

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 698**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2007 PCT/JP2007/074617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2008 WO08075762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2007 E 07859925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2094246**

54 Título: **Composición de liberación sostenida y método para producir la misma**

30 Prioridad:

18.12.2006 US 875364 P

11.05.2007 US 917401 P

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

05.11.2020

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0045 , JP**

72 Inventor/es:

**FUTO, TOMOMICHI;
SAITO, KAZUHIRO;
HOSHINO, TETSUO y
HORI, MASUHISA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 791 698 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de liberación sostenida y método para producir la misma

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación de liberación sostenida de un agonista de LH-RH, a un método para producir la misma y a un uso como un medicamento y similares.

Técnica anterior

10 Como una técnica convencional, por ejemplo, la Patente Japonesa N.º 3116311 divulga una preparación de liberación sostenida microesférica comprendida por un fármaco hidrosoluble tal como un péptido fisiológicamente activo y un poli(ácido láctico) y un método para producir la misma, se describe un método que comprende disolver un fármaco hidrosoluble tal como un péptido fisiológicamente activo y un polímero biodegradable en un disolvente mixto de un disolvente inmiscible con agua tal como diclorometano y un disolvente miscible con agua tal como etanol, y añadir la disolución a agua, etc. para producir una emulsión de aceite en agua, seguido por someter a un método de secado en agua para preparar una microcápsula de liberación sostenida. Además, la Patente Japonesa N.º 3512408 divulga micropartículas microesféricas que comprenden un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble y un poli(ácido láctico) o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, en donde se controla la dinámica de liberación del fármaco, y, como un método para preparar la micropartícula, se describe un método que comprende disolver un polímero en un disolvente volátil e inmiscible con agua, mezclar una disolución separadamente preparada al disolver un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en un disolvente miscible con agua con la disolución de polímero anterior, y emulsionar la disolución resultante en una fase acuosa que contiene un emulsionante, seguido por retirar el disolvente de la emulsión de aceite en agua obtenida para preparar las micropartículas microesféricas. Sin embargo, el contenido de fármaco en cada una de las preparaciones de liberación sostenida es aproximadamente 10% o aproximadamente de 0,1 a 5%, y no se describe una preparación de liberación sostenida capaz de liberar sosteniblemente el fármaco a lo largo de aproximadamente dos meses.

25 Por otra parte, Pharmaceutical Research, Vol. 19, N.º 4 (abril de 2002) divulga una preparación de liberación sostenida microesférica comprendida por acetato de leuprolida y poli(ácido láctico) y, como un procedimiento para preparar la preparación, se describe un método que comprende mezclar una disolución en metanol de leuprolida y una disolución en diclorometano de poli(ácido láctico), y dispersar la disolución en una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico), seguido por retirar el disolvente orgánico para preparar la preparación de liberación sostenida microesférica. La preparación tiene una característica de liberar el fármaco a lo largo de un período de 180 a 240 días. Sin embargo, la liberación de fármaco es pequeña en cantidad en el primer o segundo mes desde el período temprano de administración después de una descarga inicial, y la preparación exhibe una liberación de fármaco trifásica típica.

30 El documento EP 1 048 301 se refiere a una composición de liberación sostenida que contiene una sal de ácido hidroxinaftoico de una sustancia biológicamente activa y un polímero biodegradable, un método para su producción y una composición farmacéutica que contiene dicha composición de liberación sostenida.

35 Descripción de la invención

La presente invención está destinada a proporcionar una nueva composición que contenga un agonista de LH-RH en un alto contenido y sea capaz de alcanzar una velocidad de liberación estable a lo largo de un período prolongado al suprimir la liberación excesiva inicial en un día después de la administración y obtener una liberación de fármaco estable en la parte preliminar a lo largo de un día a aproximadamente un mes después de la administración, y un método para producir la misma.

Además, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida que establezca la concentración de fármaco en sangre durante un período prolongado mediante la liberación de fármaco estable a lo largo de un período prolongado descrita anteriormente.

45 Por otra parte, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida en la que el volumen o el peso de toda la preparación de liberación sostenida requerido por dosis unitaria del ingrediente activo se reduzca al incrementar un contenido de una sustancia fisiológicamente activa en la preparación hasta una cantidad elevada, esto es, incrementar el contenido de la sustancia fisiológicamente activa por volumen unitario de la preparación de liberación sostenida.

50 Además, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida en la que una carga física de pacientes que supuestamente está provocada por la administración de una preparación que tiene un gran volumen unitario, tal como dolor en el momento de la administración y endurecimiento después de la administración, se reduzca mediante la preparación que tiene un contenido elevado de fármaco mencionada anteriormente.

55 Además, la presente invención puede alcanzar al mismo tiempo los objetivos en conflicto de una reducción de una carga física en el momento de la administración y una reducción de la carga ambulatoria al disminuir la frecuencia de

administración con la preparación descrita anteriormente en la que se alcanzan al mismo tiempo tanto una liberación sostenida estable a lo largo de un período prolongado como una elevación del contenido de fármaco.

Los presentes inventores han investigado intensivamente a la vista de las susodichas circunstancias y, como resultado, han encontrado que una preparación de liberación sostenida comprendida por una combinación específica o una composición específica y obtenida mediante un procedimiento específico para la preparación mantiene la liberación excesiva inicial en un día después de la administración a un nivel extremadamente bajo y exhibe sus rasgos característicos de liberación de fármaco óptimos en la parte preliminar de un día a aproximadamente un mes después de la administración a un paciente, y, al usar la presente preparación de liberación sostenida, se puede alcanzar una transición del nivel de fármaco en sangre extremadamente estable a lo largo de un período prolongado debido a la inhibición de la liberación excesiva inicial en un día después de la administración y una velocidad de liberación estable a largo plazo mediante una dinámica de liberación óptima en la parte preliminar además de, inesperadamente, ser capaz de incorporar una sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido.

Como resultado de un estudio adicional basado en este conocimiento, los inventores han completado la presente invención. Esto es, la presente invención proporciona:

[1] Una composición de liberación sostenida en la que una sustancia fisiológicamente activa comprendida por un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble está dispersada de forma sustancialmente uniforme en una microcápsula comprendida por un polímero de ácido láctico, o una de sus sales,

en la que la sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.000 a 27.000 (g/mol),

en la que el fisiológicamente activo es un agonista de LH-RH representado por una fórmula general [III]:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en la que Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una de sus sales,

en donde la composición de liberación sostenida contiene además ácido esteárico, o una de sus sales, en una relación de 0,5 a 1,5 moles a 1 mol del péptido fisiológicamente activo, y en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que consiste solamente en ácido láctico.

[2] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, en la que la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ o uno de sus acetatos.

[3] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, caracterizada por que un contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.

[4] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, que se obtiene al:

(i) disolver el polímero de ácido láctico o su sal en un primer disolvente volátil inmiscible con agua para preparar una primera disolución,

(ii) disolver la sustancia fisiológicamente activa comprendida por el péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en un segundo disolvente miscible con agua para preparar una segunda disolución,

(iii) mezclar la primera disolución resultante y la segunda disolución resultante para preparar una tercera disolución en la que están disueltos uniformemente el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa,

(iv) añadir ácido esteárico a la primera disolución y/o la segunda disolución o la tercera disolución en una relación de 0,5 a 1,5 moles a 1 moles del péptido fisiológicamente activo,

(v) dispersar la tercera disolución resultante en una cuarta disolución comprendida por una disolución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión de aceite en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C, y

(vi) retirar el primer disolvente y el segundo disolvente de la microcápsula generada mediante un método de secado en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C.

[5] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, caracterizada por que un disolvente mixto en el que un tercer disolvente miscible con agua se añade adicionalmente al primer disolvente se usa como el disolvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en la preparación de la primera disolución.

[6] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, en la que el primer disolvente es diclorometano.

[7] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, en la que el segundo disolvente y/o el tercer disolvente es un alcohol inferior.

- [8] La composición de liberación sostenida según [7] anterior, en la que el alcohol inferior es metanol, etanol o propanol.
- [9] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, caracterizada por que una relación en volumen del disolvente inmisible con agua y el disolvente miscible con agua en la tercera disolución es de 35:65 a 55:45.
- 5 [10] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, caracterizada por que una concentración de polímero en la primera disolución es de 33 a 45% en peso.
- [11] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, caracterizada por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 17 a 50% en peso.
- [12] La composición de liberación sostenida según [4] anterior, caracterizada por que un contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
- 10 [13] La composición de liberación sostenida según [12] anterior, caracterizada por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 19 a 38% en peso.
- [14] La composición de liberación sostenida según [12] anterior, caracterizada por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 20 a 23% en peso.
- 15 [15] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, caracterizada por que una relación del ácido esteárico a las microcápsulas totales es de 0,01 a 50% en peso.
- [16] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, que se caracteriza por ser fácilmente dispersable en un medio de dispersión.
- [17] La composición de liberación sostenida según [16] anterior, que se caracteriza por ser estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio de dispersión.
- 20 [18] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, que se caracteriza por que una relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) es mayor de 1,5.
- [19] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, caracterizada por que el polímero de ácido láctico es poli(ácido láctico) o poliláctido.
- 25 [20] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, caracterizada por que el polímero de ácido láctico es poli-(DL-ácido láctico) o poli-DL-láctido.
- [21] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, en donde la composición contiene 5,0% en peso o menos de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular de 5.000 o menos.
- [22] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, en donde la composición contiene 1,5% en peso o menos de un polímero de ácido láctico que es un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos.
- 30 [23] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, en donde la composición contiene 0,1% en peso o menos de polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular de 1.000 o menos.
- [24] La composición de liberación sostenida según [1] anterior, en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.500 a 26.500.
- 35 [25] Un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa en de 15 a 35% en peso con respecto a la totalidad de las microcápsulas, que comprende las etapas de:
- (i) disolver un polímero de ácido láctico o una de sus sales en un primer disolvente volátil inmisible con agua para preparar una primera disolución, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que consiste solamente en ácido láctico,
- 40 (ii) disolver la sustancia fisiológicamente activa comprendida por un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en un segundo disolvente miscible con agua para preparar una segunda disolución,
- (iii) mezclar la primera disolución resultante y la segunda disolución resultante para preparar una tercera disolución en la que están disueltos uniformemente el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa,
- 45 (iv) añadir ácido esteárico a la primera disolución y/o la segunda disolución o la tercera disolución en una relación de 0,5 a 1,5 moles a 1 mol del péptido fisiológicamente activo,
- (v) dispersar la tercera disolución resultante en una cuarta disolución comprendida por una disolución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión de aceite en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C, y

(vi) retirar el primer disolvente y el segundo disolvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C,

en donde el péptido fisiológicamente activo es un agonista de LH-RH representado por una fórmula general [II]

5 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en la que Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una de sus sales, y

el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.000 a 27.000 (g/mol).

[26] El procedimiento según [25] anterior, que se caracteriza por que el ácido esteárico se disuelve en la segunda disolución.

10 [27] El procedimiento según [25] anterior, que se caracteriza por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 17 a 50% en peso.

[28] El procedimiento según [25] anterior, que se caracteriza por que un contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.

[29] El procedimiento según [28] anterior, que se caracteriza por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 19 a 38% en peso.

15 [30] Una composición farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida según [1] anterior.

[31] Una composición de liberación sostenida según [1] anterior para el uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer de próstata, la hiperplasia prostática, la endometriosis, el fibroide uterino, el fibroma uterino, la pubertad precoz, la dismenorrea o el cáncer de mama.

20 [32] Una composición de liberación sostenida según [1] anterior para el uso en la profilaxis de la recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico.

[33] Use de la composición de liberación sostenida según [1] anterior para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática, la endometriosis, el fibroide uterino, el fibroma uterino, la pubertad precoz, la dismenorrea o el cáncer de mama.

25 [34] Uso de la composición de liberación sostenida según [1] anterior para la fabricación de un agente profiláctico para la recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico.

[35] Un método anticonceptivo que comprende administrar la composición de liberación sostenida según [1] anterior.

Breve descripción de los dibujos

30 La Fig. 1 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra el tiempo y el valor numérico del eje longitudinal muestra una concentración en sangre.

La Fig. 2 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra el tiempo y el valor numérico del eje longitudinal muestra una concentración en sangre.

35 La Fig. 3 es una gráfica que muestra la Cmáx calculada para cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 1, el Ejemplo 2, el Ejemplo 3, el Ejemplo 4, el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en una emulsificación y el valor numérico del eje longitudinal muestra Cmáx.

40 La Fig. 4 es una gráfica que muestra la superficie bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de concentración en sangre-tiempo para 24 horas después de la administración calculada a partir de cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en una emulsión y el valor numérico del eje longitudinal muestra la AUC.

45 La Fig. 5 es una gráfica que muestra la AUC para un período de 4 semanas a 13 semanas después de la administración calculado a partir de cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en una emulsión y el valor numérico del eje longitudinal muestra la AUC.

La Fig. 6 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor

numérico del eje horizontal muestra el tiempo y el valor numérico del eje longitudinal muestra una concentración en sangre.

5 La Fig. 7 es una gráfica que muestra cada momento de dispersión cuando el polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 6 y el Ejemplo Comparativo 1, respectivamente, se suspende en un medio de dispersión. El eje horizontal muestra el experimentador (total 3) y el valor numérico del eje longitudinal muestra el tiempo para la dispersión.

La Fig. 8 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 7 y Ejemplo Comparativo 4, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra el tiempo y el valor numérico del eje longitudinal muestra la concentración en sangre.

