

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuev

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558-A-00000-0000

SOLIC

Fecha: 2013-02-26 10:12:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

PATENTE DE INVENCION

2009

21. EXPEDIENTE No.

063.558-A

54. TÍTULO

COMPOSICION DE LI BERACION SOSTENIDA

Y METODO PARA PROD UCIRLA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL CO MPANY LIM ITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEM ENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 d e Usagén



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558-00000-0000

Fecha: 2009-06-18 17:07:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-26 10:12:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

1

☒ Patente de Invención.



☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Tomomichi FUTO

c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

17-85-Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

2. Kazuhiro SAITO

c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

17-85-Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

3. Tetsuo HOSHINO

c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

17-85-Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

4. Masuhisa HORI

c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED

17-85-Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/074617

Fecha: 17 de diciembre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/075762 A1

Fecha: 26 de junio de 2008

6

Título (54)

COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y MÉTODO PARA PRODUCIRLA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/016

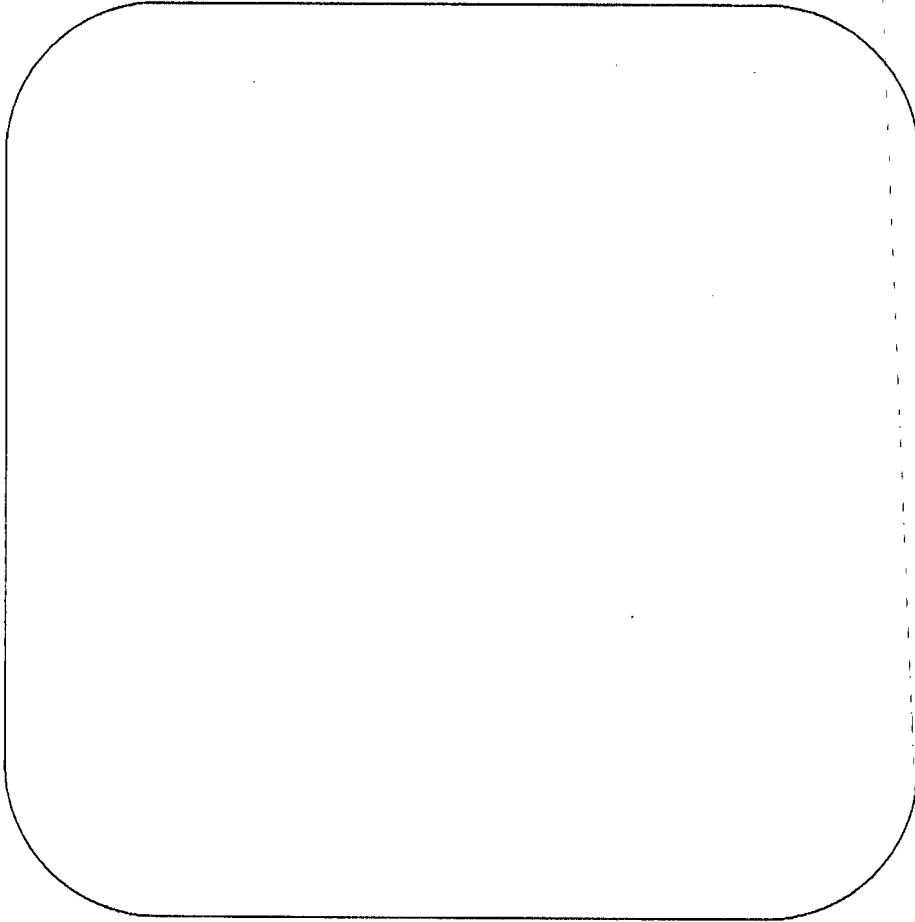
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		<u>US</u> <u>US</u>	<u>18 de diciembre de 2006</u> <u>11 de mayo de 2007</u>	<u>60/875,364</u> <u>60/917,401</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>09-39,959</u>	Fecha: <u>1 de junio de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-42,036</u>	Fecha: <u>8 de junio de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-42,037</u>	Fecha: <u>8 de junio de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-42,058</u>	Fecha: <u>8 de junio de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-42,059</u>	Fecha: <u>8 de junio de 2009</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
☒	Comprobante de pago por 57 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$1.425.000.00.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☐	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi,	Osaka 541-0045
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 09.063.558
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-001716 Fecha : 2013/01/09
Comprobante de Pago No 13-006546 Fecha : 2013/01/22

6. Anexos

☒

 Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

 Comprobante de pago por 39 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 1.170.000

☒

 Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

 Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

 Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia Góebez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **09.063.558** . La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 16499 notificado por fijación en lista del 18 de septiembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 18 de junio de 2009 y la prioridades que allí se reivindican el 18 de diciembre de 2006 y 11 de mayo de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **09.063.558**.

121478

DESCRIPCIÓN**COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y MÉTODO PARA PRODUCIRLA****Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación de liberación sostenida de una sustancia fisiológicamente activa, un método para producirla y un uso como medicamento y similares.

Antecedentes Técnicos

Como técnica convencional, por ejemplo, la patente japonesa No. 3116311 divulga una preparación de liberación sostenida en microesferas compuesta de un fármaco soluble en agua tal como un péptido fisiológicamente activo y un ácido poliláctico y un método para producirla, allí se describe un método que comprende disolver un fármaco soluble en agua tal como un péptido fisiológicamente activo y un polímero biodegradable en un solvente mezcla de un solvente inmiscible en agua tal como diclorometano y un solvente miscible en agua tal como etanol, y agregar la solución en agua, etc., para producir una emulsión de aceite en agua O(fase oleosa/A(fase acuosa)(O/W), seguido por la exposición a un método de secado en agua para preparar una microcápsula de liberación sostenida. Además, la patente japonesa No. 3512408 divulga micropartículas microesféricas que comprenden un péptido fisiológicamente activo soluble en agua y un ácido poliláctico o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, donde dinámica en donde se controla de la liberación del fármaco; y como método para la preparación de

la micropartícula, se describe un método que comprende disolver un polímero en un solvente volátil e inmiscible en agua, mezclar una solución preparada en forma separada por la disolución de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un solvente miscible en agua con la solución polimérica anterior, y emulsionar la solución resultante en una fase acuosa que contiene un emulsificante, seguido por la eliminación del solvente de la emulsión O/A obtenida para preparar las micropartículas microesféricas. Sin embargo, el contenido de fármaco de cada una de las preparaciones de liberación sostenida es aproximadamente 10% o aproximadamente 0,1 a 5%, y no está descrita una preparación de liberación sostenida capaz de liberar el fármaco en forma sostenida durante aproximadamente dos meses.

