60 % a un 99,9 % en peso de la microesfera, y otros materiales auxiliares aceptables médicos que son de un 0 % a un 15 % del peso de la microesfera. La goserelina o sal de la misma se envasa o intercala en el material de alto peso molecular. El tamaño de la microesfera es de 1 a 10 micrómetros y el tamaño promedio es de 5 a 50 micrómetros. La invención además divulga un procedimiento de preparación y un procedimiento de detección para la preparación de microesferas de liberación de goserelina. La preparación de microesferas de liberación de goserelina de la invención puede funcionar durante días, semanas, incluso meses por medio de inyección de una vez de manera que se reduce el número de inyecciones, se favorece el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y el uso clínico resulta conveniente. Además, resulta conveniente la toma del medicamento por parte del paciente.

Sumario

A través de una investigación concienzuda, los inventores han descubierto que por medio de pretratamiento de goserelina con poloxámero añadido o polietilen glicol (PEG) en la misma y posterior preparación de microesferas a partir de goserelina pretratada se aumenta la eficiencia de retención de fármaco y mejora la biodisponibilidad del fármaco, lo cual mejora que el fármaco aporte su efecto completo.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica de microesferas de goserelina de liberación retardada. Las microesferas de goserelina comprenden goserelina o una sal de la misma, copolímeros de lactida y glicólido (PLGA), y un poloxámero o polietilen glicol, en las que las microesferas de goserelina de liberación sostenida contienen menos de un 0,01 % en peso de ácido acético.

En la composición farmacéutica de las microesferas de goserelina de liberación sostenida de la presente divulgación, el contenido en peso de goserelina o una de sus sales puede ser de un 1-10 %, preferentemente de un 1-8 %, más preferentemente de un 1-5 %. El contenido en peso de los copolímeros de lactida y glicólido puede ser de un 80-98 %, preferentemente de un 86-98 %, más preferentemente de un 91-98 %. El contenido en peso de poloxámero o polietilen glicol es de 1-10 %, preferentemente de un 1-6 %, más preferentemente de un 1-4 %.

El copolímero de lactida y glicólido también se denomina como poli(lactida-co-glicólido), abreviado como PLGA. La relación molar de lactida con respecto a glicólido en dicho PLGA puede ser de 90:10 a 10:90, preferentemente de 75:25 a 25:75, más preferentemente de 60:40 a 40:60, lo más preferentemente de 50:50.

La viscosidad intrínseca de poli(lactida-co-glicólido) (PLGA) puede ser de 0,10-0,40 dl/g, preferentemente dentro del intervalo de 0,10-0,35 dl/g, más preferentemente dentro del intervalo de 0,10-0,30 dl/g. Un procedimiento de medición de la viscosidad intrínseca de PLGA puede ser el siguiente: preparar una solución de aproximadamente un 0,5 % (peso/volumen) de PLGA en cloroformo, y determinar la viscosidad intrínseca de PLGA a 30 °C usando un viscosímetro capilar de vidrio Cannon-Fenske.

El PLGA descrito en la presente divulgación puede tener un peso molecular de 4.000-45.000 dalton, preferentemente de 4.000-35.000 dalton, más preferentemente de 4.000-30.000 dalton. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "peso molecular" hace referencia a "peso molecular promedio expresado en peso."

Con fines de conveniencia de la descripción, la relación molar de lactida con respecto a glicólido, la viscosidad intrínseca y el peso molecular de PLGA se muestran posteriormente entre paréntesis tras cada PLGA. Por ejemplo, "PLGA (50/50, 0,14, 7.200)" representa únicamente (lactida-glicólido) con una relación molar de lactida con respecto a glicólido de 50:50, una viscosidad intrínseca de 0,14 dl/g y un peso molecular de 7.200 dalton.

Los poloxámeros descritos en la presente divulgación son copolímeros de bloques de polietilen glicol y polipropilen glicol. Los copolímeros están formados por diversos compuestos con diferente equilibrio hidrófilo-lipófilo y se forman por medio de la cantidad apropiada de polioxipropileno y la cantidad apropiada de polioxietileno. Los poloxámeros preferidos son Poloxámero 188 o Poloxámero 407, más preferentemente Poloxámero 188.

El polietilen glicol descrito en la presente divulgación, también conocido como polímero de hidrógeno-ro-hidroxi (oxi-1,2-etanodiol) o polioxietileno (PEO-LS), es un término general para el polímero de glicol. El polietilen glicol puede ser PEG 2000, PEG 4000 o PEG 6000, más preferentemente PEG 6000.

La cantidad de fármaco descrita en la presente divulgación es la cantidad de introducción de fármaco real, que se calcula como se muestra a continuación: cantidad de introducción de fármaco = [cantidad de fármaco en las

microesferas/(cantidad de fármaco en las microesferas + cantidad de excipientes poliméricos)] x 100 %, en la que los excipientes poliméricos incluyen polímeros divulgados en la presente divulgación, por ejemplo la combinación de PLGA y poloxámeros o la combinación de PLGA y polietilen glicol.

5 La eficiencia de retención descrita en la presente invención se calcula como se muestra a continuación: eficiencia de retención (%) = [cantidad de introducción de fármaco medida en las microesferas/(cantidad teórica de introducción de fármaco en las microesferas)] x 100 %, en la que la cantidad teórica de introducción de fármaco en las microesferas es igual a la cantidad de fármaco añadida a los excipientes poliméricos durante la preparación; los excipientes poliméricos incluyen polímeros divulgados en la presente divulgación, por ejemplo la combinación de PLGA y poloxámeros o la combinación de PLGA y polietilen glicol.

10 La sal de goserelina en las microesferas de liberación sostenida proporcionadas por medio de la presente divulgación pueden ser una sal soluble en agua tal como acetatos, etc.

15 Las microesferas de goserelina de liberación sostenida proporcionadas por medio de la presente divulgación se preparan por medio de un procedimiento de evaporación de disolvente-emulsión de sólidos en aceite en agua (s/o/w). El procedimiento es como se muestra a continuación: se pretrata acetato de goserelina por medio de mezcla con un poloxámero o polietilen glicol para formar una mezcla sólida en forma de polvo; se disuelve PLGA en un disolvente orgánico para formar una fase de aceite; se añade la mezcla sólida en forma de polvo en la fase de aceite, y posteriormente se somete a emulsión por cizalladura para obtener una emulsión principal de sólido en aceite (s/o). A continuación, se añade la emulsión primaria a una solución acuosa que contiene un emulsionante, se emulsiona de forma homogénea para obtener una emulsión doble S/O/W, posteriormente se retira el disolvente orgánico de la emulsión doble S/O/W y se lava el residuo y se filtra para obtener las microesferas.