10 La Fig. 9 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en sangre cuando el polvo de microcápsulas preparado en los Ejemplos 8, 10 y el Ejemplo Comparativo 5, respectivamente, se administra subcutáneamente a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra el tiempo y el valor numérico del eje longitudinal muestra la concentración en sangre.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

15 El péptido fisiológicamente activo es una hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) fisiológicamente activa. La sustancia fisiológicamente activa que se va a usar en la presente invención puede estar como tal o ser una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Ejemplos de esta sal incluyen, en el caso de que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo básico tal como un grupo amino, una sal con un ácido inorgánico (también denominado un ácido inorgánico libre) (p. ej., ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, etc.), un ácido orgánico (también denominado un ácido orgánico libre) (p. ej., ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc.) o similares.

25 Ejemplos de la sal incluyen, en el caso de que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, una sal con una amina inorgánica (también denominada una base inorgánica libre) (p. ej., un metal alcalino tal como sodio y potasio, un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio, etc.), una base orgánica (también denominada una base orgánica libre) (p. ej., aminas orgánicas tales como trietilamina, aminoácidos básicos tales como arginina, etc.) o similares. Por otra parte, el péptido fisiológicamente activo puede formar un compuesto de complejo metálico (p. ej., un complejo de cobre, un complejo de zinc, etc.).

30 El péptido fisiológicamente activo es preferiblemente un derivado de LH-RH que es útil para una enfermedad dependiente de hormonas, especialmente una enfermedad dependiente de hormonas sexuales tal como cáncer dependiente de hormonas sexuales (p. ej., cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor hipofisario, etc.), hipertrofia prostática benigna, endometriosis, fibroide uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, y anticoncepción (o infertilidad en caso de utilizar un efecto rebote después de la retirada del fármaco) y recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico, y una de sus sales. Por otra parte, el ejemplo incluye un derivado de LH-RH que es eficaz para un tumor benigno o maligno que es independiente de una hormona sexual pero sensible a LH-RH, o su sal.

El agonista de LH-RH es un péptido fisiológicamente activo representado por una fórmula general [II]:

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

40 en la que Y representa un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal y DHis (ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una de sus sales. En particular, es adecuado un péptido en el que Y es DLeu y Z es NH-C₂H₅ (esto es, el Péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅: leuporelina) o una de sus sales (p. ej., acetato).

Esos péptidos se pueden preparar mediante un método descrito en las referencias precedentes o las publicaciones o sus métodos análogos. Las abreviaturas usadas en la presente memoria representan lo siguiente:

45 Abreviatura: Nombre

N(4H₂-furoil)Gly: residuo de N-tetrahidrofuroilglicina

NAC: grupo N-acetilo

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

D4ClPhe: residuo de D-3-(4-cloro)fenilalanina

50 D3Pal: residuo de D-3-(3-piridil)alanina

NMeTyr: residuo de N-metiltirosina

Aph (Atz) : residuo de N- [5'-(3'-amino-1'H-1' ,2' ,4'- triazolil)]fenilalanina

NMeAph(Atz) : residuo de N-metil-[5'-(3'-amino-1'H-1' ,2' ,4'- triazolil)]fenilalanina

DLys(Nic): residuo de D-(e-N-nicotinil)lisina

5 Dcit: residuo de D-citrulina

DLys(AzaglyNic): residuo de D-(azaglicilnicotinil)lisina

DLys(AzaglyFur): residuo de D-(azaglicilfuranil)lisina

DhArg(Et₂): residuo de D-(N,N'-dietil)homoarginina

DAph(Atz): residuo de D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'- triazolil)]fenilalanina

10 DhCi: residuo de D-homocitrulina

Lys (Nisp): residuo de (e-N-isopropil)lisina

hArg(Et₂): residuo de (N,N'-dietil)homoarginina

15 Por otra parte, un aminoácido, cuando se indica como una abreviatura, se basa en una abreviatura de IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (European Journal of Biochemistry, Vol. 138, páginas 9 a 37, 1984) o una abreviatura común en la técnica y, cuando un aminoácido pueda tener isómeros ópticos, a menos que se especifique otra cosa, representa una forma L.

20 El polímero de ácido láctico que se va a usar en la presente invención (posteriormente en la presente memoria, abreviado ocasionalmente como polímero de ácido láctico de la presente invención) es un polímero que consiste solamente en ácido láctico. En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, se prefiere el poli(ácido DL-láctico).

25 Por otra parte, el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico usado en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es de 19.000 a 27.000. En la preparación de liberación sostenida en la que la que la liberación de la sustancia fisiológicamente activa in vivo desde la preparación puede mantener una concentración de fármaco en sangre eficaz durante un período de aproximadamente 120 días a 400 días, se usa de 19.000 a 27.000, es más preferible de aproximadamente 19.500 a aproximadamente 26.500, y es aún más preferible de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 26.000.

30 Cuando el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.000 a 27.000, es preferible que una relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) sea mayor de 1,5. En la presente, un peso molecular promedio en peso (Mp) y un peso molecular promedio en número (Mn) se pueden medir mediante una cromatografía de penetración en gel (GPC).

35 Además, el polímero de ácido láctico que se va a usar en la preparación de liberación sostenida en la que la liberación de la sustancia fisiológicamente activa in vivo desde la preparación puede mantener una concentración de fármaco en sangre eficaz durante un período de aproximadamente 120 días a 400 días es un polímero en el que, habitualmente, un contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos, preferiblemente, un contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos y un contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos es aproximadamente 1,5% en peso o menos, más preferiblemente, un contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos, un contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos es aproximadamente 1,5% en peso o menos y un contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos es aproximadamente 0,1% en peso o menos.

45 El polímero de ácido láctico puede estar disponible comercialmente o pueden ser los polimerizados mediante un método conocido. El método de polimerización conocido incluye, por ejemplo, un método de policondensación de ácido láctico, un método mediante polimerización por apertura de anillo de láctido usando un catalizador tal como un ácido de Lewis tal como dietilzinc, trietilaluminio y octilato de estaño, o una sal metálica, (p. ej., Publicación Internacional WO 00/35990, y similares), además de un método mediante polimerización por apertura de anillo en el que se añade un catalizador a láctido bajo calentamiento (p. ej., J. Med. Chem, 16, 897 (1973)).

50 Ejemplos de la forma de polimerización incluyen una polimerización en masa en la que láctido y similar se funde para ser sometido a una polimerización, una polimerización en disolución en la que láctido y similar se disuelve en un disolvente apropiado para ser sometido a una polimerización. Entre ellas, es preferible en la producción industrial que se use un polímero obtenido mediante una polimerización en disolución como una materia prima de un polímero de ácido láctico de la presente invención.

Ejemplos del disolvente para disolver láctido en la polimerización en disolución incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y decalina, dimetilformamida y similares.

5 Para hidrolizar el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular obtenido según se describe anteriormente, se usa un método de hidrólisis conocido de por sí, por ejemplo, el polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular se puede disolver en un disolvente apropiado y a continuación hacer reaccionar con agua de adición y, si es necesario, un ácido.

10 Ejemplos del disolvente para disolver el polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular incluyen un disolvente que puede disolver el polímero de ácido láctico con una cantidad de 10 veces en peso o menos del polímero, e incluyen específicamente hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno, y éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida y similares. Adicionalmente, en la polimerización de un polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular, cuando se usa un disolvente disponible para la hidrólisis de un polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular, las operaciones de polimerización y la hidrólisis se pueden realizar continuamente sin aislamiento del polímero de ácido láctico polimerizado que tiene un alto peso molecular.

15 La cantidad del disolvente que se va a usar para disolver el polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular es generalmente de 0,1 a 100 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces con respecto al polímero de ácido láctico como un soluto.

La cantidad aditiva de agua es generalmente de 0,001 a 1 vez en peso, preferiblemente de 0,01 a 0,1 veces en peso con respecto al polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular.

20 El ácido que se va a añadir si es necesario incluye un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico y un ácido orgánico tal como ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético y preferiblemente un ácido láctico.

La cantidad aditiva del ácido es generalmente de 0 a 10 veces en peso, y preferiblemente de 0,1 a 1 vez en peso con respecto al polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular.

25 La temperatura de la reacción de hidrólisis es generalmente de 0 a 150 °C, preferiblemente de 20 a 80 °C.

El tiempo de la reacción de hidrólisis puede variar dependiendo del peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular y la temperatura de reacción, y es generalmente de 10 minutos a 100 horas, y preferiblemente de 1 a 20 horas.

30 El tiempo de terminación del tratamiento de hidrólisis se determina basándose en el peso molecular promedio en peso del producto de hidrólisis. Esto es, apropiadamente, se realiza un muestreo durante el tratamiento de hidrólisis, el peso molecular promedio en peso del producto de hidrólisis en la muestra se mide mediante una cromatografía de penetración en gel (GPC) y, si se confirma que el peso molecular está en el intervalo numérico buscado, el tratamiento de hidrólisis se termina.

35 Como un método para precipitar el polímero de ácido láctico buscado de la disolución que contiene el producto de hidrólisis obtenido al someter al polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular a hidrólisis según se describe anteriormente, se ejemplifican un método que pone en contacto la disolución que contiene el producto de hidrólisis con un disolvente que puede precipitar el polímero de ácido láctico buscado contenido en la misma, y similares.

40 Ejemplos de una realización preferible de la disolución que contiene producto de hidrólisis incluyen, por ejemplo, una disolución en la que de aproximadamente 10 a 50% en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, preferiblemente de 15.000 a 30.000, más preferiblemente de 17.000 a 26.000, de forma especialmente preferible de 17.500 a 25.500 se disuelve en un disolvente capaz de disolver el polímero de ácido láctico que tiene un alto peso molecular tales como hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y diclorometano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-xileno, m-xileno y p-xileno, y éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida. Cuando la preparación de liberación sostenida de la presente invención no contiene ácido hidroxinaftoico, se ejemplifican una disolución en la que se disuelve de aproximadamente 10 a 50% en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, preferiblemente de 15.000 a 40.000, y similares.

50 Ejemplos del disolvente capaz de precipitar el polímero de ácido láctico buscado contenido en la disolución que contiene producto de hidrólisis incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres de cadena tales como éter isopropílico, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, agua y similares.

La cantidad que se va a usar del disolvente capaz de precipitar el polímero de ácido láctico buscado es generalmente de 0,1 a 100 veces en peso, preferiblemente, de 1 a 10 veces en peso con respecto al disolvente en la disolución que contiene producto de hidrólisis.

El ejemplo específico preferible de la combinación del tipo y la cantidad que se va a usar de este disolvente incluye una realización en la que se usa éter isopropílico como un disolvente para reducir la solubilidad con una cantidad de 2 a 10 veces en peso con respecto al diclorometano en cuanto a la disolución que contiene producto de hidrólisis, en donde se usan de 1 a 5 veces en peso de diclorometano como un disolvente con respecto al soluto.

- 5 Cuando el disolvente capaz de precipitar el polímero de ácido láctico buscado como un soluto se pone en contacto con la disolución que contiene producto de hidrólisis, la temperatura del disolvente es generalmente de -20 a 60 °C, preferiblemente de 0 a 40 °C, y la temperatura de la disolución que contiene producto de hidrólisis es generalmente de 0 a 40 °C, preferiblemente de 10 a 30 °C.

- 10 Ejemplos del método para poner en contacto el disolvente y la disolución que contiene producto de hidrólisis incluyen un método de adición de una vez de la disolución que contiene producto de hidrólisis al disolvente, un método de adición gota a gota de la disolución que contiene producto de hidrólisis al disolvente, un método de adición de una vez del disolvente a la disolución que contiene producto de hidrólisis, o un método de adición gota a gota del disolvente a la disolución que contiene producto de hidrólisis.

- 15 El polímero de ácido láctico de la presente invención obtenido según se describe anteriormente y preferible como un sustrato de base para una preparación de liberación sostenida debido a la cantidad de grupos carboxilo terminales está en un intervalo preferible como un sustrato de base para una preparación de liberación sostenida.

- 20 En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, se añade ácido esteárico a la microcápsula de la preparación de liberación sostenida, de modo que la concentración de fármaco en sangre se optimice en una parte preliminar en un cierto período desde la fase temprana al administrar un paciente y un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble como un ingrediente activo pueda liberarse de forma sostenida establemente a lo largo de un período más prolongado.

- 25 La preparación de liberación sostenida de la presente invención puede incluir ácidos grasos adicionales. El ácido graso adicional que se va a usar en la presente invención significa un ácido carboxílico que tiene una estructura catenaria de cadena lineal o un grupo alquilo que tiene cadena lateral y tiene un grupo carboxilo, así como ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico y ácido pamoico. El ácido carboxílico que tiene una estructura catenaria de cadena lineal o un grupo alquilo que tiene cadena lateral es preferiblemente los que tienen cuatro o más carbonos, e incluye específicamente ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido heptadecílico, ácido nonadecanoico, ácido araquídico, ácido isocrotónico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido sórbico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico y similares. Se prefieren más el ácido benzoico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido pamoico y similares.

La relación de ácido esteárico es de 0,5 a 1,5 moles a 1 mol del péptido fisiológicamente activo hidrosoluble o una de sus sales.

- 35 La relación en peso del ácido graso a la totalidad de la microcápsula es preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 2 a 10% en peso.

- 40 La relación en peso del péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en la composición de la presente invención puede variar dependiendo del tipo del péptido fisiológicamente activo, el efecto farmacológico deseado, la duración del efecto, y similares. La relación en peso del péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en la composición de la presente invención es de 15 a 35% en peso, preferiblemente de aproximadamente 16 a aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 17 a aproximadamente 26% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 17 a aproximadamente 23% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 18 a aproximadamente 22% en peso con respecto a la totalidad de microcápsula (el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula).