Además, Pharmaceutical Research, Vol. 19, N.º 4 (abril, 2002) divulga una preparación de liberación sostenida en microesferas compuesta de acetato de leuprolida y ácido poliláctico y como un proceso para la obtención de la preparación, se describe un método que comprende mezclar una solución de leuprolida en metanol y una solución de ácido poliláctico en diclorometano y esta mezcla en solución se dispersa en una solución acuosa de alcohol polivinílico seguida por la eliminación del solvente orgánico para obtener la preparación de liberación sostenida en microesferas. La preparación tiene la característica de liberar el fármaco durante un período de 180 a 240 días. No obstante, la liberación de fármaco es pequeña en cantidad en el primer o segundo mes a partir del primer período de administración

después de la descarga inicial y la preparación muestra una típica liberación del fármaco en tres fases.

Divulgación de la invención

La presente invención está destinada a proporcionar una nueva composición que tiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido y es capaz de lograr una tasa de liberación estable durante un período largo de tiempo por la supresión de la liberación excesiva inicial dentro del día posterior ala administración, y obtener una liberación de fármaco estable desde la parte inicial de un día hasta aproximadamente un mes después de la administración, y al método para producir la composición.

Asimismo, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida que estabiliza la concentración del fármaco en sangre durante un período largo por la liberación estable del fármaco descrito anteriormente durante un período largo de tiempo.

Además, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida en la cual el volumen o peso total de la preparación de liberación sostenida necesaria por dosis unitaria del componente activo se reduce por aumento, a una cantidad elevada, del contenido de la sustancia fisiológicamente activa para la preparación, es decir, aumentar el contenido de la sustancia fisiológicamente activa por unidad de volumen de la preparación de liberación sostenida.

Además, la presente invención está destinada a proporcionar una preparación de liberación sostenida con la

cual las molestias físicas de los pacientes, que se cree son causadas por la administración de una preparación que presenta un volumen unitario abultado, tal como dolor en el momento de la administración y el endurecimiento después de la administración se reducen con la preparación que tiene el contenido elevado del fármaco mencionado anteriormente.

Además, la presente invención puede lograr al mismo tiempo los objetivos contradictorios de una reducción de las molestias físicas en el momento de la administración y una reducción las molestias ambulatorias por disminución de la frecuencia de administración con la preparación anteriormente descrita en la que se obtienen al mismo tiempo tanto una liberación sostenida estable durante un largo período de tiempo como una elevación de contenido del fármaco.

Los presentes inventores han investigado exhaustivamente en vista de las circunstancias anteriormente mencionadas y, como resultado, han hallado que una preparación de liberación sostenida compuesta de una combinación específica o de una composición específica y obtenida por un proceso específico para la preparación mantiene la liberación excesiva inicial dentro del día después de la administración en un nivel extremadamente bajo y exhibe rasgos característicos de liberación de fármaco ideales en la parte inicial a partir de un día hasta aproximadamente un mes después de la administración a un paciente, y por el uso de la presente preparación de liberación sostenida, se puede obtener una transición del nivel de fármaco en sangre extremadamente estable durante un período largo de tiempo debido a la

inhibición de la liberación excesiva inicial dentro del día después de la administración y la tasa de liberación estable a largo plazo por la dinámica de liberación ideal en la parte del comienzo además de, inesperadamente, tener la capacidad de incorporar la sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido.

Como resultado de un estudio adicional sobre la base de este conocimiento los inventores han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona:

(1) Una composición de liberación sostenida en la que una sustancia fisiológicamente activa compuesta de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua se dispersa en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta de un polímero de ácido láctico o una sal de este, donde dicha sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) respecto a las microcápsulas totales y el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.000 hasta aproximadamente 27.000;

(2) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es alguno seleccionado entre:

- (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 y
- (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000;
- (3) La composición de liberación sostenida de acuerdo

52
12

con la anteriormente mencionada (2) en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, lo cual comprende mantener un nivel efectivo de fármaco en la sangre durante un período aproximado de 60 días a 130 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa a partir de la composición de liberación sostenida;

(4) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) de aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, lo cual comprende mantener un nivel efectivo de fármaco en la sangre durante un período aproximadamente de 120 días a 400 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa a partir de la composición de liberación sostenida;

(5) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH;

(6) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:

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

donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal de estos ;

(7) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde la sustancia

fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅,

o un acetato de éste;

(8) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que la cantidad contenida de sustancia fisiológicamente activa es de 17 a 26% (peso/peso) respecto de las microcápsulas totales;

(9) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) que se obtiene por disolución del polímero de ácido láctico o de una de sus sales en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución; disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por el péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución; mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme;

dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta de una solución acuosa de un emulsificante para preparar una emulsión O/A, y eliminación del primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula generada;

(10) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en

que un solvente mixto, en el que un tercer solvente miscible en agua se agrega adicionalmente al primer solvente, se usa como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales en la preparación de la primera solución;

(11) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la temperatura controlada de la etapa de emulsificación se ajusta a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C en el paso de eliminación del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula;

(12) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (11), que se caracteriza en que el control de temperatura de la etapa de emulsificación se realiza por el ajuste de la temperatura de la emulsión O/A a aproximadamente de 15 a 35 °C;

(13) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), en donde las temperaturas respectivas de la tercera solución y cuarta solución en la preparación de la emulsión O/A son aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C;

(14) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que el paso de eliminación del primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula se realiza por el método de secado en agua (in water drying method);

(15) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), en donde el primer solvente es diclorometano;

(16) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), donde el segundo solvente y/o tercer solvente es un alcohol inferior;

(17) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (16), donde el alcohol inferior es metanol, etanol o propanol;

(18) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la relación de volumen entre el solvente inmiscible en agua y el solvente miscible en agua en la tercera solución es de 35:65 a 55:45;

(19) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la concentración del polímero en la primera solución es aproximadamente de 33 a 45% en peso;

(20) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso;

(21) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (9), que se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) respecto a las microcápsulas totales;

(22) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (21), que se caracteriza en que la cantidad de cargada de la sustancia fisiológicamente

activa en la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso;

(23) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (21) que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 20 al 23% en peso

(24) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que la composición de liberación sostenida contiene además un ácido graso;

(25) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (24), en donde el ácido graso es por lo menos uno seleccionado entre ácido esteárico, ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico y ácido pamoico;

(26) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (24), que se caracteriza en que una relación de ácido graso a microcápsulas totales es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso;