El disolvente orgánico puede ser acetato de etilo, cloroformo o diclorometano, preferentemente diclorometano.

Los emulsionantes pueden ser emulsionantes hidrófilos, por ejemplo, tweens, éter de octilfenol y polietilen glicol (Triton), Brij, polivinil pirrolidona o poli(alcohol vinílico), preferentemente poli(alcohol vinílico) (PVA).

25 La concentración de emulsionante en la solución acuosa puede ser de un 0,01 %-5 %, preferentemente de un 0,02-2 %, más preferentemente de un 0,5 %-1,0 %.

La presente divulgación proporciona el uso de microesferas de goserelina en la preparación de fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata, precocidad sexual, adenomiosis, infertilidad femenina e histeriomioma.

30 Las microesferas proporcionadas por medio de la presente invención se pueden preparar en forma de polvo estéril, en el que el polvo estéril puede comprender la composición de microesferas de goserelina y manitol, y se puede preparar como se muestra a continuación: aclarando la composición de microesferas de goserelina con agua para inyección y transfiriendo a una bandeja de secado por congelación, añadiendo manitol y una cantidad apropiada de agua para inyección en la misma, colocando la bandeja de secado por congelación en un dispositivo de secado por congelación; y sometiendo el producto secado por congelación a tamizado y mezcla, rellenado aséptico y tapado, para obtener un polvo estéril. Antes de la administración al paciente, el polvo estéril se puede suspender en un disolvente de dispersión farmacéuticamente aceptable, en el que el disolvente de dispersión puede comprender un agente de suspensión, un regulador de pH, un agente de ajuste isoosmótico, un tensioactivo, o una combinación de los mismos, junto con agua para inyección; el agente de suspensión puede estar seleccionado entre el grupo que consiste en carboximetil celulosa de sodio, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, alginato de sodio, glicerol y una combinación de los mismos; el agente de ajuste isoosmótico puede estar seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro sódico, glucosa, manitol, sorbitol y una combinación de los mismos; y el tensioactivo puede ser un tensioactivo no iónico, tal como la serie de polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80, polisorbato 60, etc.). Las microesferas de goserelina de liberación sostenida proporcionadas por medio de la presente divulgación se pueden usar para inyección intramuscular o subcutánea.

45 Las microesferas de goserelina de liberación sostenida descritas en la presente divulgación tiene una eficiencia de retención de más de un 90 % cuando se pretrata goserelina por medio de un poloxámero o PEG, y tienen una biodisponibilidad elevada in vivo tras la administración, lo cual favorece que el fármaco adquiera su efecto completo.

La amplitud de tamaño de partícula usada en la presente divulgación se define de acuerdo con las Recomendaciones para las Preparaciones de Liposomas, Microcápsulas y Microesferas, Apéndice XIX de Chinese Pharmacopoeia (Edición 2010) como se muestra a continuación:

50
$$\text{Amplitud} = (D_{90}-D_{10})/D_{50}$$

en la que D90, D50 y D10 hacen referencia a tamaños de partícula que corresponden respectivamente a un 90 %, 50 % y un 10 % de la distribución acumulada de la curva acumulada. Cuanto más pequeña es la amplitud, más estrecha es la distribución y, con ello, más uniforme es el tamaño de partícula.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de curvas de liberación de fármaco in vivo en ratas de microesferas de goserelina que contienen una cantidad diferente de poloxámero/PEG.

La Figura 2 es un gráfico de curvas de liberación de fármaco in vivo en ratas de microesferas de goserelina que contienen una cantidad diferente de poloxámero o PEG.

- 5 La Figura 3 es un gráfico de curvas de liberación de fármaco in vivo en ratas de microesferas de goserelina sin control del contenido de ácido acético antes y después del ensayo de estabilidad de 6 meses.

La Figura 4 es un gráfico de curvas de liberación de fármaco in vivo en ratas de microesferas de goserelina con control del contenido de ácido acético antes y después del ensayo de estabilidad de 6 meses.

Descripción detallada

- 10 La presente divulgación se ilustra de forma adicional por medio de los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo, que no limitan el alcance de la presente invención en modo alguno. Los ejemplos 1-22 son con fines de referencia.

Ejemplo 1

- Se pesaron una cantidad apropiada de acetato de goserelina y poloxámero 188 y se mezclaron ball-miM a una frecuencia de 15 Hz durante 5 minutos para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron de forma precisa 430 mg de mezcla de goserelina y poloxámero 188 (la cantidad medida de goserelina fue de 215 mg) para el uso posterior. Se pesaron 1,721 g de PLGA (75/25, 0,35, 42.000) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 9,01 % y una eficiencia de retención de un 90,1 %.

Ejemplo 2

- Se ajustó la temperatura de fusión de un extrusor en masa fundida en 80 °C. Se tamizó y se mezcló la cantidad apropiada de acetato de goserelina y poloxámero 407. Se alimentó la mezcla en la cavidad del extrusor. Se ajustó la velocidad de agitación en n=60 y el tiempo de agitación en 3 minutos. Posteriormente, se liberó el tirador de válvula para provocar la extrusión del material fundido, el cual se dejó enfriar posteriormente de forma natural. Se trituró con bolas el material durante 2 minutos. Se pesaron de forma precisa 316 mg de la mezcla de goserelina y poloxámero 188 (la cantidad medida de goserelina fue de 158 mg) para su uso posterior. Se pesaron 1,672 g de PLGA (25/75, 0,24, 25.000) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 7,21 % y una eficiencia de atrapamiento de un 90,7 %.

Ejemplo 3

- Se pesó y disolvió la cantidad apropiada de acetato de goserelina y poloxámero 188 y se disolvieron en agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por pulverización la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron de forma precisa 47 mg de mezcla de goserelina y poloxámero 188 (la cantidad medida de goserelina fue de 23 mg) secada por pulverización y se colocaron en un vial. Se pesaron 1,951 g de PLGA (65/35, 0,29, 32.000) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 1,02 % y una eficiencia de atrapamiento de un 90,1 %.