- 45 La forma de la composición de liberación sostenida de la presente memoria está en la forma de microcápsulas. Por otra parte, las microcápsulas de la presente memoria indican una partícula fina esférica inyectable que se puede dispersar en una disolución. La forma se puede confirmar a través de observación, por ejemplo, un microscopio electrónico de barrido.

- 50 Un método para producir la composición de liberación sostenida (microcápsula) que contiene la presente sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales y el presente polímero de ácido láctico o una de sus sales se ejemplificará posteriormente.

En el siguiente procedimiento de producción, cuando sea apropiado, se puede añadir un agente de retención de fármacos (p. ej., gelatina, ácido salicílico y similares) mediante un método conocido de por sí.

- 55 En el presente método, en primer lugar, el polímero de ácido láctico de la presente invención (posteriormente en la presente memoria denominado también un polímero biodegradable de la presente invención) o una de sus sales se disuelve en un primer disolvente volátil inmiscible con agua para preparar una primera disolución. El disolvente usado

como el primer disolvente anteriormente descrito tiene preferiblemente un punto de ebullición de 100 °C o inferior.

Como el primer disolvente, por ejemplo, se usan un hidrocarburo halogenado (p. ej., diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico y similares), un éster graso (p. ej., acetato de etilo, acetato de butilo y similares), un hidrocarburo aromático (p. ej., benceno, tolueno, xileno y similares). Entre ellos, es preferible un hidrocarburo halogenado, y el diclorometano es especialmente adecuado. Por otra parte, se pueden mezclar para usar en una relación apropiada.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una disolución en disolvente orgánico puede variar dependiendo del peso molecular del polímero biodegradable de la presente invención y el tipo del disolvente orgánico, pero, por ejemplo, cuando se usa diclorometano como un disolvente orgánico, la concentración se selecciona generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso y de forma especialmente preferible de aproximadamente 33 a aproximadamente 45% en peso.

A continuación, la sustancia fisiológicamente activa comprendida por el péptido fisiológicamente activo hidrosoluble se disuelve en un segundo disolvente miscible con agua para preparar una segunda disolución. El disolvente miscible con agua usado como el segundo disolvente anterior es miscible con agua en un grado constante, y preferiblemente tiene un punto de ebullición de 100 °C o inferior.

Como el segundo disolvente, por ejemplo, se usan alcoholes inferiores (p. ej., metanol, etanol, propanol y similares), acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano y similares. Entre ellos, es preferible un alcohol inferior, y son especialmente adecuados el metanol y el etanol. Además, se pueden mezclar para usar en una relación apropiada.

Por otra parte, como un disolvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales al preparar la primera disolución, además del uso del primer disolvente, se puede añadir a la misma un tercer disolvente miscible con agua. En este caso, el tercer disolvente se puede seleccionar del mismo disolvente que el segundo disolvente.

Posteriormente, la primera disolución y la segunda disolución resultantes se mezclan para preparar una tercera disolución. La tercera disolución resultante es preferiblemente una disolución en la que están disueltos uniformemente el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa y, adicionalmente, en la siguiente etapa, el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa no se depositan durante el procedimiento de retirada del disolvente de la disolución.

En este caso, la sustancia fisiológicamente activa se va a añadir de modo que la sustancia fisiológicamente activa esté contenida con la cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a la totalidad de la microcápsula (contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula). Por lo tanto, la cantidad de carga de un fármaco tal como la sustancia fisiológicamente activa es de aproximadamente 17 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 18 a aproximadamente 43% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 38% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 25% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 23% en peso. En la presente, la cantidad de carga es un grado calculado de la cantidad añadida de sustancia fisiológicamente activa con respecto a la cantidad aditiva total de cada componente que comprende la microcápsula en la preparación. Por otra parte, la relación de atrapamiento del fármaco tal como la sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente 75% en peso o más, preferiblemente aproximadamente 80% en peso o más, más preferiblemente aproximadamente 82% en peso o más, aún más preferiblemente aproximadamente 85% en peso o más, y lo más preferiblemente aproximadamente 89% en peso o más. En la presente, la relación de atrapamiento es un grado calculado del fármaco incorporado en la microcápsula con respecto a la cantidad añadida de la sustancia fisiológicamente activa.

La relación en volumen del disolvente inmisible con agua y el disolvente miscible con agua anteriores (incluyendo el tercer disolvente en el caso de que el tercer disolvente se añada al primer disolvente) que se va a usar en la etapa de preparación de la tercera disolución es generalmente de 35:65 a 55:45.

A continuación, la tercera disolución resultante se dispersa en una cuarta disolución comprendida por una disolución acuosa de un emulsionante para preparar la emulsión de fase oleosa/fase acuosa, y a continuación la microcápsula se prepara al retirar los susodichos primer y segundo disolventes. Cuando se añade un tercer disolvente al primer disolvente, el tercer disolvente se retira simultáneamente en esta etapa. En este caso, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 veces, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.000 veces, y de forma especialmente preferible de aproximadamente 10 a aproximadamente 2.000 veces del volumen de la fase oleosa.

El emulsionante contenido en la fase acuosa anterior puede ser generalmente cualquier emulsionante que pueda formar una emulsión de aceite en agua estable. Específicamente, por ejemplo, se usan tensioactivos aniónicos (p. ej., oleato sódico, estearato sódico, laurilsulfato sódico y similares), tensioactivos iniónicos (p. ej., éster graso de polioxietilensorbitano [Tween 80, Tween 60; Atlas Powder Co. Ltd.], derivados de aceite de ricino polioxietilénicos [HCO-60, HCO-50, Nikko Chemicals Co. Ltd.], y similares), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico. Un tipo o algunos de estos se pueden usar solos o en combinación. La concentración durante el uso está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 10%

en peso y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso.

Se puede añadir un osmorregulador a la fase acuosa anterior. Dicho osmorregulador puede ser cualquiera que muestre una presión osmótica en disolución acuosa.

5 Ejemplos de los osmorreguladores incluyen, por ejemplo, alcoholes polivalentes, alcoholes monovalentes, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos o sus derivados.

Para los alcoholes polivalentes anteriores, por ejemplo, se usan alcoholes trivalentes tales como glicerina, alcoholes pentavalentes tales como arabitol, xilitol y adonitol, alcoholes hexavalentes tales como manitol, sorbitol y dulcitol. Entre ellos, son preferibles los alcoholes hexavalentes, y el manitol es especialmente adecuado.

10 Los alcoholes monovalentes anteriores incluyen, por ejemplo, metanol, etanol y alcohol isopropílico y, entre ellos, es preferible el etanol.

Para los monosacáridos anteriores, por ejemplo, se usan pentosas tales como arabinosa, xilosa, ribosa y 2-desoxirribosa, hexosas tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa y fucosa y, entre ellas, son preferibles las hexosas.

15 Para el oligosacárido anterior, por ejemplo, se usan un trisacárido tal como maltotriosa y rafinosa, un tetrasacárido tal como estaquiosa, y, entre ellos, es preferible un trisacárido.

Como los derivados del monosacárido, los disacáridos y el oligosacárido mencionados anteriormente, por ejemplo, se usan glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico y similares.

Como los aminoácidos anteriores, se puede usar uno cualquiera con la condición de que esté en forma L. Por ejemplo, se ejemplifican glicina, leucina, arginina y similares. Entre ellos, es preferible la L-arginina.

20 Estos osmorreguladores se pueden usar solos o con una mezcla.

Estos osmorreguladores se usan en una concentración que hace la presión osmótica de la fase acuosa externa de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, preferiblemente de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces de la presión osmótica de una disolución salina. Cuando se use manitol como el osmorregulador, la concentración es preferiblemente de 0,5 a 1,5%.

25 Como el método para retirar el primer y segundo disolventes (incluyendo un tercer disolvente, cuando se añada tercer disolvente al primer disolvente; lo mismo se aplica posteriormente en la presente memoria), se usa un método conocido de por sí o un método análogo al mismo. Los ejemplos del método incluyen un método para evaporar un disolvente orgánico bajo presión ambiental o con reducción gradual de la presión con agitación mediante un agitador de tipo propulsor, un agitador magnético o similares, y un método para evaporar un disolvente orgánico con regulación de vacío usando un evaporador giratorio, y similares. Especialmente, es preferible un método de secado en agua en el que el disolvente se retira con agitación bajo presión ambiental.

30 En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, la temperatura de control del procedimiento de emulsión en el que se retiran el primer y el segundo disolventes se puede ajustar a fin de optimizar la concentración de fármaco en sangre de una parte de mantenimiento en un mes o más después de la administración a pacientes, y liberar establemente y sosteniblemente el péptido fisiológicamente activo hidrosoluble como un ingrediente activo.

35 La temperatura de control del procedimiento de emulsión en el que se retiran el primer y el segundo disolventes se ajusta hasta de 15 a 35 °C, preferiblemente de aproximadamente 15 a 30 °C. En este caso, el método para controlar la temperatura incluye un método de ajuste de la emulsión de aceite en agua anterior hasta la temperatura anterior, y un método de preparación de una emulsión al mezclar las tercera y cuarta soluciones ajustadas hasta la temperatura anterior, así como un método de puesta de todos los procedimientos del procedimiento de emulsión en un ambiente fijado a la temperatura de control.

40 La microcápsula así obtenida se recoge mediante centrifugación o filtración, y a continuación se lava repetidamente con agua destilada varias veces para retirar la sustancia fisiológicamente activa libre, el emulsionante y similares que estén adheridos a la superficie de la microcápsula, y a continuación la microcápsula se redispersa en agua destilada antes de liofilizarse.

45 Durante el procedimiento de preparación, se puede añadir un inhibidor de la aglutinación para prevenir la aglutinación de las partículas. El inhibidor de la aglutinación incluye, por ejemplo, un polisacárido hidrosoluble tal como manitol, lactosa, glucosa y almidones (p. ej., almidón de maíz), aminoácidos tales como glicina, y proteínas tales como fibrina y colágeno. Entre ellos, es adecuado el manitol.

50 La cantidad aditiva del inhibidor de la aglutinación tal como manitol es generalmente de 0 a aproximadamente 24% en peso con respecto a la totalidad de la microcápsula.

Además, después de la liofilización, cuando sea necesario, las microcápsulas se pueden calentar bajo presión

reducida y la condición de no provocar una fusión mutua de microcápsulas, para retirar agua y los disolventes orgánicos de las microcápsulas. Es preferible calentar a una temperatura alrededor de o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable determinada mediante un calorímetro diferencial de barrido bajo las condiciones de velocidad creciente de temperatura de 10 a 20 °C por minuto. Es más preferible calentar a una temperatura alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable o dentro del intervalo de temperatura superior en aproximadamente 30 °C que la temperatura de transición vítrea del punto intermedio. Especialmente, cuando se usa un polímero de ácido láctico-ácido glicólico como un polímero biodegradable, el calentamiento se efectúa preferiblemente a temperaturas que se encuentran dentro del intervalo de alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio hasta una temperatura superior en 10°C a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio en, más preferiblemente a temperaturas que se encuentran dentro del intervalo de alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio a una temperatura superior en 5°C a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio.

Aunque el tiempo de calentamiento puede variar dependiendo de la cantidad de microcápsulas y similares, generalmente es de aproximadamente 12 horas a 168 horas, preferiblemente de aproximadamente 24 horas a 120 horas, de forma especialmente preferible de aproximadamente 48 horas a 96 horas después de que la propia microcápsula alcance la temperatura predeterminada.

El método de calentamiento no está especialmente limitado con la condición de que un conjunto de microcápsulas se pueda calentar uniformemente.

Como método de termosecado, por ejemplo, un método de termosecado en baño termostático, baño fluidizado, baño móvil u horno, y un método de termosecado mediante microondas. Entre ellos, es preferible el método de termosecado en baño termostático.

En la producción de la preparación de liberación sostenida que contiene ácido esteárico de la presente invención, el procedimiento comprende añadir ácido esteárico a la primera disolución que es una disolución de polímero y/o la segunda disolución que es una disolución de péptido fisiológicamente activo o la tercera disolución que es una disolución mixta de las mismas.

Se ejemplifica posteriormente un método para preparar la preparación de liberación sostenida que contiene ácido esteárico de la presente invención.

En el método, en primer lugar, el polímero de ácido láctico de la presente invención o una de sus sales se disuelve en un primer disolvente volátil e inmiscible con agua para preparar una primera disolución. En el disolvente usado como el primer disolvente anterior, preferiblemente el punto de ebullición es 100 °C o inferior.

El primer disolvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (p. ej., éter etílico, éster isopropílico y similares), ésteres grasos (p. ej., acetato de etilo, acetato de butilo y similares, hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno y similares). Entre ellos son preferibles hidrocarburos halogenados, y especialmente es adecuado el diclorometano. Se pueden mezclar para el uso en una relación apropiada.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una disolución en disolvente orgánico puede variar dependiendo del peso molecular del polímero biodegradable de la presente invención y el tipo de disolvente orgánico y, por ejemplo, cuando se use diclorometano como un disolvente orgánico, la concentración se selecciona generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso, de forma especialmente preferible de aproximadamente 33 a aproximadamente 45% en peso.

Cuando el ácido esteárico se añade a la primera disolución que es una disolución de polímero, el ácido esteárico se añade al primer disolvente después de que el polímero biodegradable se disuelva en el primer disolvente o cuando el polímero biodegradable se disuelve en el primer disolvente. En este momento, si el ácido esteárico se disuelve cuando se prepara la tercera disolución descrita posteriormente, el ácido esteárico no necesita disolverse completamente en esta etapa, pero se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido esteárico según sea apropiado. El agente solubilizante no está especialmente limitado con la condición de que se pueda usar como el primer disolvente o como el segundo disolvente que es un disolvente para un péptido fisiológicamente activo, y se prefieren alcoholes inferiores para ser usados como el segundo disolvente, y se prefiere particularmente el metanol. Además, se puede calentar para disolver el ácido esteárico.