(27) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (24), que se caracteriza en que una cantidad del ácido graso a ser agregada es de 0,1 a 10 moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o de la sal de este;

(28) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza por dispersarse fácilmente en un medio para dispersar;

(29) La composición de liberación sostenida de acuerdo

5^x
12

con la anteriormente mencionada (28), que se caracteriza por ser estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio para dispersar;

(30) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, que se caracteriza en que la relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,9;

(31) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, que se caracteriza en que la relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,5;

(32) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que el polímero de ácido láctico es un ácido poliláctico o un polilacturo;

(33) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que el polímero de ácido láctico es un ácido poli-DL-láctico o un poli-DL-lacturo;

(34) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), que se caracteriza en que el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido

láctico-ácido glicólico;

(35) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (34), que se caracteriza en que la relación de composición ácido láctico-ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 60/40 a 99,9/0,1;

(36) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que incluye un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos cuyo contenido es aproximadamente de 5,0% en peso o menos;

(37) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que incluye un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos cuyo contenido es aproximadamente de 1,5% en peso o menos;

(38) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1), en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que incluye un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos cuyo contenido es aproximadamente de 0,1% en peso o menos;

(39) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es 12.000 a 19.000;

(40) La composición de liberación sostenida de acuerdo

con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente 11.600 a aproximadamente 20.000, donde el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es 13.000 a 18.000;

(41) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente 21.000 a aproximadamente 27.000, donde el peso molecular promedio en peso(Mp) del polímero de ácido láctico es 19.500a 26.500;

(42) Un proceso para la preparación de la composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa del 15 al 35% en peso de las microcápsulas totales, que comprende los pasos de:

(i) la disolución de un polímero de ácido láctico o una sal de este en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución,

(ii) la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución,

(oí) la mezcla de la primera solución resultante y de la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la que el polímero de ácido láctico o la sal de este y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme,

(ib.) la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta de una solución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión O/A, y

(v) la eliminación del primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula por un método de secado en agua (in-water drying method) a una temperatura controlada aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C;

(43) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), en donde el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000.

(44) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) en donde el peso promedio del peso molecular del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000;

(45) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), que se caracteriza en que un solvente mixto en el que se agrega además un tercer solvente miscible en agua, se usa como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o la sal de este en el paso (i);

(46) El proceso de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), que se caracteriza en que las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión O/A se ajustan aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C;

(47) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42), que se caracteriza en que se agrega además

un ácido graso o una sal de este a la primera solución y/o a la segunda solución o a la tercera solución;

(48) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) , que se caracteriza en que un ácido graso o una sal de este se disuelven en la segunda solución;

(49) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) , que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 17 a 50% en peso;

(50) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) , que se caracteriza en que la cantidad de sustancia fisiológicamente activa contenida es del 17 al 26% en (peso/peso) respecto de las microcápsulas totales;

(51) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (50), que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 19 al 38% en peso;

(52) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (50) que se caracteriza en que la cantidad cargada de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación de la tercera solución es del 20 al 23% en peso;

(53) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente

87

mencionada (42) que se caracteriza por mantener un nivel efectivo de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 60 días a 130 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida;

(54) El proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (42) que se caracteriza por mantener un nivel efectivo de fármaco en sangre durante un período de aproximadamente 120 días a 400 días por la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida;

(55) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, el cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo dentro de las 24 horas posteriores a la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo durante un período de 24 horas hasta un mes después de la administración es de 2 a 50;

(56) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo dentro de las 24

23

horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo durante un período de un mes a tres meses después de la administración es de 20 a 350;

(57) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva concentración en sangre-tiempo (AUC) de un ingrediente activo dentro de las 24 horas posteriores a la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es de 3% a 30% de la AUC total;

(58) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva de concentración en sangre -tiempo (AUC) de un componente activo para un periodo a partir de las 24 horas hasta un mes después de la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es de 40% a 80% de la AUC total, y tiene un perfil excelente de liberación sostenida ;

(59) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2 en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva de

concentración en sangre-tiempo (AUC) de un componente activo para un período de un mes a tres meses después de la administración es de 10% a 35% de la AUC total, y tiene un perfil excelente de liberación sostenida;

(60) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo después de la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo para un período de 24 horas a un mes después de la administración es de 10 a 90;

(61) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que la relación de la concentración máxima en sangre de un componente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del componente activo para un período de un mes a seis meses después de la administración es de 20 a 500;

(62) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva

concentración en sangre-tiempo (AUC) de un componente activo dentro de las 24 horas después de la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es del 1% a 20% de la AUC total;

(63) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva concentración en sangre -tiempo (AUC) de un ingrediente activo para un período desde 24 horas hasta un mes después de la administración, calculada a partir de la concentración en sangre es del 10% al 50% de la AUC total, y tiene un perfil excelente de liberación sostenida ;

(64) La composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (2) en la que el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual se caracteriza en que el área bajo la curva concentración en sangre -tiempo (AUC) de un componente activo para un período desde un mes hasta seis meses después de la administración es del 40% al 90% de la AUC total, y presenta un perfil excelente de liberación sostenida ;

(65) Una composición farmacéutica que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1);

(66) Un agente profiláctico o terapéutico para cáncer de

próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama, o un agente anticonceptivo, que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1);

(67) Un agente profiláctico para la recurrencia postoperatoria de cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1);

(68) Un método para prevenir o tratar cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama, o un método anticonceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) a un mamífero;

(69) Un método para prevenir la recurrencia postoperatoria de cáncer de mama premenopáusico, que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) a un mamífero;

(70) El método de acuerdo con las anteriormente mencionadas (68) o (69), caracterizado en que la composición de liberación sostenida se prepara por un método de acuerdo con alguna de de las anteriormente mencionadas (42) a (54);

(71) El uso de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) para fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para

cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama, o un agente anticonceptivo;

(72) El uso de la composición de liberación sostenida de acuerdo con la anteriormente mencionada (1) para la fabricación de un agente profiláctico para la recurrencia postoperatoria de cáncer de mama premenopáusico y similares.

Breve descripción de las gráficas

La Fig. 1 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 2 es una gráfica que muestra cada transición del nivel de fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, y el valor numérico del eje longitudinal(sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 3 es una gráfica que muestra Cmax calculada a partir de cada transición de nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 5 y Ejemplo 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en

la emulsificación , el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra $C_{máx}$.

La Fig. 4 es una gráfica que muestra el área bajo la curva concentración en sangre-tiempo (AUC) durante 24 horas después de la administración calculada a partir de cada transición del nivel de fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en la emulsificación y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra AUC.