Ejemplo 4

- Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 21 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,908 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200)

y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,62 % y una eficiencia de retención de un 91,4 %.

Ejemplo 5

Se pesaron 83 mg de acetato de goserelina (que contenían 72 mg de goserelina medida) y 41 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una disolución transparente, y posteriormente se secó por congelación la disolución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,876 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,56 % y una eficiencia de retención de un 98,6 %.

Ejemplo 6

Se pesaron 91 mg de acetato de goserelina (que contenían 79 mg de goserelina medida) y 101 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 20 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,811 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,61 % y una eficiencia de retención de un 91,3 %.

Ejemplo 7

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 201 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 20 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,723 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,58 % y una eficiencia de retención de un 90,2 %.

Ejemplo 8

Se pesaron 62 mg de acetato de goserelina (que contenían 54 mg de goserelina medida) y 41 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y PLGA (0/50, 0,20, 18.000) con una relación en peso de 1:1 y se disolvieron un total de 1,964 g de PLGA en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente se añadió la mezcla de fármaco pretratada a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 2,54 % y una eficiencia de retención de un 97,3 %.

Ejemplo 9

Se pesaron 26 mg de acetato de goserelina (que contenían 23 mg de goserelina medida) y 58 mg de poloxámero

188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una disolución transparente, y posteriormente se secó por congelación la disolución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y PLGA (0/50, 0,20, 18.000) con una relación en peso de 1:3 y se disolvió un total de 1,801 g de PLGA en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente se añadió la mezcla de fármaco pretratada a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 1,15 % y una eficiencia de retención de un 95,8 %.

Ejemplo 10

Se pesaron 129 mg de acetato de goserelina (que contenían 112 mg de goserelina medida) y 82 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y PLGA (0/50, 0,20, 18.000) con una relación en peso de 3:1 y se disolvió un total de 1,861 g de PLGA en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente se añadió la mezcla de fármaco pretratada a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 5,31 % y una eficiencia de retención de un 98,0 %.

Ejemplo 11

Se pesaron 91 mg de acetato de goserelina (que contenían 79 mg de goserelina medida) y 6 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,924 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 2,98 % y una eficiencia de retención de un 76,1 %.

Ejemplo 12

Se pesaron 93 mg acetato de goserelina (que contenían 81 mg de goserelina medida) y 41 mg de PEG6000 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,931 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,64 % y una eficiencia de retención de un 92,9 %.

Ejemplo 13

Se pesaron 90 mg acetato de goserelina (que contenían 78 mg de goserelina medida) y 42 mg de PEG4000 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,925 g de PLGA (85/15, 0,36, 44.000) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite. Se añadió la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido en la fase de aceite, y posteriormente se sometió a emulsionado en un dispositivo de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,43 % y una eficiencia de retención de un 90,1 %.

Ejemplo 14

Se pesaron 94 mg acetato de goserelina (que contenían 82 mg de goserelina medida) y 42 mg de PEG2000 y se disolvieron en 20 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,923 g de PLGA (10/90, 0,27, 29.000) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,59 % y una eficiencia de retención de un 90,4 %.

Ejemplo comparativo 1

Se pesaron 93 mg acetato de goserelina (que contenían 81 mg de goserelina medida) y se disolvieron en 4 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,908 g de PLGA (50/50, 0,14, 7.200) y se disolvieron en 10 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 0,5 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 2,12 % y una eficiencia de retención de un 52,4 %.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayos de eficiencia de retención de Ejemplos y Ejemplos Comparativos

Método de ensayo: se pesaron 25 mg de referencia de goserelina y se disolvieron en agua destilada para formar una solución de goserelina a una concentración de 0,02 mg/ml para su uso como solución de referencia. En un matraz volumétrico de 10 ml, se disolvieron 20 mg de microesferas de goserelina en una cantidad apropiada de ácido acético puro y se diluyó con agua destilada para alcanzar un volumen para preparar una solución de ensayo. Posteriormente se sometió la muestra a centrifugación a alta velocidad, y se inyectó directamente el sobrenadante en cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

La columna cromatográfica: columna C₁₈ (25 cm x 4,6 mm, 5 µm);
temperatura de columna: 40 °C ± 0,5 °C

Fase móvil: 0,5 % de solución de ácido fosfórico en acetonitrilo - 0,5 % de solución de ácido fosfórico (25: 75) (V: V)

Caudal: 1,0 ml/min;

longitud de onda de detección: 220nm;

Volumen de muestra: 10 µl

Se inyectaron 10 µl de solución de ensayo y 10 µl de solución de referencia en el cromatógrafo de líquidos. A continuación, se midieron el tiempo de retención del pico cromatográfico y las áreas de pico cromatográficas y se registraron para calcular la cantidad de goserelina en microesferas por medio del procedimiento de patrón externo, y se puede calcular la eficiencia de retención a través de la fórmula anteriormente mencionada. La eficiencia de retención de los ejemplos de ensayo y la muestra de referencia se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Resultados de la eficiencia de retención en los ejemplos de ensayo y grupos de control

N.º de ejemplo	Eficiencia de Atrapamiento	Cantidad de poloxámero o PEG
Example1	90,1 %	10,00 %
Ejemplo 2	90,7 %	7,95 %
Ejemplo 3	90,1 %	1,05 %
Ejemplo 4	91,4 %	1,04 %
Ejemplo 5	98,6 %	2,05 %
Ejemplo 6	91,3 %	5,04 %
Ejemplo 7	90,2 %	9,97 %
Ejemplo 8	97,3 %	1,98 %

(continuación)		
N.º de ejemplo	Eficiencia de Atrapamiento	Cantidad de poloxámero o PEG
Ejemplo 9	95,8 %	3,08 %
Ejemplo 10	98,0 %	3,96 %
Ejemplo 11	76,1 %	0,30 %
Ejemplo 12	92,9 %	1,99 %
Ejemplo 13	90,1 %	2,04 %
Ejemplo 14	90,4 %	2,04 %
Ejemplo comparativo 1	52,4 %	no

La Tabla 1 muestra que la eficiencia de retención de las microesferas puede alcanzar hasta un 90 % y más si preparan las microesferas de goserelina a partir de goserelina pretratada por poloxámero/PEG y el contenido en peso de poloxámero/PEG en las microesferas de goserelina está por encima de un 1 %. La eficiencia de retención de las microesferas que no contienen poloxámero/PEG es de aproximadamente un 50 %.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de Liberación in vivo de Microesferas de Goserelina que Comprenden Poloxámero/PEG con Contenidos Diferentes y sin Poloxámero/PEG

Materiales de ensayo:

Fármacos de ensayo: microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con los Ejemplos 11, 4, 5, 6 y 7, que contienen un 0,3 % (peso/peso), 1 % (peso/peso), 2 % (peso/peso), 5 % (peso/peso), 10 % (peso/peso) de poloxámero 188, respectivamente. Microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con el Ejemplo 12, que contienen un 2 % de PEG 6000. El PLGA usado en las muestras es PLGA (50/50, 0,14, 7.200).