A continuación, la sustancia fisiológicamente activa comprendida por un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble se disuelve en un segundo disolvente miscible con agua para preparar una segunda disolución. El disolvente usado como segundo disolvente anterior es miscible con agua en un grado constante, y el punto de ebullición es preferiblemente 100 °C o inferior.

Como el segundo disolvente, por ejemplo, se usan alcoholes inferiores (p. ej., metanol, etanol, propanol y similares), acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano y similares. Entre ellos, son preferibles los alcoholes inferiores, y especialmente es adecuado el metanol o el etanol. Adicionalmente, pueden mezclarse para el uso en una relación apropiada.

Además, como un disolvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales en la preparación de la primera disolución, además del uso del primer disolvente, se puede añadir adicionalmente un tercer disolvente miscible con agua. En este caso, el tercer disolvente se puede seleccionar de los mismos disolventes que los segundos disolventes.

5 Cuando el ácido esteárico se añade a la segunda disolución que es una disolución de péptido fisiológicamente activo, el ácido esteárico se añade al segundo disolvente después de que el péptido fisiológicamente activo se disuelva en el segundo disolvente o cuando el péptido fisiológicamente activo se disuelve en el segundo disolvente. En este momento, si el ácido esteárico se disuelve cuando se prepara la tercera disolución descrita posteriormente, el ácido esteárico no necesita disolverse completamente en esta etapa, pero se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido esteárico según sea apropiado. El agente solubilizante no está limitado con la condición de que se pueda usar como el primer disolvente o como el segundo disolvente. Además, se puede calentar para disolver el ácido esteárico.

10 Posteriormente, las primera y segunda soluciones obtenidas se mezclan para preparar la tercera disolución. Es deseable que la tercera disolución obtenida sea una disolución en la que estén uniformemente disueltos el polímero de ácido láctico o una de sus sales y las sustancias fisiológicamente activas y, adicionalmente, en la siguiente etapa, el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa no se depositen durante el procedimiento de retirada del disolvente de la disolución. Adicionalmente, cuando se añade ácido esteárico, es deseable que el ácido esteárico se disuelva uniformemente y, adicionalmente en la siguiente etapa, no se precipite.

15 En este caso, la sustancia fisiológicamente activa se ha de añadir de modo que la sustancia fisiológicamente activa esté contenida con la cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a la totalidad de la microcápsula (un contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula). Por lo tanto, la cantidad de carga de fármaco como una sustancia fisiológicamente activa es de aproximadamente 17 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 18 a aproximadamente 43% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 38% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 25% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 22% en peso. Una cantidad de carga es un grado calculado de la cantidad añadida de la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la cantidad aditiva total de cada componente que comprende la microcápsula en la preparación. La relación de atrapamiento de fármaco tal como sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente 75% en peso o más, preferiblemente aproximadamente 80% en peso o más, más preferiblemente aproximadamente 82% en peso o más, aún más preferiblemente aproximadamente 85% en peso o más, lo más preferiblemente aproximadamente 89% en peso o más. En la presente memoria, la relación de atrapamiento es un grado calculado del fármaco incorporado en la microcápsula con respecto a la cantidad aditiva de la sustancia fisiológicamente activa.

20 La relación en volumen del disolvente inmiscible con agua y el disolvente miscible con agua anteriores (incluyendo el tercer disolvente cuando el tercer disolvente se añade al primer disolvente) que se va a usar en la etapa de preparación de la tercera disolución es generalmente de 35:65 a 55:45.

25 Cuando se añade ácido esteárico a la tercera disolución que es una disolución de péptido fisiológicamente activo, el ácido esteárico se añade a la tercera disolución cuando la primera y la segunda soluciones se mezclan o después de que la primera y la segunda soluciones se mezclen. En este momento, se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido esteárico según sea apropiado. El agente solubilizante no está limitado con la condición de que se pueda usar como el primer disolvente o como el segundo disolvente, y se prefieren alcoholes inferiores usados como el segundo disolvente, y se prefieren particularmente el metanol y el etanol. Además, el disolvente se puede calentar para disolver el ácido esteárico.

30 Según se menciona anteriormente, el ácido esteárico se puede añadir en cualquier etapa en el procedimiento para preparar la primera disolución y/o la segunda disolución o para preparar la tercera disolución que es una disolución mixta de las mismas. La cronología de la adición del ácido esteárico no está limitada con la condición de que el ácido esteárico se disuelva en una fase oleosa en el momento en el que la tercera disolución se emulsiona en la cuarta disolución para formar una emulsión y se determina dependiendo del tipo del ácido esteárico y el tipo del disolvente usado en cada etapa debido a que el disolvente para la disolución puede variar dependiendo del tipo del ácido esteárico. El ácido esteárico se añade preferiblemente a un disolvente que tiene una alta solubilidad del ácido esteárico usado debido a que si el ácido esteárico se añade a un disolvente que tiene baja solubilidad, puede ser necesario un agente solubilizante, y existe una posibilidad de que se vea afectada una relación del primer y el segundo disolventes. Es preferible añadir el ácido esteárico al segundo disolvente y calentar para disolver conjuntamente el péptido fisiológicamente activo.

35 A continuación, la tercera disolución resultante se dispersa en una cuarta disolución comprendida por una disolución acuosa de un emulsionante para preparar la emulsión de fase oleosa/fase acuosa, y la microcápsula se prepara al retirar los susodichos primer disolvente y segundo disolvente. Cuando se añade un tercer disolvente al primer disolvente o se usa un agente solubilizante para disolver el ácido graso, el tercer disolvente o el agente solubilizante se retira simultáneamente en esta etapa. En esta etapa, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 veces, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 5.000 veces, de forma especialmente preferible de aproximadamente 10 a aproximadamente 2.000

veces de un volumen de la fase oleosa.

Para el emulsionante contenido en la fase acuosa anterior, se puede usar el mismo emulsionante que los ejemplificados en la preparación de liberación sostenida anterior que no contiene el ácido graso.

5 Además, se puede añadir un osmorregulador a la fase acuosa anterior. El osmorregulador puede ser cualquier osmorregulador que muestre una presión osmótica en su disolución acuosa, y se puede usar el mismo osmorregulador que los ejemplificados en la preparación de liberación sostenida anterior que no contiene el ácido esteárico.

10 Como un método para retirar el primer y el segundo disolvente (incluyendo un tercer disolvente o un agente solubilizante, cuando el tercer disolvente se añade al primer disolvente o se usa agente solubilizante para disolver el ácido esteárico; se aplica lo mismo posteriormente en la presente memoria), se usa un método conocido de por sí o uno de sus métodos análogos. Por ejemplo, un ejemplo del método incluye un método para evaporar disolvente orgánico bajo presión ambiental o con reducción gradual de la presión a medida que se agita usando un agitador de tipo propulsor o un agitador magnético, o un método para evaporar disolvente orgánico al regular el grado de vacío con un evaporador giratorio. En particular, es preferible un método de secado en agua en el que un disolvente se retira con agitación bajo presión ambiental.

15 La temperatura de control del procedimiento de emulsión en el que se retiran el primer y el segundo disolventes se ajusta hasta de 15 a 35 °C. En este caso, un método para controlar la temperatura incluye un método de ajuste de la emulsión de aceite en agua anterior hasta la temperatura anterior, y un método de preparación de una emulsión al mezclar las tercera y cuarta soluciones ajustadas hasta la temperatura anterior, así como un método de puesta de todos los procedimientos del procedimiento de emulsión en un ambiente fijado a la temperatura de control.

20 La microcápsula así obtenida se recoge mediante centrifugación o filtración y a continuación se lava repetidamente con agua destilada varias veces para retirar la sustancia fisiológicamente activa libre, el emulsionante y similares que estén adheridos a la superficie de la microcápsula, y a continuación la microcápsula se redispersa en agua destilada antes de ser liofilizada.

25 Durante el procedimiento de preparación, se puede añadir un inhibidor de la aglutinación para prevenir la aglutinación de las partículas. El inhibidor de la aglutinación incluye, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles tales como manitol, lactosa, glucosa y almidones (p. ej., almidón de maíz), aminoácidos tales como glicina, y proteínas tales como fibrina y colágeno. Entre ellos, es adecuado el manitol.

La cantidad aditiva del inhibidor de la aglutinación tal como manitol es generalmente de 0 a aproximadamente 24% en peso con respecto a la totalidad de la microcápsula.

30 Además, después de la liofilización, cuando sea apropiado, las microcápsulas se pueden calentar bajo presión reducida y la condición de no provocar una fusión mutua de microcápsulas, para retirar agua y los disolventes orgánicos de las microcápsulas. Es preferible calentar a una temperatura de alrededor o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable determinada mediante un calorímetro diferencial de barrido bajo la condición de velocidad creciente de temperatura de 10 a 20 °C por minuto. Es más
35 preferible calentar a una temperatura alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable o dentro del intervalo de temperatura superior en aproximadamente 30 °C a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio. Especialmente, cuando se usa un polímero de ácido láctico-ácido glicólico como un polímero biodegradable, el calentamiento se efectúa preferiblemente a temperaturas que se encuentran dentro del intervalo de alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio a una temperatura superior en 10°C
40 a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio, aún más preferiblemente a temperaturas que se encuentran dentro del intervalo de alrededor de la temperatura de transición vítrea del punto intermedio a una temperatura superior en 5°C a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio.

45 Aunque el tiempo de calentamiento puede variar dependiendo de la cantidad de microcápsula, generalmente es de aproximadamente 12 horas a 168 horas, preferiblemente de aproximadamente 24 horas a 120 horas, de forma especialmente preferible de aproximadamente 48 horas a 96 horas después de que la propia microcápsula alcance la temperatura predeterminada.

El método de calentamiento no está especialmente limitado con la condición de que un conjunto de microcápsulas se pueda calentar uniformemente.

50 Como el método de termosecado, por ejemplo, un método de termosecado en baño termostático, baño fluidizado, baño móvil u horno, y un método de termosecado mediante microondas. Entre ellos, es preferible el método de termosecado en baño termostático

55 La preparación de liberación sostenida de la presente invención obtenida mediante los métodos de preparación anteriores se obtiene como una preparación en la que la sustancia fisiológicamente activa comprendida por un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble está dispersada de forma sustancialmente uniforme en una microcápsula comprendida por un polímero de ácido láctico o una de sus sales. En la presente memoria, el término "dispersado de forma sustancialmente uniforme" significa que un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble está dispersado de

forma sustancialmente uniforme en el polímero biodegradable. Por ejemplo, incluye, pero no se limita a, una microcápsula endurecida al retirar disolvente orgánico usando el método de secado en agua a partir de una microcápsula generada al someter a un procedimiento de emulsión a condición de que el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable de disuelvan completamente en el disolvente orgánico. Por lo tanto, se pueden alcanzar la supresión de la liberación excesiva inicial del péptido fisiológicamente activo después de la administración y una liberación de fármaco estable en la parte preliminar, adicionalmente, también se puede alcanzar una liberación sostenida de una sustancia fisiológicamente activa a niveles de fármaco en la concentración en sangre eficaz durante un período de aproximadamente 60 a 400 días después de la administración.

Como la preparación de liberación sostenida de la presente invención obtenida mediante el método de preparación anterior contiene de 15 a 35% (peso/peso) de un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble por peso unitario de la preparación, el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación es superior que en la preparación convencional. Como resultado, el grado de contenido del péptido fisiológicamente activo por volumen unitario de una microcápsula se puede elevar hasta de 15 a 35% (peso/peso), el volumen o el peso necesario de la totalidad de la preparación de liberación sostenida por dosis unitaria de un ingrediente eficaz se puede reducir. Por lo tanto, se puede reducir una carga física de pacientes tal como dolor en la administración y endurecimiento después de la administración que se considera el resultado de la administración de una preparación que tiene un volumen unitario grande.

La composición de liberación sostenida de la presente invención está en la forma de microcápsulas.

La composición de liberación sostenida de la presente invención se puede administrar por sí misma o formulada como una materia prima en cualquiera de diversas formas de dosificación tales como una inyección intramuscular, subcutánea o al órgano o una formulación para implantación, una formulación para la mucosa nasal, rectal e intrauterina, una formulación oral (p. ej., una forma de dosificación sólida tal como una cápsula (p. ej., una cápsula dura y una cápsula blanda, y similares), un gránulo y un polvo, o una formulación líquida tal como un jarabe, una emulsión, una suspensión, y similares) y similares.

Por ejemplo, cuando la composición de liberación sostenida de la presente invención se formula como una formulación para inyección, se puede formular en una suspensión acuosa junto con un agente dispersante (p. ej., un tensioactivo tal como Tween 80 y HCO-60, un polisacárido tal como hialuronato sódico, carboximetilcelulosa, alginato sódico, y similares), un conservante (p. ej., metilparabeno, propilparabeno, y similares), un agente isotónico (p. ej., cloruro sódico, manitol, sorbitol, glucosa, prolina, y similares), o como una suspensión oleosa al dispersar junto con un aceite vegetal, tal como aceite de sésamo y aceite de maíz, para obtener una formulación de inyección de liberación sostenida utilizable en la práctica.

Cuando la preparación de liberación sostenida de la presente invención se dispersa en un medio de dispersión y a continuación se administra como una dispersión acuosa, tiene una dispersabilidad fácil excelente frente al medio de dispersión y es estable durante un período de 24 horas o más después de la dispersión. Por lo tanto, puede ser mejor una funcionalidad relacionada con la preparación en la administración en un centro médico.