La Fig. 5 es una gráfica que muestra el AUC para un período que va de la cuarta semana a decimotercera semana después de la administración, calculada a partir de cada transición de nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, y 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra la temperatura en la emulsificación y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra AUC.

La Fig. 6 es una gráfica que muestra cada transición de nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 5 y el Ejemplo 6 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, y el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 7 es una gráfica que muestra cada tiempo de

dispersión cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 6 y el Ejemplo comparativo 1 respectivamente se suspende en un medio de dispersión. El eje horizontal muestra el experimentador (3 en total), el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra el tiempo de dispersión.

La Fig. 8 es un gráfico que muestra cada transición del nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en el Ejemplo 7 y Ejemplo comparativo 4 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, el valor numérico del eje longitudinal (sic) muestra la concentración en sangre.

La Fig. 9 es un gráfico que muestra cada transición del nivel del fármaco en la sangre cuando el polvo de la microcápsula preparada en los Ejemplos 8 y 10, y el Ejemplo comparativo 5 se administra respectivamente por vía subcutánea a una rata. El valor numérico del eje horizontal muestra tiempo, el valor numérico del eje longitudinal(sic) muestra la concentración en sangre .

El Mejor modo de llevar a cabo la invención

Si bien el péptido fisiológicamente activo soluble en agua a emplearla presente invención no está particularmente limitado siempre que sea útil para uso farmacológico, por ejemplo, es adecuado un péptido fisiológicamente activo que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 40.000, con preferencia, aproximadamente de 400 a aproximadamente 30.000, con más preferencia,

aproximadamente de 500 a aproximadamente 20.000.

El péptido fisiológicamente activo incluye, por ejemplo, hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), insulina, somatostatina, hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH), prolactina, eritropoyetina, hormona adrenocortical, hormona estimulante de melanocitos, hormona liberadora de hormona tiroidea, hormona estimulante de la tiroides, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, vasopresina, oxitocina, calcitonina, gastrina, secretina, pancreozimina, colecistoquinina, angiotensina, lactógeno humano placentario, gonadotropina coriónica humana, encefalina, endorfina, kiotorfina (kyotorphin), tuftsina, timopoyetina, timosina, timotimulina, factor tímico humoral, factor tímico sanguíneo, factor de necrosis tumoral, factor inductor de colonias, motilina, dinorfina, bombesina, neurotensina, ceruleína, bradiquinina, factor natriurético atrial, factor de crecimiento de nervios, factor de crecimiento celular, factor neurotrófico y péptidos que tienen una acción antagonista contra la endotelina, y derivados de estos, y además incluye los fragmentos de estos, o los derivados de los fragmentos y similares.

La sustancia fisiológicamente activa a ser usada en la presente invención puede serlo como tal o como una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.

Los ejemplos de tal 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

(denominado también como un ácido libre inorgánico) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico (bicarbonic acid(sic)), ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, etc.), un ácido orgánico (denominado también como un ácido libre orgánico) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc.) o similares.

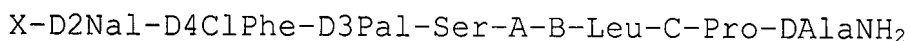
Los ejemplos de la sal incluyen, en el caso que la sustancia fisiológicamente activa tenga un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, una sal con una base inorgánica (denominada también como base libre inorgánica) (por ejemplo, metal alcalino tal como sodio y potasio, metal alcalinotérreo tal como calcio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

Un ejemplo preferido del péptido fisiológicamente activo incluye un derivado de LH-RH que es útil para una enfermedad con dependencia de hormona, en especial enfermedad con dependencia de hormonas sexuales tal como cáncer dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor hipofisiario, etc.), hipertrofia prostática benigna, endometriosis, fibroide uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, y

anticoncepción (o infertilidad en el caso de utilizar un efecto rebote después del retiro del fármaco) y recurrencia postoperatoria de cáncer de mamas premenopáusico, y una de sus sales. Además, el ejemplo incluye un derivado de LH-RH que es efectivo para un tumor benigno o maligno que es independiente de las hormonas sexuales, pero susceptible a LH-RH, o la sal de este.

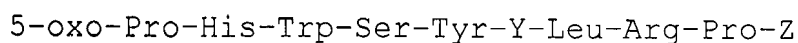
Un ejemplo de los derivados de LH-RH o la sal de este incluye, por ejemplo, lo descrito en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives [publicado por The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996] y un péptido descrito en JP-A 3-503165, JP-A 3-101695, JP-A 7-97334, JP-A 8-259460, y similares.

Los ejemplos del derivado de LH-RH incluyen un agonista de LH-RH o un antagonista de LH-RH. Como antagonista de LH-RH, por ejemplo, se usa un péptido fisiológicamente activo representado por la fórmula general [I]:



en donde, X representa N(4H₂-furoyl)Gly o NAc, A representa un residuo seleccionado de NMeTyr, Tyr, Aph(Atz), y NMeAph(Atz), B representa un residuo seleccionado de DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et₂), DAph(Atz), y DhCi, y C representa Lys(Nisp), Arg, o hArg(Et₂), o se usa una sal de estos.

Como agonista de LH-RH, por ejemplo, se usa un péptido fisiológicamente activo representado por una fórmula general [II]:



en donde, Y representa un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o se usa una sal de estos. En particular, es adecuado un péptido en el que Y es DLeu y Z es NH-C₂H₅ (es decir, Péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅: leuprorelina) o es apropiada una de sus sales (por ejemplo, acetato).

Estos péptidos se pueden preparar por un método descrito en las referencias precedentes o en las publicaciones o métodos análogos de estos.

Las abreviaturas usadas en este documento representan lo siguiente:

Abreviatura: Nombre

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

NAc: grupos N-acetilo

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

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

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

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

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

Dcit: residuo de D-citrulina

DLys(AzaglyNic): residuo de D-(azaglicilnicotinoil)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

DhCi: residuo de D-homocitrulina

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

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

De otro modo, un aminoácido, cuando se designa con una abreviatura, esta se basa en las abreviaturas de la Comisión para nomenclatura bioquímica de la IUPAC-IUB (European Journal of Biochemistry, Vol. 138, páginas 9 a 37, 1984) o una abreviatura común en el oficio y cuando un aminoácido puede tener isómeros ópticos, a menos que se especifique, de otro modo, este representa una forma L.