Grupo de control: microesferas de goserelina que no contienen poloxámero/PEG y con una cantidad de introducción de fármaco de aproximadamente un 2,42 % preparadas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1.

Animales experimentales:

ratas SD (Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd. Animal Room).

Instrumentos de ensayo:

un espectrómetro de masas QTRAP5500 equipado con una fuente de ionización de pulverización de iones (Applied Biosystem, Inc.); un sistema de cromatografía de líquidos de alto rendimiento Agilent 1290 que comprende una bomba de infusión dual, un dispositivo automático de toma de muestra y un horno con columna; una centrifuga de sobremesa Anke TGL-16G Feige (ShangHai Anting Scientific Instrument Factory); y un concentrador de soplado por presión Turbo Vap LV (Biotage, Inc).

Método de ensayo:

- a) animales experimentales: ratas SD hembra con un peso de 190 ± 10 g, 4 por grupo;
- b) ruta de administración y dosis: inyección intramuscular a una dosis de 0,9 mg/por rata y a una volumen de 0,5 ml/por rata.
- c) tiempo de toma de muestra de sangre: se tomaron muestras de sangre antes (a 0 h) y después de la administración a 1 h, 6 h, 1d, 4d, 7d, 9d, 11d, 13d, 15d, 17d, 19d, 23d y 28d, respectivamente.
- d) determinación de las muestras biológicas: se determinó la concentración de fármaco libre en plasma sanguíneo por medio de un procedimiento de LC-MS/MS;
- d) procesado de datos: soporte lógico DAS 2.0.

Los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Figura 1.

Tabla 2 Concentraciones de goserelina en sangre en diferentes momentos tras inyección intramuscular en ratas (ng/ml)

Tiempo (día)	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 11	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 12
0	0	0	0	0	0	0	0
0,04	150,25	31,23	30,60	51,12	43,32	42,57	43,02
0,25	6,17	1,24	2,10	2,12	2,71	1,43	1,58
1	1,58	1,15	1,81	1,13	2,54	0,95	2,86
4	4,42	4,02	3,62	5,82	6,24	4,98	5,72
7	4,74	3,50	6,45	9,27	10,87	10,29	10,52
9	5,60	7,57	8,86	10,96	8,96	10,44	10,48
11	1,37	4,72	5,25	6,78	5,48	5,89	6,02
13	0,24	3,76	2,91	3,12	2,39	3,46	1,95
15	0,02	2,51	2,12	2,63	1,80	2,10	1,32
17	0	1,51	1,51	1,65	1,12	1,13	0,73
19	0	0,38	0,38	0,31	0,73	0,13	0,20
23	0	0,24	0,24	0,20	0,22	0,28	0,19
28	0	0	0	0,02	0,01	0,02	0,01
AUC (ng/ml*h)	1542,1	1661,4	1875,2	2455,7	2401,9	2308,7	2338,5

Los resultados muestran que las microesferas de goserelina liberaron fármacos inmediatamente después de la administración, y el AUC de las microesferas de goserelina que contenían poloxámero/PEG fue significativamente más elevado que el de las que no contenían poloxámero/PEG. De este modo, se comprobó que la presencia de poloxámero/PEG en las microesferas de goserelina aumentó la biodisponibilidad in vivo. Además, se comprobó que la biodisponibilidad de las microesferas era relevante para el contenido de poloxámero/PEG de las microesferas. Cuando el contenido de poloxámero/PEG en las microesferas de goserelina está por encima de un 1 %, la biodisponibilidad de las microesferas de goserelina aumenta más de un 20 %, en comparación con las microesferas de goserelina que no contienen poloxámero/PEG.

Ejemplo 15

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 6 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 4 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,902 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsión en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 2,76 % y una eficiencia de retención de un 74,6 %.

Ejemplo 16

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 20 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,888 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsión en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó

homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,49 % y una eficiencia de retención de un 90,1 %.

5 Ejemplo 17

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 39 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,870 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco
10 pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en
15 forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,67 % y una eficiencia de retención de un 95,7 %.

Ejemplo 18

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 70 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 4 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,838 g de PLGA (50/50, 0,20, 16000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco
20 pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a, rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en
25 forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,74 % y una eficiencia de retención de un 99,3 %.

Ejemplo 19

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 121 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 4 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,786 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco
30 pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en
35 forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,38 % y una eficiencia de retención de un 91,2 %.

Ejemplo 20

Se pesaron 92 mg de acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 201 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 10 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,693 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco
45 pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en
50 forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,51 % y una eficiencia de retención de un 90,1 %.

Ejemplo 21

Se pesaron 92 mg acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y 70 mg de PEG6000 y se disolvieron en 4 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,838 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco
55 pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta

- 5 cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,57 % y una eficiencia de retención de un 90,7 %.

Ejemplo comparativo 2

- 10 Se pesaron 92 mg acetato de goserelina (que contenían 80 mg de goserelina medida) y se disolvieron en 4 ml de agua para formar una solución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido. Se pesaron 1,908 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 8 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 1.000 ml de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 2,86 % y una eficiencia de retención de un 57,1 %.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de Liberación in vivo de Microesferas de Goserelina que Comprenden Poloxámero/PEG con Contenidos Diferentes y sin Poloxámero/PEG

- 20 Materiales de ensayo:

- 25 Fármacos de ensayo: microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con los Ejemplos 15, 16, 17, 18, 19 y 20, que contienen un 0,3 % (peso/peso), 1 % (peso/peso), 2 % (peso/peso), 3,5 % (peso/peso), 6,0 % (peso/peso) y 10 % (peso/peso) de poloxámero 188, respectivamente. Microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con el Ejemplo 21, que contienen un 3,5 % de PEG 6000. Los polímeros usados en las muestras son todos PLGA (50/50, 0,20, 16.000).