Un diámetro de partícula de la composición de liberación sostenida de la presente invención, cuando se usa como una formulación para inyección en suspensión, tiene cualquier diámetro dentro de un intervalo que satisfaga la dispersabilidad y la permeabilidad de la aguja, por ejemplo, un diámetro de partícula medio es aproximadamente de 0,1 a 300 μm , preferiblemente aproximadamente de 0,5 a 150 μm , más preferiblemente aproximadamente de 1 a 100 μm .

Un método para hacer de la composición de liberación sostenida de la presente invención una preparación estéril incluye, pero no se limita a, un método para realizar todo el procedimiento de preparación para que sea estéril, un método de esterilización mediante rayos gamma y un método de adición de un agente antiséptico.

La composición de liberación sostenida de la presente invención es de baja toxicidad, así, se puede usar en un mamífero (p. ej., ser humano, vaca, cerdo, perro, gato, ratón, rata y conejo, y similares) como un medicamento seguro.

Aunque una dosis de la composición de liberación sostenida de la presente invención puede variar dependiendo del tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa como un ingrediente principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación de una sustancia fisiológicamente activa, la enfermedad elegida y el animal elegido, puede ser una cantidad eficaz de la sustancia fisiológicamente activa. Una dosis individual de la sustancia fisiológicamente activa como un ingrediente principal, por ejemplo cuando la preparación de liberación sostenida es una preparación para 6 meses, se puede seleccionar apropiadamente preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso para un adulto, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 5 mg/kg de peso para un adulto.

La dosis individual de la composición de liberación sostenida se puede seleccionar apropiadamente preferiblemente de un intervalo de aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg de peso para un adulto, más preferiblemente un intervalo de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg de peso para un adulto.

Una frecuencia de administración se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa como un ingrediente principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación

de una sustancia fisiológicamente activa, la enfermedad elegida y el animal elegido, tal como una vez cada varias semanas, una vez al mes, una vez cada varios meses (p. ej., 3, 4 o 6 meses, y similares).

La preparación de liberación sostenida de la presente invención puede suprimir una liberación excesiva del péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en 1 día después de la administración, y estabilizar la concentración de fármaco en sangre en el cuerpo del paciente a largo plazo mediante la liberación estable del fármaco en una parte preliminar durante un período de 1 día a aproximadamente 1 mes después de la administración. Como resultado, la liberación de la sustancia fisiológicamente activa se puede mantener a la concentración eficaz de fármaco en sangre durante un período de aproximadamente 60 a 400 días después de la administración.

Esto es, cuando se administra la preparación de liberación sostenida de la presente invención, por ejemplo aplicando a un animal experimental tal como rata y similares, la relación de una concentración máxima en sangre de los ingredientes activos en 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre de los ingredientes activos de 24 horas a 1 mes después de la administración es de 2 a 90, y la relación de la concentración máxima en sangre de ingredientes activos en 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre de los ingredientes activos de 1 mes después de la administración hasta el período de liberación sostenida que predetermine la preparación es de 20 a 500. La superficie bajo la curva (AUC) de concentración en sangre-tiempo del ingrediente activo en 24 horas después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 1 a 30% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo de 24 horas a 1 mes después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 10 a 80% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo de 1 mes después de la administración hasta el período de liberación sostenida que predetermine la preparación es de 10 a 90% de la AUC total.

Cuando la preparación de liberación sostenida de la presente invención que usa un polímero de ácido láctico cuyo peso molecular promedio en peso (Mp) es de 19.000 a 27.000 se administra a un paciente, la liberación de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida in vivo se puede mantener a la concentración eficaz de fármaco en sangre durante un período de aproximadamente 120 a 400 días. En ese caso, por ejemplo, según se aplica a un animal experimental tal como rata y similares, la relación de la concentración máxima en sangre de los ingredientes activos en 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre de los ingredientes activos de 24 horas a 1 mes después de la administración es de 10 a 90, y la relación de la concentración máxima en sangre de los ingredientes activos en 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre de los ingredientes activos de 1 mes a 6 meses después de la administración es de 20 a 500. La AUC del ingrediente activo en 24 horas después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 1 a 20% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo de 24 horas a 1 mes después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 10 a 50% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo de 1 mes a 6 meses después de la administración es de 40 a 90% de la AUC total.

Una propiedad de liberación de un fármaco en la composición de liberación sostenida de la presente invención está influida por una cantidad de carga del fármaco sobre la preparación, aditivos tales como ácido esteárico, varias condiciones descritas anteriormente tales como otras condiciones de preparación o una formulación. Por lo tanto, un patrón de concentración en sangre óptimo correspondiente al período de liberación sostenida pretendido se puede seleccionar al regularlos según sea apropiado. Particularmente, la regulación de la cantidad de carga de un fármaco en la preparación o los aditivos tales como ácido esteárico permiten un control de una velocidad de liberación sobre una parte preliminar (de 24 horas a 1 mes después de la administración) y así se puede preparar una preparación de liberación sostenida que muestre un patrón de concentración en sangre óptimo.

Aunque una composición de liberación sostenida de la presente invención puede ser para el uso como un agente profiláctico/terapéutico contra diversas enfermedades dependiendo del tipo de la sustancia fisiológicamente activa contenida en la misma, por ejemplo, cuando la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH, puede ser para el uso como un agente profiláctico/terapéutico contra una enfermedad dependiente de hormonas, especialmente una enfermedad dependiente de hormonas sexuales tal como un cáncer dependiente de hormonas sexuales (p. ej., cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de mama y tumor pituitario, etc.), hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico multilocular, un agente profiláctico contra la recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico, un agente profiláctico/terapéutico contra una enfermedad tal como enfermedad de Alzheimer o inmunodeficiencia, y un agente anticonceptivo (o cuando se usa un efecto rebote después de la retirada del fármaco, un agente profiláctico/terapéutico contra una infertilidad) y similares. Además, puede ser para el uso como un agente profiláctico/terapéutico contra un tumor benigno o maligno que es independiente de hormonas sexuales pero es sensible a LH-RH.

Por lo tanto, una administración de una dosis eficaz del presente agente terapéutico/profiláctico a mamíferos puede ser para el uso en la prevención/el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales tales como una enfermedad dependiente de hormonas, especialmente cáncer dependiente de hormonas sexuales (p. ej., cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de mama y tumor hipofisario, etc.), hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico multilocular y similares, y puede prevenir la concepción, por otra parte puede prevenir una recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico.

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, que no están destinados a restringir la invención.

Ejemplos

5 El peso molecular promedio en peso y el contenido de cada polímero en los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos son un peso molecular promedio en peso con contenido de poliestireno reducido, medido mediante cromatografía de penetración en gel (GPC) usando un poliestireno monodispersado como una sustancia de referencia y un contenido de cada polímero calculado a partir de ellos. Todas las medidas se realizan con un aparato de GPC de alta velocidad (HLC-8120GPC; Tosoh Corporation), usando SuperH4000 x 2 y SuperH2000 (ambas Tosoh Corporation) como una columna, y tetrahidrofurano como una fase móvil a un caudal de 0,6 ml/min. La detección se efectúa basándose en el índice de refracción diferencial.

10 Un método de medida de un nivel de fármaco en sangre incluye los siguientes métodos. Para el acetato de leuprorelina, por ejemplo, acetato de leuprorelina y acetato de leuprorelina marcado con ^{125}I en una muestra de suero se hacen reaccionar competitivamente con suero anti-acetato de leuprorelina de conejo. Una disolución de suero caprino antiglobulina y de conejo como un segundo anticuerpo y una disolución de suero de conejo normal se añaden al conjugado producido y se hacen reaccionar y se centrifugan seguido por la medida de una radiactividad del precipitado. 15 La concentración de acetato de leuprorelina en la muestra de suero se obtiene a partir de una curva de calibración producida a la vez.

Además, el "acetato de leuprorelina" se denomina "TAP-144" en las Figuras.

Ejemplo 1 (Referencia)

20 Una disolución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.300) en 6,4 g de diclorometano se añadió a una disolución preparada al añadir 4,56 g de metanol a 0,96 g polvo de acetato de leuprorelina criosecado, disolver el polvo con calentamiento a aproximadamente 50 °C y a continuación enfriar hasta temperatura ambiente (25 °C) y dispersar para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20%. Después de que la fase O se enfriara hasta aproximadamente 15 °C, la disolución se vertió en 25 0,8 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 15 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tiene una abertura de 75 μm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas 30 recogidas se redispersaron en agua destilada. Las microcápsulas se precipitaron y se recogieron al repetir la misma operación de centrifugación y a continuación se redispersaron en una pequeña cantidad de agua y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena junto con 0,507 g de manitol y se congeló, a continuación se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo mixto de las microcápsulas que contienen leuprorelina y manitol (denominado posteriormente en la presente memoria "polvo de microcápsulas") 35

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,3% y el rendimiento era aproximadamente 63%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,0%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" según se menciona 40 en la presente memoria significa un grado calculado en el que el valor calculado al multiplicar el total del peso cargado de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico y manitol) por el rendimiento (denominado posteriormente en la presente memoria "cantidad obtenida") seguido por multiplicar por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas" se divide por el valor calculado al sustraer la cantidad de manitol de la cantidad obtenida, esto es, significa el valor calculado mediante la siguiente fórmula:

45
$$\text{Contenido (\%)} \text{ de acetato de leuprorelina en la microcápsula} = \frac{[\text{Total (g) del peso cargado de cada materia prima}] \times [\text{Rendimiento (\%)}] \times [\text{Contenido (\%)} \text{ de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas}]}{[[\text{Total (g) del peso cargado de cada materia prima}] \times [\text{Rendimiento (\%)}] - [\text{Cantidad (g) de manitol}]}$$

En donde $[\text{Total (g) del peso cargado de cada materia prima}] \times [\text{Rendimiento (\%)}] = [\text{Cantidad obtenida (g)}]$,

y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la totalidad de la microcápsula (lo mismo se aplica posteriormente en la presente memoria).

50 Ejemplo 2 (Referencia)

El polvo de microcápsulas se obtuvo del mismo modo que el Ejemplo 1, exceptuando que la temperatura después de que se preparara la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la disolución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustaban hasta aproximadamente 20 °C.

55 El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,1% y el rendimiento era aproximadamente 64%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la

microcápsula era 17,8%.

Ejemplo 3 (Referencia)

5 El polvo de microcápsulas se obtuvo del mismo modo que en el Ejemplo 1, exceptuando que la temperatura después de que se preparara la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la disolución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustaban hasta aproximadamente 25 °C.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 14,3% y el rendimiento era aproximadamente 64%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 16,8%.

Ejemplo 4 (Referencia)

10 El polvo de microcápsulas se obtuvo del mismo modo que en el Ejemplo 1, exceptuando que la temperatura después de que se preparara la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la disolución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustaban hasta aproximadamente 30 °C.

15 El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 13,4% y el rendimiento era aproximadamente 67%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 15,6%.

Ejemplo 5 (Referencia)

20 Una disolución de 119,5 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.100) en 200 g de diclorometano se ajustó hasta 30 °C y esta disolución se añadió a una disolución en la que 142,5 g de metanol se añadían a 30,0 g de acetato de leuprorelina, se disolvían con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación se enfriaban hasta temperatura ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20%. A continuación, después de que la fase O se enfriara hasta aproximadamente 15 °C, la disolución se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 15 °C y se emulsionó con HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm, y frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.) Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm, a continuación se añadieron 21,1 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 14% y el rendimiento era aproximadamente 55%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,1%.

35 Ejemplo 6 (Referencia)

40 Una disolución de 119,5 g de polímero de ácido DL-láctico (el peso molecular promedio en peso: 14.100) en 200 g de diclorometano se ajustó hasta 30°C y esta disolución se añadió a una disolución en la que 142,5 g de metanol se añadían a 30,0 g de acetato de leuprorelina, se disolvían con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación se enfriaban hasta temperatura ambiente (25 °C) y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20%. A continuación, después de que la fase O se enfriara hasta aproximadamente 20 °C, la disolución se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 20 °C y se emulsionó con HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, a continuación, las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 95 µm, a continuación se añadieron 17,2 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,0% y el rendimiento era aproximadamente 76%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,5%.

Ejemplo Comparativo 1

55 Se añadió 1 g de agua destilada a 0,87 g de acetato de leuprorelina para la disolución. Se añadió a esta disolución una disolución de 7,65 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 13.900) en 12,8 g de

diclorometano y se dispersó ligeramente a mano, a continuación se emulsionó primeramente con Polytron (Kinematica) durante aproximadamente 30 segundos para preparar la emulsión de agua en aceite (frecuencia de rotación: aproximadamente 1.000 rpm). En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 10%. A continuación, después de que esta emulsión de agua en aceite se enfriara hasta aproximadamente 15 °C, la disolución se vertió en 1,6 l de una disolución acuosa de 0,1 % (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 15 °C y se emulsionó secundariamente con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de agua en aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de agua en aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, se añadieron 0,9 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 7,7% y el rendimiento era aproximadamente 62%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 9,1%.

Ejemplo Comparativo 2

Una disolución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 13.900) en 6,4 g de diclorometano se añadió a una disolución en la que se añadían 7,79 g de metanol a 1,64 g de polvo de acetato de leuprorelina criosecado, se disolvió con calentamiento a aproximadamente 50 °C y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente (25 °C) y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 30%. A continuación, la fase O se vertió en 0,8 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 15 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, a continuación, las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas se redispersaron en agua destilada. Las microcápsulas se precipitaron y se recogieron al repetir la misma operación de centrifugación para recogerlas, y a continuación se redispersaron en una pequeña cantidad de agua, y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena junto con 0,578 g de manitol y se congeló, y a continuación se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,8% y el rendimiento era aproximadamente 74%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 19,3%.