El polímero de ácido láctico a ser usado en la presente invención (de aquí en adelante, ocasionalmente abreviado como polímero de ácido láctico de la presente invención) incluye un polímero que consiste solo en ácido láctico o en un copolímero de ácido láctico y otro monómero (por ejemplo, ácido glicólico, etc.). El polímero de ácido láctico incluye ácido poliláctico o polilacturo. Como copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, se pueden usar los que tienen una relación de composición de ácido láctico/ácido glicólico de 60/40 a 99,9/0,1. En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, se prefiere ácido poliláctico o polilacturo, en especial, ácido poli-DL-láctico o poli-DL-lacturo.

Además, el peso molecular promedio en peso del polímero de ácido láctico usado en la preparación de liberación sostenida de la presente invención es por lo general

aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, con preferencia, aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 o aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000. En particular, para la preparación de liberación sostenida en la que la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa a partir de la preparación puede mantener una concentración efectiva de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 60 días a 130 días, es preferible aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, es más preferible aproximadamente de 12.000 a aproximadamente 19.000 y es aún mas preferible aproximadamente de 13.000 a aproximadamente 18.000. Por otra parte, en la preparación de liberación sostenida en la cual la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la preparación puede mantener una concentración efectiva de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 120 días a 400 días, es preferible aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, es más preferible aproximadamente de 19.500 a aproximadamente 26.500 y es aún mas preferible aproximadamente de 20.000 a aproximadamente 26.000.

Cuando el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, es preferible que una relación del peso molecular promedio en peso (Mp) al peso molecular promedio en número (Mn) sea más de 1,9. Cuando el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, es preferible que una relación del peso molecular

promedio en peso (M_p) al peso molecular promedio en número (M_n) sea más de 1,5. Aquí un peso molecular promedio en peso (M_p) y un peso molecular promedio en número (M_n) pueden medirse por cromatografía de permeación en gel (GPC). M_p

Además, el polímero de ácido láctico a ser usado en la preparación de liberación sostenida in vivo en la cual la liberación de la sustancia fisiológicamente activa de la preparación puede mantener una concentración efectiva de fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 120 días a 400 días, es un polímero en donde, usualmente el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente de 5% en peso o menos, con preferencia, el contenido de un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 (sic) o menos es aproximadamente 5% (sic) en peso o menos y el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos es aproximadamente de 1,5% en peso o menos, además preferentemente, , el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos es aproximadamente de 5% en peso o menos, el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos es aproximadamente de 1,5% en peso o menos y el contenido de polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos es aproximadamente de 0,1% en peso o menos.

Un polímero de ácido láctico que tiene el peso molecular alto para ser materia prima del polímero de ácido láctico de la presente invención puede estar disponible en el mercado, o aquellos polimerizados por un método conocido, y el peso

32

molecular promedio en peso por lo general es aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, con preferencia, aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 o aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.

El método de polimerización conocido incluye, por ejemplo, un método de policondensación de ácido láctico y ácido glicólico si es necesario, por ejemplo, un método por polimerización del lacturo por apertura del anillo lacturo, y si es necesario, en conjunto con glycolide (sic) con el uso de un catalizador tal como un ácido de Lewis tal como dietil zinc, trietil aluminio y octilato de estaño, o una sal metálica, un método de polimerización del lacturo por apertura del anillo lacturo además en presencia de un derivado de ácido hidroxicarboxílico cuyo grupo carboxilo está protegido en el método descrito anteriormente (por ejemplo, Publicación Internacional WO 00/35990, y similares), además de un método de polimerización por apertura del anillo donde se agrega un catalizador al lacturo bajo calentamiento (por ejemplo, J. Med. Chem, 16, 897 (1973)), y por ejemplo, un método de copolimerización de lacturo y glycolide(sic).

Los ejemplos de la forma de polimerización incluyen una polimerización en masa donde el lacturo y similares se funden para someterse a una polimerización, una polimerización en solución, en donde el lacturo y similares se disuelve en un solvente apropiado para ser sujeto a una polimerización. Entre ellos, es preferible en la producción industrial, que un polímero obtenido por una polimerización en solución sea usado como materia prima de un polímero de ácido láctico de

la presente invención.

Ejemplos del solvente para disolver el lacturo para la polimerización en solución incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y decalina, dimetilformamida y similares.

Para hidrolizar el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular, obtenido como se describió anteriormente, se usa un método de hidrólisis conocido per se, por ejemplo, el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular se puede disolver en un solvente apropiado y luego, reaccionar por adición de agua y si es necesario, de un ácido.

Ejemplos del solvente para disolver el polímero de ácido láctico que tiene alto peso molecular incluyen un solvente que puede disolver el polímero de ácido láctico con una cantidad de 10 veces el peso o menos del polímero y específicamente incluye 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 peso molecular alto, cuando se usa un solvente disponible para la hidrólisis de un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto, las operaciones de la polimerización y la hidrólisis se pueden realizar continuamente sin aislamiento del polímero de ácido láctico polimerizado que tiene un peso molecular alto.

La cantidad de solvente a ser usado para disolver el polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto es generalmente de 0,1 a 100 veces, con preferencia de 1 a 10 veces con respecto al polímero de ácido láctico como soluto.

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

El ácido que se agrega, 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 con preferencia un ácido láctico

La cantidad del ácido que se agrega es generalmente de 0 a 10 veces en peso y con preferencia de 0,1 a 1 veces en peso con referencia al polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto.

La temperatura de la reacción de hidrólisis es generalmente de 0 a 150 °C, con preferencia 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 peso molecular alto, y de la temperatura de reacción, y es generalmente de 10 minutos a 100 horas, y con preferencia de 1 a 20 horas.

El tiempo de terminación del tratamiento de hidrólisis se determina sobre la base del peso molecular promedio en peso del producto de la hidrólisis. Es decir, el muestreo se realiza apropiadamente durante el tratamiento de hidrólisis,

el peso molecular promedio en peso del producto de hidrólisis en la muestra se mide por cromatografía de permeación de gel (GPC) y, si se confirma que el peso molecular está en el rango numérico especificado, el tratamiento de hidrólisis está terminado.

Como método para la precipitación del polímero de ácido láctico especificado, a partir de la solución que contiene el producto de hidrólisis obtenido al someter el polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto a la hidrólisis descrita anteriormente, se pone como ejemplo un método que pone en contacto la solución que contiene el producto de hidrólisis con un solvente que puede precipitar el polímero especificado de ácido láctico contenido en ella, y similares.