Grupo de control: microesferas de goserelina que no contienen poloxámero/PEG y con una cantidad de introducción de fármaco de aproximadamente un 2,74 % preparadas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2.

Animales experimentales:

ratas SD (Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd. Animal Room).

- 30 Instrumentos de ensayo:

- un espectrómetro de masas QTRAP5500 equipado con una fuente de ionización por pulverización de iones (Applied Biosystem, Inc.);
un sistema de cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Agilent 1290 que comprende una bomba de infusión dual, un dispositivo automático de toma de muestra y un horno con columna;
35 una centrífuga de sobremesa Anke TGL-16G Feige (ShangHai Anting Scientific Instrument Factory); y un concentrador de soplado por presión Turbo Vap LV (Biotage, Inc).

Método de ensayo:

- 40 a) animales experimentales: ratas SD hembra con un peso de 190 ± 10 g, 4 por grupo;
b) ruta de administración y dosis: inyección intramuscular a una dosis de 0,9 mg/por rata y a una volumen de 0,5 ml/por rata.
c) tiempo de toma de muestra de sangre: se tomaron muestras de sangre antes (a 0 h) y después de la administración a 1 h, 6 h, 1d, 4d, 7d, 9d, 11d, 13d, 15d, 17d, 19d, 23d y 28d, respectivamente.
d) determinación de las muestras biológicas: se determinó la concentración de fármaco libre de goserelina por medio de un procedimiento de LC-MS/MS;
45 d) procesado de datos: soporte lógico DAS 2.0.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 y la Figura 2.

Tabla 3. Concentraciones de goserelina en sangre en diferentes momentos tras inyección intramuscular en ratas (ng/ml)

Tiempo (día)	Ejemplo 2	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,04	117,21	26,91	27,48	34,31	49,32	43,87	39,31	38,51
0,25	12,14	1,69	2,38	2,12	3,41	3,28	2,57	1,59
1	2,14	1,41	2,04	1,13	2,33	1,47	3,24	1,97
4	4,42	5,21	4,87	5,82	5,21	5,96	5,24	6,07
7	3,87	4,54	5,98	8,27	12,34	9,89	7,21	7,28
9	4,69	5,18	6,41	9,96	10,24	7,54	9,84	10,24
11	2,07	4,08	6,54	6,78	5,07	5,28	5,17	4,46
13	0,16	2,94	3,54	3,12	2,17	3,67	2,47	2,77
15	0,01	2,04	2,01	2,63	1,69	2,46	1,97	2,31
17	0	1,11	1,37	1,35	0,97	1,08	0,54	0,89
19	0	0,74	0,49	0,62	0,81	0,31	0,36	0,67
23	0	0,08	0,34	0,19	0,34	0,17	0,21	0,21
28	0	0	0	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01
AUC(n g/ml*h)	1470,38	1605,06	1916,41	2305,88	2470,51	2260,72	2111,89	2159,99

Los resultados muestran que las microesferas de goserelina liberaron fármacos inmediatamente después de la administración, y el AUC de las microesferas de goserelina que contenían poloxámero/PEG fue significativamente más elevado que el de las que no contenían poloxámero/PEG. De este modo, se comprobó que la presencia de poloxámero/PEG en las microesferas de goserelina aumentó la biodisponibilidad in vivo. Además, se comprobó que la biodisponibilidad de las microesferas era relevante para el contenido de poloxámero/PEG de las microesferas. Cuando el contenido de poloxámero/PEG en las microesferas de goserelina está por encima de un 1 %, la biodisponibilidad de las microesferas de goserelina aumenta más de un 20 %, en comparación con las microesferas de goserelina que no contienen poloxámero/PEG.

Ejemplo 22

Se pesaron 9,2 g de acetato de goserelina (que contenían 8 g de goserelina medida) y 7,0 g de poloxámero 188 y se disolvieron en 400 ml de agua para formar una disolución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido (midiendo el contenido de ácido acético en el intermedio, es decir, el polvo secado por congelación de acetato de goserelina y poloxámero; el procedimiento de ensayo se muestra en el Ejemplo 4). Se pesaron 183,8 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 800 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsión en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 100L de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,73 % y una eficiencia de retención de un 97,4 %.

Ejemplo 23

Se pesaron 9,2 g de acetato de goserelina (que contenían 8 g de goserelina medida) y 7,0 g de poloxámero 188 y se disolvieron en 400 ml de agua para formar una disolución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido (midiendo el contenido de ácido acético en el intermedio, es decir, el polvo secado por congelación de acetato de goserelina y poloxámero; el procedimiento de ensayo se muestra en el Ejemplo 4; ampliando el tiempo de secado por congelación y elevando la temperatura hasta que el contenido detectado de ácido acético no sea mayor de un 0,5 %). Se pesaron 183,8 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 800 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco

pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 100L de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,71 % y una eficiencia de retención de un 99,6 %.

Ejemplo 24

Se pesaron 9,2 g de acetato de goserelina (que contenían 8 g de goserelina medida) y 7,0 mg de poloxámero 188 y se disolvieron en 400 ml de un 0,1 % de agua con amoníaco para formar una disolución transparente, y posteriormente se secó por congelación la solución para obtener una mezcla de polvo sólido (midiendo el contenido de ácido acético en el intermedio, es decir, el polvo secado por congelación de acetato de goserelina y poloxámero; el procedimiento de ensayo se muestra en el Ejemplo 4). Se pesaron 183,8 g de PLGA (50/50, 0,20, 16.000) y se disolvieron en 800 ml de diclorometano para formar una fase de aceite; y posteriormente la mezcla de fármaco pretratada de polvo sólido se añadió a la fase de aceite, y se sometió a emulsionado en un emulsionador de alta cizalladura (6.500 rpm, 3 minutos) para obtener una emulsión primaria de s/o. Se añadió la emulsión primaria a 100 l de una solución de PVA al 1,0 % a 6 °C a través de un inyector bajo homogeneización a 1.800 rpm, y posteriormente se emulsionó homogéneamente durante 2 minutos para obtener una emulsión doble S/O/W. Se agitó la emulsión doble para volatilizar y retirar el disolvente orgánico; se lavó el residuo y se secó por congelación para obtener microesferas en forma de polvo. Las microesferas tenían una cantidad de introducción de fármaco de un 3,73 % y una eficiencia de retención de un 99,4 %.