Ejemplo Comparativo 3

Una disolución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.300) en 6,4 g de diclorometano se añadió a una disolución preparada al añadir 9,80 g de metanol a 2,06 g del polvo de acetato de leuprorelina criosecado, disolver el polvo con calentamiento a aproximadamente 50 °C y enfriar hasta temperatura ambiente (25 °C), y se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 35%. A continuación, la fase O se vertió en 0,8 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 15 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas se redispersaron en agua destilada. Las microcápsulas se precipitaron mediante la operación de centrifugación para recogerlas y a continuación se redispersaron en una pequeña cantidad de agua y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena junto con 0,623 g de manitol y se congeló, y a continuación se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,0% y el rendimiento era aproximadamente 73%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 17,3%.

Ejemplo Experimental 1

Cada uno de 29 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 1 o 34 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo Comparativo 1 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml de vehículo de dispersión y se administraron subcutáneamente a una rata (4,5 mg de dosis calculada como acetato de leuprorelina) y a continuación se midió la concentración de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de concentración en sangre en 24 horas

y hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 1. Los resultados calculados de la concentración máxima (C_{máx}) y la superficie bajo la curva (AUC) de concentración en sangre-tiempo en 24 horas después de la administración y la AUC (de la parte preliminar) desde 24 horas hasta un mes después de la administración se muestran en la Tabla 1. Según se muestra en la Fig. 1 y la Tabla 1, la C_{máx} y la AUC en 24 horas después de la administración en el Ejemplo 1 son inferiores, y la concentración en sangre y la AUC de la parte preliminar son superiores que las del Ejemplo Comparativo 1. Esto es, una preparación que usa el método de aceite en agua puede proporcionar la supresión de la liberación de fármaco excesiva en 24 horas después de la administración, y dar como resultado una gran mejora de la transición de concentración en sangre sobre la parte preliminar.

Tabla 1

	En 24 horas después de la administración		De 24 horas a un mes después de la administración
	C _{máx} [ng/ml]	AUC [ng semana/ml]	AUC [ng semana/ml]
Ejemplo 1	115,5	4,0	23,1
Ejemplo Comparativo 1	211,9	5,1	3,2

Ejemplo Experimental 2

Se calculó cada relación de atrapamiento de acetato de leuprorelina en los polvos de microcápsulas preparados en el Ejemplo 1, el Ejemplo Comparativo 2 o el Ejemplo Comparativo 3. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El término "una relación de atrapamiento de acetato de leuprorelina" según se menciona en la presente memoria significa un grado calculado al dividir "un contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" por "una cantidad de carga de acetato de leuprorelina". Según se muestra en la Tabla 2, la relación de atrapamiento se reducía mucho en los Ejemplos Comparativos en los que la cantidad de carga era 30% o más.

Tabla 2

	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo Comparativo 3
cantidad de carga de acetato de leuprorelina [%]	20	30	35
relación de atrapamiento de acetato de leuprorelina [%]	90,0	64,3	49,4

Ejemplo Experimental 3

Se suspendieron 29 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 1, 30 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 2, 32 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 3 o 34 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 4 en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión, y se administraron subcutáneamente a una rata (4,5 mg de dosis calculada como acetato de leuprorelina) y a continuación se midió la concentración de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre en 24 horas y hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 2. El resultado de la relación entre la temperatura de emulsión y la C_{máx} en 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 3, el resultado de la relación entre la temperatura de emulsión y la AUC en 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 4, y el resultado de la relación entre la temperatura de emulsión y la AUC de la parte de mantenimiento (4 semanas o más después de la administración) se muestra en la Fig. 5. Según se muestra en las Figs. 2, 3 y 4, la C_{máx} y la AUC en 24 horas después de la administración se reducía dependiendo de la temperatura de emulsión. Esto es, el aumento de la temperatura de emulsión puede proporcionar la supresión de liberación de fármaco excesiva inicial después de la administración. Además, según se muestra en las Figs. 2 y 5, el nivel de concentración en sangre y la AUC de la parte de mantenimiento se incrementaban dependiendo de la temperatura de emulsión. Esto es, el aumento de la temperatura de emulsión puede proporcionar la mejora de la transición de la concentración en sangre sobre la parte de mantenimiento.

Ejemplo Experimental 4

Cada uno de 32 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 5 o 28 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 6 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión y se administraron subcutáneamente a una rata (4,5 mg de dosis calculada como acetato de leuprorelina) y a continuación se midió la

concentración de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 6. El resultado de la relación entre la temperatura de emulsión y la $C_{m\acute{a}x}$ en 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 3, el resultado de la relación entre la temperatura de emulsión y la AUC en 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 4, y el resultado de la relación entre la temperatura de emulsión y la AUC de la parte de mantenimiento (4 semanas o más después de la administración) se muestra en la Fig. 5. Según se muestra en las Figs. 3, 4 y 6, la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC en 24 horas después de la administración se reducían dependiendo de la temperatura de emulsión. Esto es, el aumento de la temperatura de emulsión puede proporcionar la liberación de fármaco excesiva final después de la administración. Además, según se muestra en las Figs. 5 y 6, el nivel de concentración en sangre y la AUC de la parte de mantenimiento se incrementaba dependiendo de la temperatura de emulsión. Esto es, el aumento de la temperatura de emulsión puede proporcionar la mejora de la transición de la concentración en sangre en la parte de mantenimiento.

Ejemplo Experimental 5

Cada uno del polvo de microcápsulas (45 mg calculados como acetato de leuprorelina) preparado en el Ejemplo 6 o el Ejemplo Comparativo 1 y el disolvente dispersante (1 ml de volumen) se mezclaron y se dispersaron ligeramente a mano para dispersar homogéneamente. Se midió el tiempo desde que se iniciaba la mezclado hasta que la mezcla se dispersaba uniformemente, respectivamente. El resultado se muestra en la Fig. 7. La mezcla del Ejemplo 6 se dispersó en un tiempo más corto que el del Ejemplo Comparativo 1.

Ejemplo Comparativo 4

Se añadieron 11,4 g de metanol a 2,4 g de acetato de leuprorelina para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 9,6 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 16,8 g de diclorometano y se dispersó para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20%. A continuación, la fase O se vertió en 2 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C, y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrifuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación la mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que se retirara el sobrenadante, se añadieron a esta mezcla 1,27 g de manitol para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,3% y el rendimiento era aproximadamente 65%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 17,9%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" según se menciona en la presente memoria significa un grado calculado en el que el valor calculado al multiplicar el total del peso cargado de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico y manitol) por el rendimiento (denominado posteriormente en la presente memoria "cantidad obtenida") seguido por multiplicar por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas" se divide por el valor calculado al sustraer la cantidad de manitol de la cantidad obtenida, y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la totalidad de la microcápsula (lo mismo se aplica posteriormente en la presente memoria).

Ejemplo Comparativo 5

Se añadieron 5,7 de metanol a 1,2 g de acetato de leuprorelina para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,8 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 8,4 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 19%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrifuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 14,7% y el rendimiento era

aproximadamente 54%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 17,9%.

Ejemplo Comparativo 6

5 Se añadieron 6,41 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,65 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 8,14 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta 10 aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a 15 a continuación la mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron al mismo 0,635 g de manitol y la mezcla se dispersó en una pequeña parte de agua destilada. La dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

20 El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,8% y el rendimiento era aproximadamente 55%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 20,3%.

Ejemplo 7

25 Se añadieron 5,7 g de metanol a 1,14 g de acetato de leuprorelina y 0,269 g de ácido esteárico, para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30°C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,53 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 7,93 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 19%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta 30 aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de 35 agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

40 El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,4% y el rendimiento era aproximadamente 57%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,5%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" según se menciona en la presente memoria significa un grado calculado en el que el valor calculado al multiplicar el total del peso cargado de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico, ácido esteárico y manitol) por el rendimiento (denominado posteriormente en la presente memoria "cantidad obtenida") seguido por multiplicar por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas" se divide por el valor calculado al sustraer la cantidad de manitol de la cantidad obtenida, y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina como la sustancia fisiológicamente 45 activa con respecto a la totalidad de la microcápsula (lo mismo se aplica posteriormente en la presente memoria).

Ejemplo 8

50 Se añadieron 5,7 g de metanol a 1,14 g de acetato de leuprorelina y 0,269 g de ácido esteárico, para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,53 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 7,93 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 19%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta 55 aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el

sobrenadante se retirara, se añadieron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

5 El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 14,7% y el rendimiento era aproximadamente 56%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 17,8%.

Ejemplo 9

10 Se añadieron 6,413 g de metanol a 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,3025 g de ácido esteárico, para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30°C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,347 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 7,608 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 21,7%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta 15 aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el 20 sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

25 El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 17,1% y el rendimiento era aproximadamente 58%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 20,5%.

Ejemplo 10

30 Se añadieron 6,413 g de metanol a 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,3025 g de ácido esteárico, para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30°C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,347 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 7,608 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 21,7%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta 35 aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el 40 sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,2% y el rendimiento era aproximadamente 59%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,2%.

Ejemplo 11 (Referencia)

45 Se añadió 6,4 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,079 g de ácido esteárico (0,25 veces en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,57 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 8,0 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. A continuación, la fase O se 50 vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se 55 recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo

de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 18,1% y el rendimiento era aproximadamente 68%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 21,1%.

5 Ejemplo 12

Se añadieron 6,4 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,157 g de ácido esteárico (0,5 veces en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,5 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,9 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 17,5%, y el rendimiento era aproximadamente 56%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 21,1%.

Ejemplo 13

Se añadieron 6,4 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,315 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuprorelina), para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,34 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,6 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,7% y el rendimiento era aproximadamente 52%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 20,5%.

Ejemplo 14

Se añadieron 6,4 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,471 g de ácido esteárico (1,5 veces en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,19 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,34 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo

de microcápsulas. El contenido de acetato de leuporelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 17,1% y el rendimiento era aproximadamente 73%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuporelina en la microcápsula era 19,7%.

Ejemplo 15

5 Se añadieron 5,8 g de metanol a 1,23 g de acetato de leuporelina y 0,287 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuporelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,49 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,9 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20,5%. A continuación, la fase O se
10 vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se
15 añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo
20 de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuporelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,8% y el rendimiento era aproximadamente 66%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuporelina en la microcápsula era 18,5%.

Ejemplo 16

25 Se añadieron 6,1 g de metanol a 1,29 g de acetato de leuporelina y 0,300 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuporelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,42 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,7 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 21,5%. A continuación, la fase O se
30 vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se
35 añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo
40 de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuporelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,9% y el rendimiento era aproximadamente 56%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuporelina en la microcápsula era 19,2%.

Ejemplo 17

45 Se añadieron 6,7 g de metanol a 1,41 g de acetato de leuporelina y 0,328 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuporelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,27 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,5 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 23,5%. A continuación, la fase O se
50 vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se
55 añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo

de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 17,0% y el rendimiento era aproximadamente 71%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 19,6%.

5 Ejemplo 18

Se añadieron 7,0 g de metanol a 1,47 g de acetato de leuprorelina y 0,342 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 4,20 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,4 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 24,5%. A continuación, la fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y a continuación dicha mezcla se centrifugó de nuevo para precipitar las microcápsulas. Después de que el sobrenadante se retirara, se añadieron a esta mezcla 0,635 g de manitol para dispersar en una pequeña parte de agua destilada y dicha mezcla se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,3% y el rendimiento era aproximadamente 77%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,6%.

25 Ejemplo 19

Se añadieron 160,33 g de metanol a 33,75 g de acetato de leuprorelina y 7,56 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 108,68 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 190,2 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. A continuación, después de que la fase O se ajustara hasta aproximadamente 30 °C, la fase O se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm y a continuación se añadieron 17,2 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 18,2% y el rendimiento era aproximadamente 80%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 20,9%.

Ejemplo 20

Se añadieron 142,5 g de metanol a 30,0 g de acetato de leuprorelina y 6,725 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 113,28 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 198,23 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20,0%. A continuación, después de que la fase O se ajustara hasta aproximadamente 30 °C, la fase O se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm y a continuación se añadieron 17,2 g de manitol y se criosecaron con un

criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuporelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,6% y el rendimiento era aproximadamente 80%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuporelina en la microcápsula era 19,0%.

Ejemplo 21

- 5 Se añadieron 107,7 g de metanol a 22,68 g de acetato de leuporelina y 5,08 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuporelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 80,24 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 140,4 g de diclorometano y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 21,0%. A continuación, después de que la fase O se ajustara hasta aproximadamente 30 °C, la fase O se vertió en 18 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm y a continuación se añadieron 13,3 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuporelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 16,5% y el rendimiento era aproximadamente 73%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuporelina en la microcápsula era 19,4%.

Ejemplo 22

- 25 Se añadieron 130,08 g de metanol a 31,5 g de acetato de leuporelina para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 111,44 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.300) y 7,06 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuporelina) en la mezcla de 195,0 g de diclorometano y 19,50 g de metanol y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 21,0%. Después de que la fase O se ajustara hasta aproximadamente 30 °C, la fase O se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrífuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm y a continuación se añadieron 17,2 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuporelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 17,5% y el rendimiento era aproximadamente 78%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuporelina en la microcápsula era 20,2%.

Ejemplo 23

Se añadieron 141,31 g de metanol a 33,75 g de acetato de leuprorelina para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 108,68 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 22.100) y 7,56 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuprorelina) en la mezcla de 190,2 g de diclorometano y 19,02 g de metanol y se combinaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. Después de que la fase O se ajustara hasta aproximadamente 30 °C, la fase O se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm.). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrifuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm y el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm y a continuación se añadieron 17,2 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 18,4% y el rendimiento era aproximadamente 77%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 21,2%.