Los ejemplos de una modalidad preferible de la solución que contiene el producto de hidrólisis incluyen, por ejemplo, una solución en la que aproximadamente del 10 a 50% en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, con preferencia 15.000 a 30.000, con más preferencia 17.000 a 26.000, con especial preferencia 17.500 a 25.500 se disuelve en un solvente capaz de disolver el polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular alto tal 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 disuelve en una solución en la que aproximadamente del 10 a 50% en peso del polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular promedio en peso de 15.000 a 50.000, con preferencia 15.000 a 40.000 y similares se ponen como ejemplo.

Los ejemplos del solvente capaz de precipitar el polímero especificado de ácido láctico contenido en la solución que contiene el producto de hidrólisis incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres en cadena tales como éter isopropílico, hidrocarburos alifáticos tales como hexano; agua y similares.

La cantidad a ser usada del solvente capaz de precipitar el polímero especificado de ácido láctico es generalmente de 0,1 a 100 veces en peso, con preferencia de 1 a 10 veces en peso para el solvente en la solución que contiene el producto de la hidrólisis.

El ejemplo específico preferible de la combinación de clase y cantidad a ser usada de tal solvente incluye una modalidad en donde se usa el éter isopropílico como solvente para reducir la solubilidad en una cantidad de 2 a 10 veces en peso con respecto al diclorometano en términos de la solución que contiene el producto de hidrólisis donde se usa de 1 a 5 veces en peso de diclorometano como solvente con respecto al soluto.

Cuando el solvente capaz de precipitar el polímero especificado de ácido láctico como un soluto se pone en contacto con la solución que contiene el producto de la hidrólisis, la temperatura del solvente es generalmente de -

20 a 60 °C, con preferencia de 0 a 40 °C, y la temperatura de la solución que contiene producto de la hidrólisis es generalmente de 0 a 40 °C, con preferencia de 10 a 30 °C.

Los ejemplos del método para poner en contacto el solvente y la solución que contiene el producto de la hidrólisis incluyen un método para adicionar de una vez la solución que contiene el producto de la hidrólisis en el solvente, un método de adición gota a gota de la solución que contiene el producto de la hidrólisis al solvente, un método para adicionar de una vez el solvente a la solución que contiene el producto de la hidrólisis, o un método de adición gota a gota del solvente a la solución que contiene el producto de la hidrólisis.

El polímero de ácido láctico de la presente invención obtenido como se describió anteriormente es preferible como sustrato base para una preparación de liberación sostenida porque la cantidad de grupos carboxilo terminales está en el rango que se prefiere como sustrato base para una preparación de liberación sostenida.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, se puede agregar un ácido graso en la microcápsula de la preparación de liberación sostenida de modo que la concentración del fármaco en sangre sea la ideal en una parte del comienzo dentro de un cierto período de tiempo a partir de la etapa temprana de la administración a un paciente y un péptido fisiológicamente activo soluble en agua como ingrediente activo se pueden liberar en forma sostenida y estable durante una período de tiempo más prolongado.

El ácido graso usado en la presente invención significa un ácido carboxílico que tiene una estructura de cadena con la cadena lineal o un grupo alquilo que tiene cadena lateral y tiene un grupo carboxilo, así como también ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico y ácido pamoico. El ácido carboxílico que tiene una estructura de cadena con la cadena lineal o el grupo alquilo que tiene cadena lateral es con preferencia el que tiene 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 esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquídico, ácido isocrotónico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido sórbico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico y similares. Son de mayor preferencia ácido esteárico, ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico, ácido pamoico y similares.

Si bien la cantidad de ácido graso que se adiciona puede variar de acuerdo con la clase del ácido graso, la clase de péptido fisiológicamente activo soluble en agua y la cantidad que se adiciona de este, el período de liberación sostenida y similares, esta es de 0,1 a 10 moles, con preferencia de 0,2 a 5 moles, con aún más preferencia de 0,25 a 2 moles, con especial preferencia de 0,5 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o una de sus sales.

Además, la relación en peso del ácido graso a la

microcápsula completa es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso, con preferencia aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 25% en peso, aún con más preferencia aproximadamente de 2 a 10% en peso.

Si bien la relación en peso del péptido fisiológicamente activo soluble en agua en la composición de la presente invención puede variar de acuerdo con la clase del péptido fisiológicamente activo, el efecto farmacológico deseado, la duración del efecto y similares, esta es aproximadamente de 15 a aproximadamente 35% en peso, con preferencia, aproximadamente de 16 a aproximadamente 30% en peso, con más preferencia aproximadamente de 17 a aproximadamente 26% en peso, aún con más preferencia aproximadamente de 17 a aproximadamente 23% en peso, y con máxima preferencia aproximadamente de 18 a aproximadamente 22% en peso con respecto a la microcápsula total (el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula).

Si bien la relación de peso de la sustancia fisiológicamente activa en la composición de la presente invención puede variar de acuerdo con la clase de la sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacológico deseado, la duración del efecto y similares, esta es, en la composición de liberación sostenida que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales, aproximadamente de 0,001 a aproximadamente 50% en peso, con preferencia aproximadamente de 0,02 a aproximadamente 40% en peso, con más preferencia aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 30% en peso, y con

máxima preferencia aproximadamente de 14 a aproximadamente 24% en peso con respecto a la suma de la composición, y en el caso de la sustancia fisiológicamente activa no peptídica o la sal de esta, la relación de peso es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 80% en peso, y con preferencia aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 50% en peso.

La forma de la composición de liberación sostenida en el presente documento, es pero no está limitada a, con preferencia una forma de partículas finas, con especial preferencia una forma de microesfera (también denominada como microcápsula en el caso de la composición de liberación sostenida que contiene el polímero de ácido láctico). Además, la microesfera del presente documento, indica una partícula fina esférica inyectable que se puede dispersar en una solución. La forma se puede confirmar mediante la observación, por ejemplo, con un microscopio de barrido electrónico.

A continuación se pondrá como ejemplo un método para producir la composición de liberación sostenida (por ejemplo, una 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.

En el siguiente proceso de producción, donde sea apropiado, se puede agregar un agente de retención del fármaco (por ejemplo, gelatina, ácido salicílico y similares) por un método conocido per se.

En el presente método, en primer lugar, el polímero de ácido láctico de la presente invención (de aquí en adelante,

denominado también como un polímero biodegradable de la presente invención) o una de sus sales se disuelve en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución. El solvente usado como el primer solvente descrito anteriormente tiene con preferencia un punto de ebullición de 100 °C o menor.