Ejemplo de ensayo 4: Influencia de contenido diferente de ácido acético en microesferas de goserelina sobre la cantidad de liberación in vivo

Método de ensayo: determinar con cromatografía de gases [Apéndice VE, Método 3, de Chinese Pharmacopoeia (parte segunda, Edición 2000)].

Condiciones cromatográficas y ensayo de idoneidad del sistema

La columna fue una columna capilar de 10 metros de longitud con un diámetro interno de 0,32 mm, y se revistió una capa interna con 0,33 µm de sílice fundida FFAP-CB. Las condiciones cromatográficas se ajustaron como se muestra a continuación:

Temperatura de inyección: 220 °C;

Temperatura del detector: 250 °C;

Relación de separación: 100: 1;

Se ajustó el programa de temperaturas de la columna como se muestra a continuación:

(1) comienzo a una temperatura de 50 °C, y mantenido durante 0,10 minutos;

(2) aumento de la temperatura a una tasa de 30 °C/minutos;

(3) temperatura final de 230 °C y mantenido durante 5 minutos;

Volumen de inyección: 1 µl;

Número de platos teóricas: calculado de acuerdo con el pico de acetato y no debería ser inferior a 5000. La resolución del pico de ácido acético y el pico de patrón interno debería estar conforme a las especificaciones.

Determinación del factor de corrección

Se pesó de forma precisa 1,0 ml de n-hexadecano y se disolvió en 30 ml de dimetilformamida en un matraz volumétrico de 50 ml, se diluyó hasta un volumen y se agitó bien para su uso como solución de patrón interno. Se pesaron de forma precisa 625 mg de referencia de ácido acético y se disolvieron en dimetilformamida en un matraz volumétrico de 100 ml, se diluyó hasta un volumen y se agitó bien antes de uso. Se transfirieron 10 ml de la solución anteriormente mencionada a un matraz volumétrico de 100 ml. Se añadieron 5 ml de solución de patrón interno. Se disolvió la solución con dimetilformamida y se diluyó hasta un volumen y se agitó bien. Se inyectó 1 µl de la solución en el cromatógrafo de gases y se inyectó de forma continua durante 3-5 veces. Se calculó el factor de corrección de acuerdo con el área promedio de pico.

Preparación de muestra de ensayo y medición. Se pesaron aproximadamente 50 mg de microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con el Ejemplo 22, 23 y 24 y se transfirieron a un matraz volumétrico de 2 ml, en el que se añadieron 1 ml de dimetilformamida para disolver la muestra. Se añadieron de forma precisa 100 µl de solución de patrón interno y posteriormente se llevó el matraz hasta un volumen final con dimetilformamida y se agitó bien. Se inyectó 1 µl de la muestra en el cromatógrafo de gases. Se calcularon los resultados por medio del procedimiento de patrón interno.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Ensayo de sustancia	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
El contenido de ácido acético en el polvo sólido	2,79 %	0,47 %	0,36 %
El contenido de ácido acético en las microesferas	0,39 %	0,0057 %	0,0048 %

5 Se estudiaron las microesferas de goserelina en el Ejemplo 22, 23 y 24 en cuanto a estabilidad llevando a cabo un ensayo de liberación in vivo entre las muestras inmediatamente después de la preparación y se almacenaron las muestras durante 6 meses a una temperatura de 25 °C y una humedad de un 75 %. Se muestra el procedimiento de ensayo en el Ejemplo de Ensayo 2 y los resultados se muestran en la Tabla 5 y las Figuras 3 y 4.

Tabla 5 Concentraciones de goserelina en sangre en diferentes momentos tras inyección intramuscular en ratas (ng/ml)

Tiempo (día)	Ejemplo 22 (0 meses)	Ejemplo 22 (25 °C/75 %, 6 meses)	Ejemplo 23 (0 meses)	Ejemplo 23 (25 °C/75 %, 6 meses)	Ejemplo 24 (0 meses)	Ejemplo 24 (25 °C/75 %, 6 meses)
0	0	0	0	0	0	0
0,04	51,41	33,07	47,38	48,37	49,25	50,07
0,25	4,21	5,37	5,37	5,39	5,37	4,67
1	3,17	3,97	4,37	5,27	4,06	3,29
4	4,07	3,03	3,41	3,29	3,97	5,81
7	11,58	9,79	10,97	9,58	11,37	10,67
9	9,47	6,38	9,54	8,47	8,26	8,67
11	7,59	4,41	7,54	6,98	6,59	4,69
13	4,04	2,76	4,2	5,67	4,26	5,22
15	1,24	1,86	1,57	2,07	1,89	1,67
17	0,48	1,01	1,06	1,27	1,29	1,65
19	0,67	0,74	0,59	0,94	0,97	0,57
23	0,17	0,02	0,08	0,13	0,06	0,16
28	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
AUC (ng/ml*h)	2495,7	1989,98	2503,67	2512,33	2507,09	2520,61

10 Los resultados muestran que el control del contenido de ácido acético durante el procedimiento de las microesferas de acetato de goserelina no afecta a la cantidad de introducción de fármaco ni la eficiencia de retención. No obstante, la cantidad de liberación de fármaco in vivo cambió después del estudio de estabilidad (tras almacenamiento durante 6 meses en condición de temperatura de 25 °C y humedad de un 75 %). La cantidad de liberación de fármaco in vivo no cambia cuando el contenido de ácido acético de las microesferas de goserelina es menor de un 0,01 %, aunque la cantidad de liberación de fármaco in vivo de las microesferas de goserelina disminuye más de un 20 % cuando el contenido de ácido acético en las microesferas de goserelina no se controla.

Ejemplo de Ensayo 5 Medición de los tamaños de partícula de polvo sólido en la fase de aceite y tamaños de partícula de las microesferas preparadas.

20 Fármacos de ensayo: microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con los Ejemplos 15, 16, 17, 18, 19 y 20, que contienen un 0,3 % (peso/peso), 1 % (peso/peso), 2 % (peso/peso), 3,5 % (peso/peso), 6,0 % (peso/peso) y 10 % (peso/peso) de poloxámero 188, respectivamente; microesferas de goserelina preparadas de acuerdo con el

Ejemplo 21, que contienen un 2 % (peso/peso) de PEG 6000. El PLGA usado en las muestras es PLGA 50/50, 0,20, 16.000.