Ejemplo 24

Se añadieron 122,68 g de metanol a 30 g de acetato de leuprorelina para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 113,28 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 22.100) y 6,725 g de ácido esteárico (1 vez en moles de acetato de leuprorelina) en la mezcla de 198,2 g de diclorometano y 19,82 g de metanol y se mezclaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 20%. Después de que la fase O se ajustará hasta aproximadamente 30 °C, la fase O se vertió en 25 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm y la frecuencia de rotación de la bomba de circulación: aproximadamente 2.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron continuamente con una centrifuga (H-600S; Kokusan Enshinki; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.000 rpm, el caudal: aproximadamente 600 ml/min) y se recogieron. Las microcápsulas recogidas se dispersaron de nuevo en una pequeña parte de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm. A continuación, se añadieron a esto 19,9 g de manitol y se criosecaron con un criosecador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 15,4% y el rendimiento era aproximadamente 66%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 18,7%.

Ejemplo 25 (Referencia)

Se añadieron 6,4 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,907 g de ácido esteárico (3 veces en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 3,74 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 6,5 g de diclorometano y se mezclaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. Esta fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrifuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y se centrifugaron de nuevo para precipitar. Después de retirar el sobrenadante, se añadieron a esto 0,635 g de manitol y la mezcla se dispersó con una pequeña cantidad de agua destilada. La dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 9,6% y el rendimiento era aproximadamente 44%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 12,2%.

Ejemplo 26 (Referencia)

Se añadieron 6,4 g de metanol a 1,35 g de acetato de leuprorelina y 1,513 g de ácido esteárico (5 veces en moles de acetato de leuprorelina) para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C y a continuación esta disolución se ajustó hasta 30 °C. Se añadió a esta disolución una disolución de 3,14 g de polímero de ácido DL-láctico (peso

molecular promedio en peso: 21.800) en 5,5 g de diclorometano y se mezclaron con agitación para preparar una fase oleosa (fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de carga del fármaco es 22,5%. Esta fase O se vertió en 1 l de una disolución acuosa de 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada hasta aproximadamente 18 °C y se emulsionó con un homomezclador (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión de aceite en agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm y a continuación las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrifuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se añadió agua destilada a las microcápsulas para el lavado y se centrifugó de nuevo para precipitar. Después de retirar el sobrenadante, se añadieron a esto 0,635 g de manitol y la mezcla se dispersó con una pequeña cantidad de agua destilada. La dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se criosecó con un criosecador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas obtenido era 5,3% y el rendimiento era aproximadamente 53%. A partir de los resultados, se encontró que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era 6,5%.

15 Ejemplo Experimental 6

Cada uno de 59 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo Comparativo 4 o 59 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 7 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 9 mg calculada como acetato de leuprorelina) y a continuación se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de concentración en sangre se muestra en la Fig. 8. Para el período de 1 semana a 10 semanas después de la administración, el nivel de concentración en sangre del Ejemplo 7 era muy superior que el del Ejemplo Comparativo 2. Esto es, una adición de ácido esteárico puede dar como resultado la mejora de la velocidad de liberación del fármaco y puede proporcionar la mejora de los niveles de concentración en sangre en la parte preliminar (de 24 horas a 1 mes después de la administración) y la parte de mantenimiento (1 mes o más después de la administración).

25 Ejemplo Experimental 7

Cada uno de 61 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo Comparativo 5, 61 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 8 o 59 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 10 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 9 mg calculada como acetato de leuprorelina) y a continuación se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de concentración en sangre se muestra en la Fig. 9. En el período 4 semanas después de la administración, el nivel de concentración en sangre del Ejemplo 8 y el Ejemplo 10 era muy superior que el del Ejemplo Comparativo 3. Adicionalmente, en la sección vacía en el segundo día después de la administración observada en el Ejemplo 8, el Ejemplo 10 mantenía el nivel alto y mostraba una patrón de concentración en sangre más favorable. Esto es, un control de una cantidad aditiva de ácido esteárico y una dosis de carga del fármaco puede proporcionar el control de la velocidad de liberación sobre la parte preliminar (de 24 horas a 1 mes después de la administración) y el logro del patrón de concentración en sangre óptimo.

Ejemplo Experimental 8

Se calcularon las relaciones de atrapamiento de acetato de leuprorelina en los polvos de microcápsulas preparados en el Ejemplo 15, el Ejemplo 16, el Ejemplo 13, el Ejemplo 17 y el Ejemplo 18, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 3. El término "una relación de atrapamiento de acetato de leuprorelina", según se menciona en la presente memoria, significa un grado calculado al dividir "un contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" por "una cantidad de carga de acetato de leuprorelina". Según se muestra en la Tabla 3, se observaba una tendencia ligeramente decreciente de la relación de atrapamiento después de que la cantidad de carga superara 23,5%.

45 Tabla 3

	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 13	Ejemplo 17	Ejemplo 18
relación molar de ácido esteárico añadido a acetato de leuprorelina	1	1	1	1	1
cantidad de carga de acetato de leuprorelina [%]	20,5	21,5	22,5	23,5	24,5
relación de atrapamiento de acetato de leuprorelina [%]	90,2	89,3	91,0	83,7	76,1

Ejemplo Experimental 9

5 Se calcularon las relaciones de atrapamiento de acetato de leuprorelina en los polvos de microcápsulas preparados en el Ejemplo Comparativo 4, el Ejemplo 11, el Ejemplo 12, el Ejemplo 13, el Ejemplo 14, el Ejemplo 25 y el Ejemplo 26, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Se observaba una tendencia decreciente de la relación de atrapamiento después de que la relación molar del ácido esteárico añadido al acetato de leuprorelina superara 1,5.

Tabla 4

	Ejemplo Comparativo 4	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 25	Ejemplo 26
relación molar de ácido esteárico añadido a acetato de leuprorelina	0	0,25	0,5	1,0	1,5	3,0	5,0
cantidad de carga de acetato de leuprorelina [%]	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5
relación de atrapamiento de acetato de leuprorelina [%]	90,4	93,6	93,9	91,0	87,6	54,1	28,8

Ejemplo Experimental 10

10 Se suspendieron 59 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo Comparativo 4, 54 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo Comparativo 6, 50 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 19, 54 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 20 y 55 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo 21 en aproximadamente 0,4 ml de vehículo de dispersión, respectivamente, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 9 mg como acetato de leuprorelina, respectivamente), a continuación se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. Los resultados del nivel en sangre máximo (C_{máx}) y la AUC en 24 horas después de la administración, la AUC de 24 horas a un mes después de la administración (parte preliminar) y la concentración en suero de los seis meses después de la administración se muestran en la Tabla 5. Como se observa a partir de la Tabla 5, la preparación de los Ejemplos 19, 20 y 21 en la que cantidad de carga del fármaco es aproximadamente de 20 a 22,5% y está contenido ácido esteárico tenían un nivel en sangre y una AUC altos para la parte preliminar, en comparación con la preparación de los Ejemplos Comparativos 4 y 6 en la que la cantidad de carga del fármaco es aproximadamente de 20 a 22,5% y no está contenido ácido esteárico. Por otra parte, el fármaco se detectaba en la sangre incluso a los 6 meses después de la administración, y se confirma que el fármaco está siendo liberado a lo largo de un período prolongado. Esto es, la transición de nivel en sangre en la parte preliminar se podría mejorar significativamente al contener ácido esteárico.

25

Tabla 5

	En 24 horas después de la administración		De 24 horas a un mes después de la administración	Seis meses después de la administración
	C _{máx} [ng/ml]	AUC [ng semana/ml]	AUC [ng semana/ml]	concentración en suero [ng/ml]
Ejemplo Comparativo 4	49,07	0,67	1,71	1,02
Ejemplo Comparativo 6	129,97	1,56	2,30	1,17
Ejemplo 19	220,65	3,48	15,01	0,39
Ejemplo 20	132,63	1,95	7,06	0,84
Ejemplo 21	268,50	4,43	19,77	0,35

Aplicabilidad industrial

5 La composición de liberación sostenida de la presente invención puede contener un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa y suprime su liberación inicial excesiva y permite una velocidad de liberación estable a largo plazo.

10 Esto es, se puede conseguir la supresión de la liberación inicial excesiva del péptido fisiológicamente activo y la liberación estable del fármaco durante la parte preliminar después de la administración, adicionalmente, la composición de liberación sostenida de la presente invención puede liberar de forma sostenida establemente la sustancia fisiológicamente activa durante un período prolongado de aproximadamente 60 a 400 días después de la administración a la concentración eficaz en sangre.

15 Adicionalmente, puesto que un contenido de una sustancia fisiológicamente activa en la preparación es superior que el de la preparación convencional, se puede reducir un volumen y un peso necesario de la totalidad de la preparación de liberación sostenida por dosis unitaria del ingrediente activo. De ese modo, se puede aliviar la carga física en pacientes, tal como un dolor en el momento de la administración y un endurecimiento después de la administración considerados debidos a la administración de una preparación que tiene un gran volumen unitario.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida en la que una sustancia fisiológicamente activa comprendida por un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble está dispersada de forma sustancialmente uniforme en una microcápsula comprendida por un polímero de ácido láctico, o una de sus sales,
- 5 en donde la sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.000 a 27.000 (g/mol),
- en donde el péptido fisiológicamente activo es un agonista de LH-RH representado por una fórmula general [III]
- 10 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en la que Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una de sus sales,
- en donde la composición de liberación sostenida contiene además ácido esteárico, o una de sus sales, en una relación de 0,5 a 1,5 moles a 1 mol del péptido fisiológicamente activo, y en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que consiste solamente en ácido láctico.
2. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:
- 15 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
- o uno de sus acetatos.
3. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, caracterizada por que un contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
- 20 4. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que se obtiene al:
- (i) disolver el polímero de ácido láctico o su sal en un primer disolvente volátil inmiscible con agua para preparar una primera disolución,
- (ii) disolver la sustancia fisiológicamente activa comprendida por el péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en un segundo disolvente miscible con agua para preparar una segunda disolución,
- 25 (iii) mezclar la primera disolución resultante y la segunda disolución resultante para preparar una tercera disolución en la que el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa están disueltos uniformemente,
- (iv) añadir ácido esteárico a la primera disolución y/o la segunda disolución o la tercera disolución en una relación de 0,5 a 1,5 moles a 1 mol del péptido fisiológicamente activo,
- (v) dispersar la tercera disolución resultante en una cuarta disolución comprendida por una disolución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión de aceite en agua a una temperatura controlada de 25 a 35 °C, y
- 30 (vi) retirar el primer disolvente y el segundo disolvente de la microcápsula generada mediante un método de secado en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C.
5. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, caracterizada por que un disolvente mixto en el que un tercer disolvente miscible con agua se añade adicionalmente al primer disolvente se usa como un disolvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en la preparación de la primera disolución.
- 35 6. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, en la que el primer disolvente es diclorometano.
7. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, en la que el segundo disolvente y/o el tercer disolvente es un alcohol inferior.
- 40 8. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 7, en la que el alcohol inferior es metanol, etanol o propanol.
9. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, caracterizada por que una relación en volumen del disolvente inmiscible con agua y el disolvente miscible con agua en la tercera disolución es de 35:65 a 55:45.
10. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, caracterizada por que una concentración de polímero en la primera disolución es de 33 a 45% en peso.
- 45 11. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, caracterizada por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 17 a 50% en peso.

12. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, caracterizada por que un contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
13. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 12, caracterizada por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 19 a 38% en peso.
- 5 14. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 12, caracterizada por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 20 a 23% en peso.
15. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, caracterizada por que una relación del ácido esteárico a las microcápsulas totales es de 0,01 a 50% en peso.
- 10 16. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que se caracteriza por ser fácilmente dispersable en un medio de dispersión.
17. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 16, que se caracteriza por ser estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio de dispersión.
18. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que se caracteriza por que una relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) es mayor de 1,5.
- 15 19. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, caracterizada por que el polímero de ácido láctico es poli(ácido láctico) o poliláctido.
20. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, caracterizada por que el polímero de ácido láctico es poli(ácido DL-láctico) o poli-DL-láctido.
- 20 21. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la composición contiene 5,0% en peso o menos de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular de 5.000 (g/mol) o menos.
22. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en donde la composición contiene 1,5% en peso o menos de un polímero de ácido láctico que es un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 (g/mol) o menos.
23. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en donde la composición contiene 0,1% en peso o menos de polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular de 1.000 (g/mol) o menos.
- 25 24. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.500 a 26.500 (g/mol).
25. Un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa en de 15 a 35% en peso con respecto a la totalidad de las microcápsulas, que comprende las etapas de:
- 30 (i) disolver un polímero de ácido láctico o una de sus sales en un primer disolvente volátil inmiscible con agua para preparar una primera disolución, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que consiste solamente en ácido láctico,
- (ii) disolver la sustancia fisiológicamente activa comprendida por un péptido fisiológicamente activo hidrosoluble en un segundo disolvente miscible con agua para preparar una segunda disolución,
- 35 (iii) mezclar la primera disolución resultante y la segunda disolución resultante para preparar una tercera disolución en la que están disueltos uniformemente el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa,
- (iv) añadir ácido esteárico a la primera disolución y/o la segunda disolución o la tercera disolución en una relación de 0,5 a 1,5 moles a 1 mol del péptido fisiológicamente activo,
- 40 (v) dispersar la tercera disolución resultante en una cuarta disolución comprendida por una disolución acuosa de un tensoactivo para preparar una emulsión de aceite en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C, y
- (vi) retirar el primer disolvente y el segundo disolvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua a una temperatura controlada de 15 a 35 °C,
- en donde el péptido fisiológicamente activo es un agonista de LH-RH representado por una fórmula general [II]
- 45 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en la que Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una de sus sales, y
- el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.000 a 27.000 (g/mol).
26. El procedimiento según la reivindicación 25, que se caracteriza por que el ácido esteárico se disuelve en la segunda

disolución.