Como primer solvente, por ejemplo, se usa un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico y similares), un éster graso (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares). Entre ellos, se prefiere un hidrocarburo halogenado y el diclorometano es especialmente adecuado. Además, estos se pueden mezclar en una relación apropiada para su empleo.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una solución en solvente orgánico puede variar de acuerdo con el peso molecular del polímero biodegradable de la presente invención y la clase del solvente orgánico, pero por ejemplo, cuando se usa diclorometano como un solvente orgánico, la concentración generalmente se selecciona de aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 70% en peso, con más preferencia aproximadamente de 1 a aproximadamente 60% en peso, y con especial preferencia aproximadamente de 33 a aproximadamente 45% en peso.

Luego, la sustancia fisiológicamente activa compuesta del péptido fisiológicamente activo soluble en agua se disuelve en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución. El solvente miscible en agua usado como el segundo solvente anterior es miscible en agua a una tasa constante y preferiblemente tiene un punto de ebullición de 100 °C o menos.

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

Además, como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales para preparar la primera solución, además de usar el primer solvente se puede agregar un tercer solvente miscible en agua. En este caso, el tercer solvente se puede seleccionar entre los mismos solventes que el segundo solvente.

Posteriormente, la primera solución resultante y la segunda solución se mezclan para preparar una tercera solución. La tercera solución resultante con preferencia es una solución en donde el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme y adicionalmente, en el próximo paso, el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa no se depositan durante el proceso de eliminación del solvente de la solución.

En este caso, la sustancia fisiológicamente activa se agrega de modo tal que la sustancia fisiológicamente activa está contenida en la cantidad de 15 a 35% (peso/peso) del total de la microcápsula (contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula). En consecuencia, la cantidad del fármaco que se carga como sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 17, a aproximadamente 50% en peso, con preferencia aproximadamente de 18 a aproximadamente 43% en peso, con más preferencia aproximadamente de 19 a aproximadamente 38% en peso, aún con más preferencia aproximadamente de 19 a aproximadamente 25% en peso, y con máxima preferencia aproximadamente de 20 a aproximadamente 23% en peso. En el presente documento, la cantidad que se carga es un índice calculado de la cantidad agregada de sustancia fisiológicamente activa con respecto a la cantidad adicionada total de cada componente que comprende la microcápsula de la preparación. Por otra parte, la relación de entrampado del fármaco tal como la sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 75% en peso o más, con preferencia aproximadamente de 80% en peso o más, con más preferencia aproximadamente de 82% en peso o más, aún con más preferencia aproximadamente de 85% en peso o más, y con máxima preferencia aproximadamente de 89% en peso o más. En el presente documento, la relación de entrampado es un índice calculado del fármaco incorporado en la microcápsula con respecto a la cantidad agregada de la sustancia fisiológicamente activa.

La relación de volumen del anterior solvente inmiscible

en agua al solvente miscible en agua (que incluye el tercer solvente en el caso que se agregue el tercer solvente al primer solvente) a ser usada en el paso de preparación de la tercera solución es generalmente de 35:65 a 55:45.

Luego, la tercera solución resultante se dispersa en una cuarta solución compuesta de una solución acuosa de un emulsificante para preparar la emulsión O (fase oleosa)/W (fase acuosa) y luego se prepara la microcápsula por la eliminación del primer y el segundo solventes antes mencionados. Cuando se agrega un tercer solvente al primer solvente el tercer solvente se elimina simultáneamente en este paso. En este caso, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente aproximadamente de 1 a aproximadamente 10.000 veces, con más preferencia aproximadamente de 5 a aproximadamente 5.000 veces y con especial preferencia aproximadamente de 10 a aproximadamente 2.000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsificante contenido en la fase acuosa anterior generalmente puede ser un emulsificante que puede formar una emulsión O/A estable. Específicamente, se usan por ejemplo, tensioactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, éster graso de polioxietilensorbitano [Tween 80, Tween 60; Atlas Powder Co. Ltd], derivados polioxietilénicos de aceite de ricino [HCO-60, HCO-50, Nikko Chemicals Co. Ltd], y similares), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico.

Una clase o algunos de estos se pueden usar solos o en combinación. La concentración para usar está con preferencia en el rango aproximadamente de 0,01 a 10% en peso, y con más preferencia en el rango aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 5% en peso.

Se puede agregar un regulador osmótico a la anterior fase acuosa. Dicho regulador osmótico puede ser uno que muestre una presión osmótica en solución acuosa.

Los ejemplos de los reguladores osmóticos incluyen, por ejemplo, alcoholes polivalentes, alcoholes monovalentes, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos o derivados de estos.

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

Los anteriores alcoholes monovalentes incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, y alcohol isopropílico y entre ellos, se prefiere 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, se prefieren las hexosas.

Para los oligosacáridos anteriores, por ejemplo, se usa trisacáridos tales como maltotriosa y rafinosa,

tetrasacáridos tal como estaquiosa y entre ellos, se prefieren los trisacáridos.

Como los derivados de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos mencionados anteriormente, se usan por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico y similares.

Como los aminoácidos anteriores, se puede usar cualquiera siempre que esté en la forma L. Por ejemplo, se ejemplifican glicina, leucina, arginina y similares. Entre ellos, se prefiere la L-arginina.

Estos reguladores osmóticos se pueden usar solos o con una mezcla.

Estos reguladores osmóticos se usan a una concentración que hace a la presión osmótica de la fase acuosa externa aproximadamente de 1/50 a aproximadamente 5 veces, con preferencia aproximadamente de 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica de la solución fisiológica salina. Cuando se usa manitol como regulador osmótico, la concentración es con preferencia de 0,5 a 1,5%.

Como el método para eliminar el primer y el segundo solventes (que incluyen un tercer solvente cuando se agrega un tercer solvente al primer solvente; lo mismo se aplica de aquí en adelante), se usa un método conocido per se o método análogo para ello. Los ejemplos de métodos incluyen un método para evaporar un solvente orgánico a presión ambiente o con gradual reducción de la presión con agitación con un agitador tipo propulsor, agitador magnético o similares, y un método para evaporar un solvente orgánico con vacío regulado usando

un evaporador rotatorio y similares. En especial, se prefiere un método de secado en agua (in-water drying method) en donde el solvente se elimina con agitación a presión ambiente.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, el control de la temperatura del proceso de emulsión en el cual se eliminan el primer y el segundo solventes se puede ajustar con el fin de obtener la concentración ideal del fármaco en sangre en la parte de mantenimiento en un mes o más de un mes después de la administración a los pacientes y liberar en forma estable y sostenible el péptido fisiológicamente activo soluble en agua como ingrediente activo.