Grupo de control: microesferas de goserelina que no contienen poloxámero/PEG y con una cantidad de introducción de fármaco de aproximadamente un 2,74 % preparadas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2.

- 5 Método de ensayo: De acuerdo con la normativa del procedimiento de medición de tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula [El tercer procedimiento del Apéndice XIX E de Chinese Pharmacopoeia (parte segunda, Edición 2010)], se usó una solución de Tween 20 al 0,1 % como agente de dispersión. Se transfirieron aproximadamente 120 ml de solución de Tween 20 al interior del dispositivo de dispersión de muestra de un analizador de tamaño de partícula, y se ajustó el controlador de velocidad rotacional para que la agitación fuese a 2.100 rpm. Se midió en primer lugar el fondo del agente de dispersión. Posteriormente, se añadieron 0,1 ml de emulsión primaria y 50 mg de polvo de microesferas secadas por congelación en el agente de dispersión. Una vez se habían distribuido uniformemente las muestras, se midieron los tamaños de partícula en paralelo tres veces y se tomaron los números promedio.

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

15

Tabla 6

N.º de ejemplo	Emulsión primaria d (0,5)	Microesferas D (4,3)	Microesferas (amplitud)
Ejemplo 15	3,44 µm	157,4	2,67
Ejemplo 16	0,374 mm	117,8	0,89
Ejemplo 17	0,191 mm	94,7	0,74
Ejemplo 18	0,067 µm	88,5	0,33
Ejemplo 19	0,257 mm	99,7	0,97
Ejemplo 20	0,547 mm	126,9	0,84
Comparativo	6,79 mm	196,3	3,56
Ejemplo 2			

20

Los resultados muestran que cuando se preparan las microesferas, el control de los tamaños de partícula de la emulsión primaria tuvo un efecto significativo sobre los tamaños de partícula de las microesferas. Cuando se controlaron los tamaños de partículas de la emulsión primaria, la amplitud de las microesferas de goserelina pudo ser diez veces menor que la situación en la que los tamaños de partícula de la emulsión primaria no se controlaron. Por tanto, por medio del control de los tamaños de partícula de la emulsión primaria, fue posible obtener tamaños de producto de microesferas más uniformes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de microesferas de goserelina de liberación sostenida, que comprende goserelina o una sal de la misma, poli(lactida-co-glicólido) y un poloxámero o PEG;
5 en la que las microesferas de goserelina de liberación sostenida contienen menos de un 0,01 % en peso de ácido acético.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el poloxámero es poloxámero 188 o poloxámero 407; y el PEG es PEG 2000, PEG 4000 o PEG 6000.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el contenido en peso de poloxámero o PEG en las microesferas de goserelina está dentro de un intervalo de un 1 % a un 10 %, preferentemente de un 1 % a un 6 %, más preferentemente de un 1 % a un 4 %.
- 10 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido en peso de goserelina en las microesferas de goserelina de liberación sostenida está dentro del intervalo de un 1 % a un 10 %, preferentemente de un 1 % a un 8 %, más preferentemente de un 1 % a un 5 %.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación molar de lactida con respecto a glicólido en el poli(lactida-co-glicólido) está dentro de un intervalo de 90:10 a 10:90, preferentemente de 75:25 a 25:75, más preferentemente de 60:40 a 40:60, en particular de 50:50 o 50:50.
- 15 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el peso molecular promedio expresado en peso de poli(lactida-co-glicólido) es de 4.000-45.000 dalton, preferentemente de 4.000-35.000 dalton, más preferentemente de 4.000-30.000 dalton.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el contenido en peso de poli(lactida-co-glicólido) en las microesferas de goserelina de liberación sostenida es de un 80-98 %, preferentemente de un 86-98 %, más preferentemente de un 91-98 %.
- 20 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido en peso de goserelina en las microesferas de goserelina de liberación sostenida es de un 1-10 %; el contenido en peso de poli(lactida-co-glicólido) es de un 80-98 %; y el contenido en peso de poloxámero o PEG es de un 1-10 %.
- 25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el contenido en peso de goserelina en las microesferas de goserelina de liberación sostenida es de un 1-8 %; el contenido en peso de poli(lactida-co-glicólido) es de un 86-98 %; y el contenido en peso de poloxámero o PEG es de un 1-6 %.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el contenido en peso de goserelina en las microesferas de goserelina de liberación sostenida es de un 1-5 %; el contenido en peso de poli(lactida-co-glicólido) es de un 91-98 %; y el contenido en peso de poloxámero o PEG es de un 1-4 %.
- 30 11. Un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, en el que la composición se prepara por medio de un procedimiento de evaporación de disolvente-emulsión de sólido-aceite-agua (S/O/W), que comprende pre-tratar el acetato de goserelina con poloxámero o PEG, y posteriormente añadir la goserelina pretratada o el acetato de goserelina a una fase de aceite que contiene poli(lactida-co-glicólido).
- 35 12. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que tras el pretratamiento de acetato de goserelina con el poloxámero o PEG, el tamaño de partícula d(0,5) de acetato de goserelina pretratada con poloxámero o PEG medida en la fase de aceite es de 0,01-2 µm; en el que el tamaño de partícula se mide de acuerdo con el tercer procedimiento del Apéndice XIX E de Chinese Pharmacopoeia (parte segunda, Edición 2010).
- 40 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata, precocidad sexual, adenomiosis, infertilidad femenina o histeromioma.