27. El procedimiento según la reivindicación 25, que se caracteriza por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 17 a 50% en peso.
- 5 28. El procedimiento según la reivindicación 25, que se caracteriza por que un contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
29. El procedimiento según la reivindicación 28, que se caracteriza por que una cantidad de carga de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera disolución es de 19 a 38% en peso.
30. Una composición farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1.
- 10 31. Una composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, para el uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer de próstata, la hiperplasia prostática, la endometriosis, el fibroide uterino, el fibroma uterino, la pubertad precoz, la dismenorrea o el cáncer de mama.
32. Una composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, para el uso en la profilaxis de la recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico.
- 15 33. Uso de la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática, la endometriosis, el fibroide uterino, el fibroma uterino, la pubertad precoz, la dismenorrea o el cáncer de mama.
34. Uso de la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, para la fabricación de un agente profiláctico para la recaída posoperatoria del cáncer de mama premenopáusico.
- 20 35. Un método de anticoncepción que comprende administrar la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1.

Fig. 1

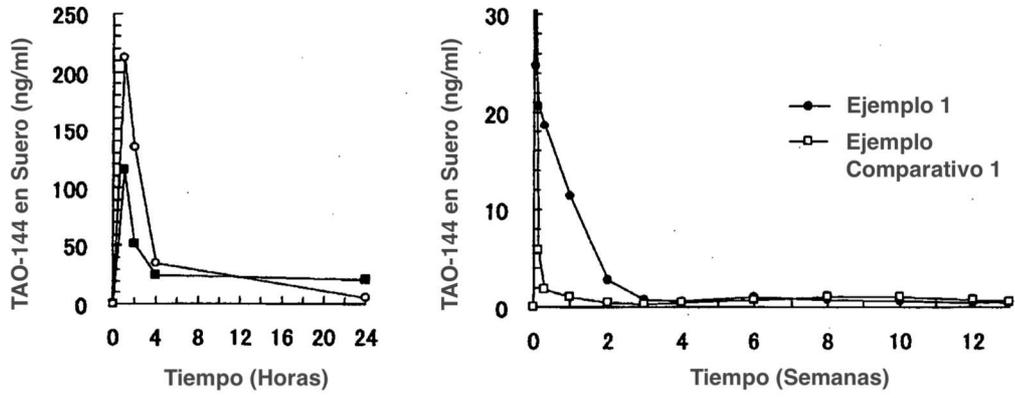


Fig. 2

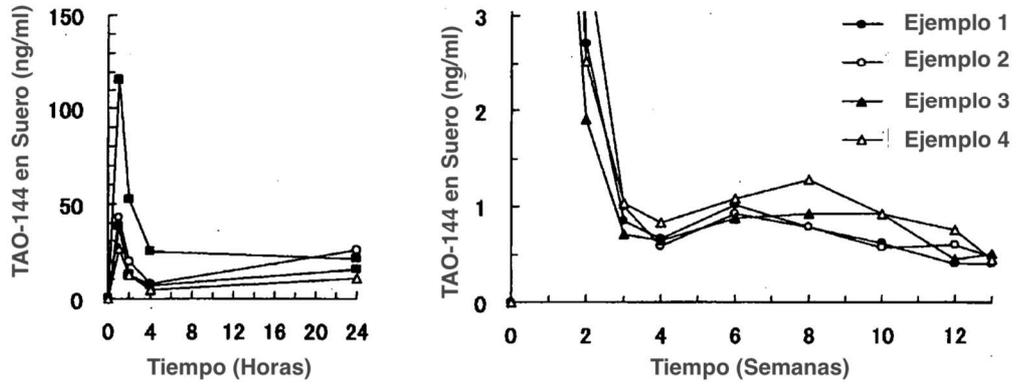


Fig. 3

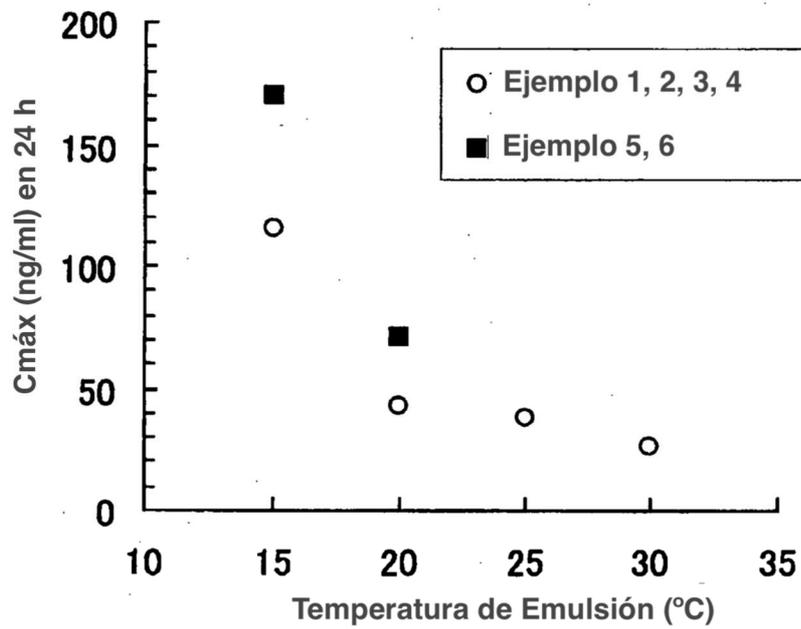


Fig. 4

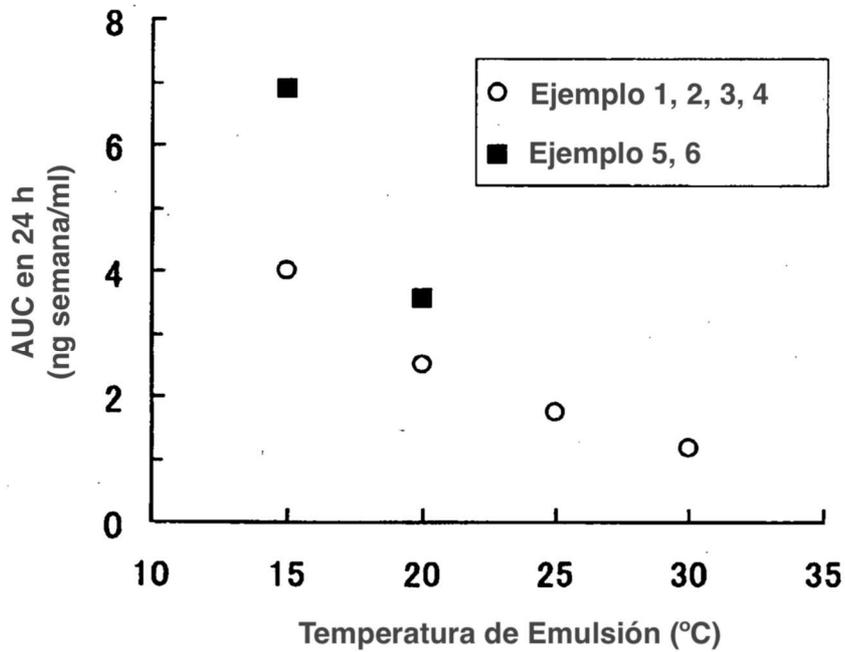


Fig. 5

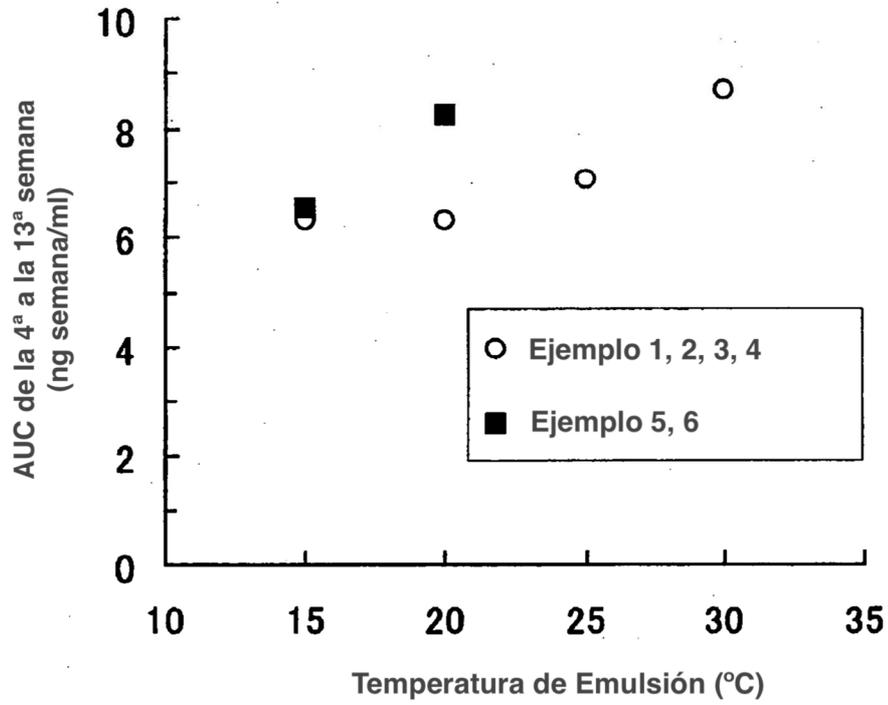


Fig. 6

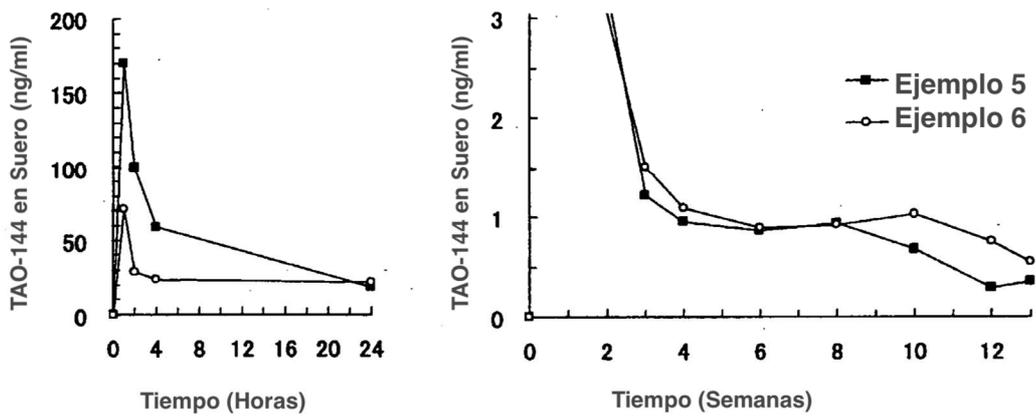


Fig. 7

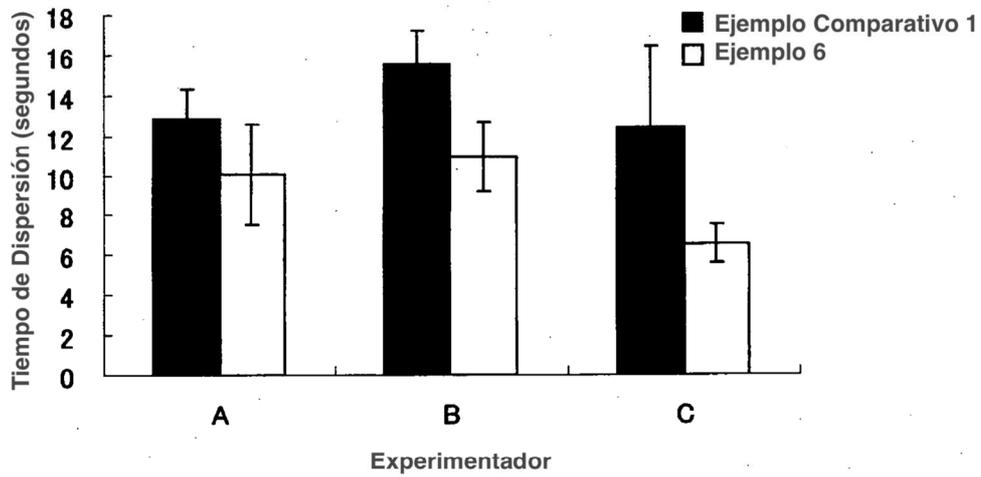


Fig. 8

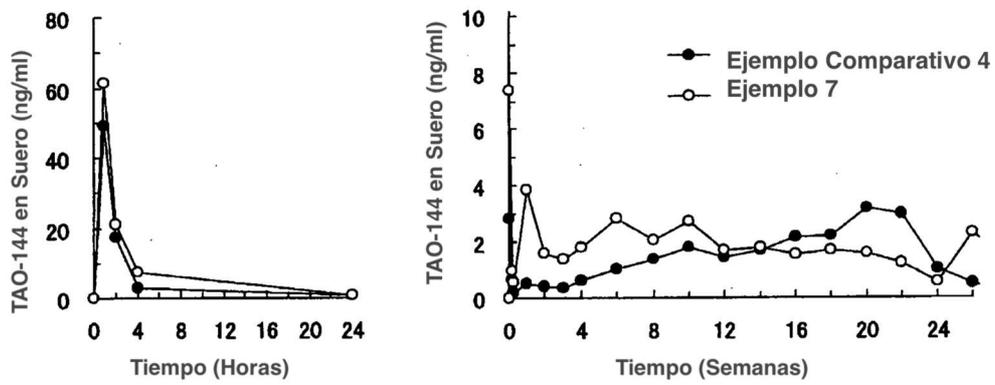


Fig. 9