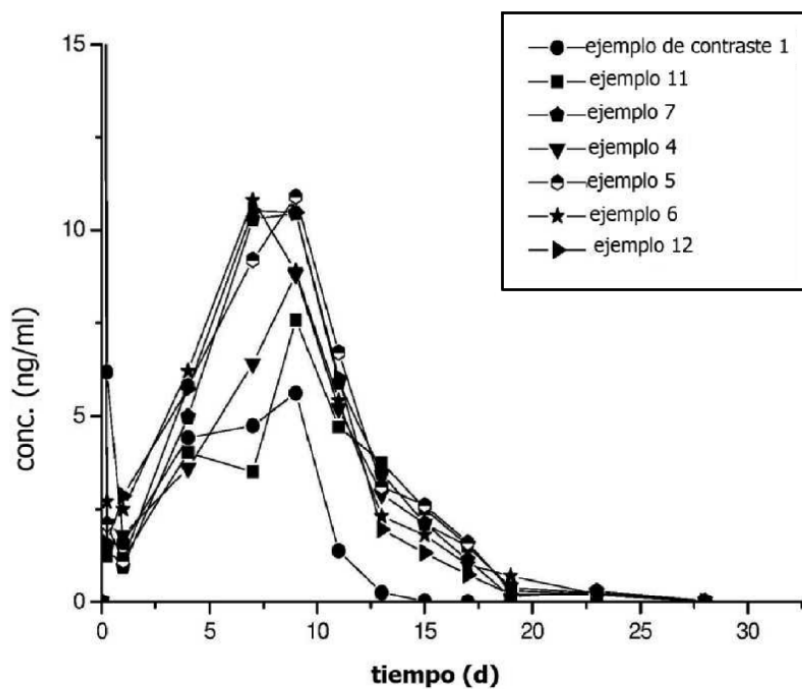


FIG.1

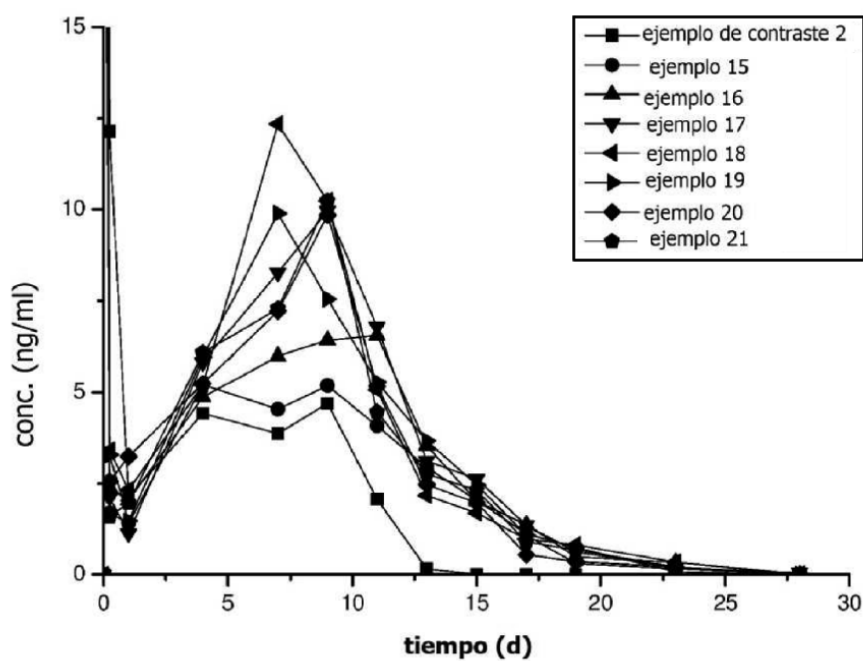


FIG.2

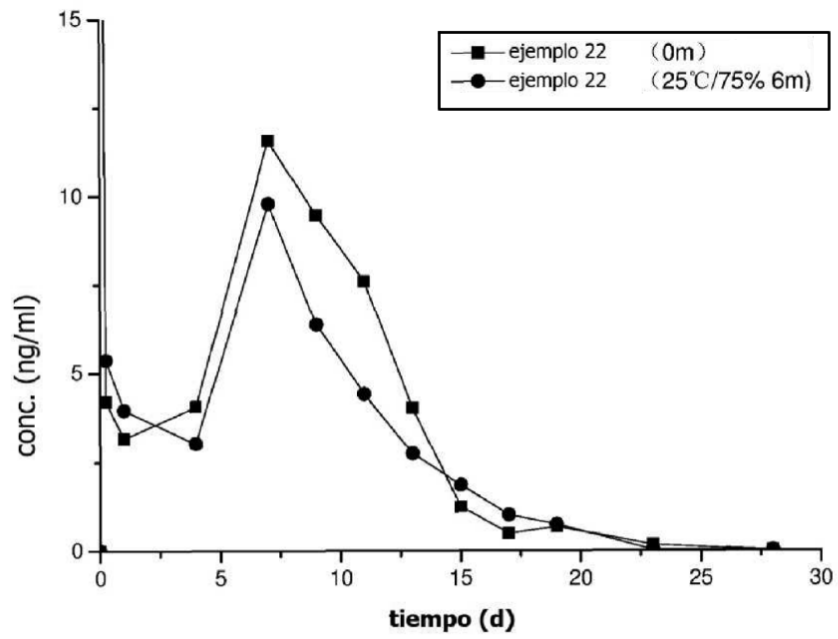


FIG. 3

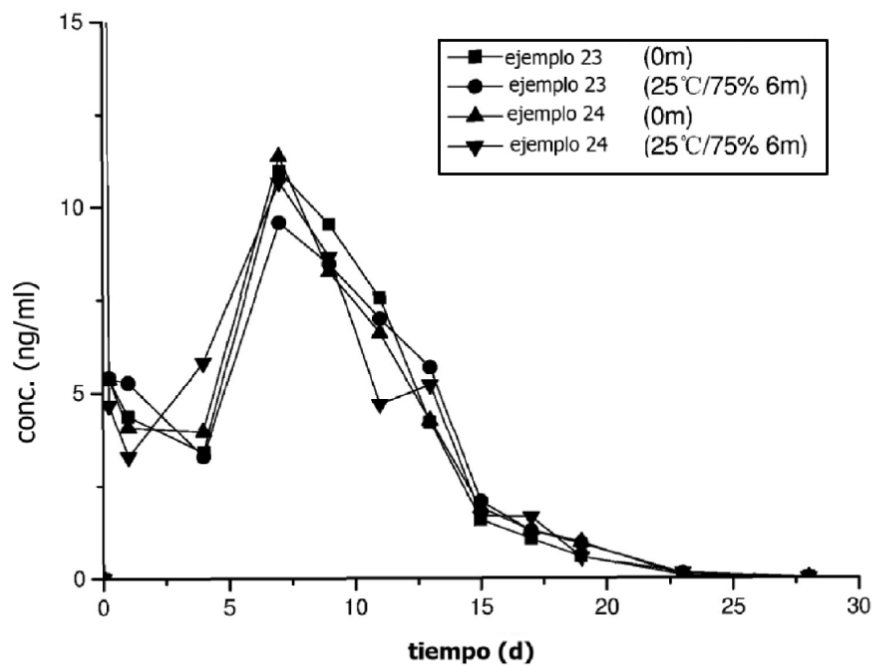


FIG:4