La temperatura de control del proceso de emulsificación en el cual se eliminan el primer y el segundo solventes se puede ajustar a, por ejemplo, aproximadamente de 5 a 50 °C. Además, con preferencia se ajusta a aproximadamente de 15 a 35 °C, en especial aproximadamente de 15 a 30 °C. En este caso, el método para controlar la temperatura incluye un método de ajuste de la emulsión anterior O/A a la temperatura anterior, y un método para preparar una emulsión por la mezcla de la tercera y cuarta soluciones ajustadas a la temperatura anterior, como también un método de colocación de todos los procedimientos del proceso de emulsificación en un ambiente ajustado a la temperatura de control.

La microcápsula obtenida de este modo se recoge por centrifugación o filtración, y luego se lava repetidas veces con agua destilada, varias veces, hasta eliminar la sustancia fisiológicamente activa libre, el emulsificante y los

similares que se adhieren a la superficie de la microcápsula, y luego la microcápsula se redispersa en agua destilada antes de liofilizar.

Durante el proceso de preparación, se puede agregar un inhibidor de aglutinación para evitar la aglutinación de las partículas. El inhibidor de la aglutinación incluye, por ejemplo, un polisacárido soluble en agua tal como manitol, lactosa, glucosa, y almidones (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos tal como glicina, y proteínas tales como fibrina y colágeno. Entre ellos, el manitol es el adecuado.

La cantidad que se adiciona del inhibidor de la aglutinación tal como manitol es generalmente de 0, a aproximadamente 24% en peso de la microcápsula total.

Además, después de la liofilización, cuando sea necesario, las microcápsulas se pueden calentar a presión reducida y con la condición de no causar una fusión mutua de las microcápsulas, eliminar agua y los solventes orgánicos de las microcápsulas. Se prefiere calentar a una temperatura alrededor de o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable determinada por calorimetría de barrido diferencial bajo las condiciones de incremento de la temperatura a una velocidad 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 de un rango de temperatura superior en aproximadamente 30 °C a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio. En especial, cuando se

usa un polímero ácido láctico-ácido glicólico como polímero biodegradable, se realiza el calentamiento de preferencia a temperaturas que se hallan en el rango cercano a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio hasta una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio en 10 °C, aún con preferencia a temperaturas que se hallan en el rango cercano a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio hasta una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de punto intermedio en 5 °C.

Si bien el tiempo de calentamiento puede variar de acuerdo con la cantidad de microcápsulas y similares, generalmente es aproximadamente de 12 horas a 168 horas, con preferencia aproximadamente de 24 horas a 120 horas, con especial preferencia aproximadamente de 48 horas a 96 horas después de que microcápsula haya alcanzado por sí misma la temperatura predeterminada.

El método de calentamiento no está especialmente limitado siempre que un conjunto de microcápsulas se puedan calentar en forma uniforme.

Como método de secado por calor, por ejemplo, se usa un método de secado con calor en baño con termostato, baño fluidizado, baño móvil u horno, y un método de secado al calor con microondas. Entre ellos, se prefiere método de secado con calor en baño con termostato.

En la producción de la preparación de liberación sostenida que contiene un ácido graso de la presente invención, esta se puede preparar por la adición de un ácido

graso a la primera solución que es una solución del polímero y/o a la segunda solución que es una solución del péptido fisiológicamente activo o a la tercera solución que es una solución mixta de estas.

A continuación se pone como ejemplo un método para obtener la preparación de liberación sostenida que contiene un ácido graso de la presente invención.

En el método, primero, el polímero de ácido láctico de la presente invención o una de sus sales se disuelve en un primer solvente volátil e inmiscible en agua para preparar una primera solución. En el solvente usado anteriormente como primer solvente, preferiblemente el punto de ebullición es 100 °C o menor.

El primer solvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico, y similares), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares). Entre ellos, se prefiere los hidrocarburos halogenados y es especialmente adecuado el diclorometano. Estos se pueden mezclar para usar en una relación apropiada.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en la solución en el solvente orgánico puede variar de acuerdo con el peso molecular de polímero biodegradable de la presente invención y la clase de solvente

orgánico y por ejemplo, cuando se usa diclorometano como solvente orgánico, la concentración se selecciona por lo general aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 70% en peso, con más preferencia aproximadamente de 1 a aproximadamente 60% en peso, con especial preferencia aproximadamente de 33 a aproximadamente 45% en peso.

Cuando se agrega el ácido graso a la primera solución, que es una solución del polímero, el ácido graso se agrega al primer solvente después de disolver el polímero biodegradable en el primer solvente o cuando el polímero biodegradable está disuelto en el primer solvente. En este momento, si el ácido graso se disuelve cuando se prepara la tercera solución descrita a continuación, el ácido graso no necesita disolverse completamente en este paso, pero si resulta apropiado se puede agregar un agente solubilizante para disolver el ácido graso. El agente solubilizante no está especialmente limitado siempre que se pueda usar como el primer solvente o como el segundo solvente que es un solvente para un péptido fisiológicamente activo, y se prefieren los alcoholes inferiores para ser usados como segundo solvente, y el metanol y el etanol son particularmente preferidos. Además, se puede calentar para disolver el ácido graso.

Luego, la sustancia fisiológicamente activa compuesta de un péptido fisiológicamente activo soluble en agua se disuelve en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución. El solvente usado anteriormente como segundo solvente es miscible en agua a una tasa constante, el punto de ebullición es con preferencia 100

°C o menor.

Como segundo solvente, se usan alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, propanol y similares), acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano y similares. Entre estos, se prefieren los alcoholes inferiores y, en especial, son adecuados el metanol o el etanol. Además, se pueden mezclar para usar en una proporción apropiada.

Adicionalmente, como solvente para disolver el polímero de ácido láctico o una de sus sales en la preparación de la primera solución, además del uso del primer solvente, se puede agregar a la mezcla un tercer solvente miscible en agua. En este caso, el tercer solvente se puede seleccionar entre los mismos solventes que para el segundo solvente.

Cuando se agrega el ácido graso a la segunda solución que es una solución de un péptido fisiológicamente activo, se agrega el ácido graso al segundo solvente después de que se haya disuelto el péptido fisiológicamente activo en el segundo solvente o cuando el péptido fisiológicamente activo está disuelto en el segundo solvente. En este momento, si el ácido graso se disuelve cuando se prepara la tercera solución descrita más adelante, no es necesario que el ácido graso se disuelva completamente en este paso, pero se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido graso según sea adecuado. El agente solubilizante no está limitado siempre y cuando pueda usarse como primer solvente o como segundo solvente. Además, se puede calentar para disolver el ácido graso.

Posteriormente, se mezclan la primera y segunda solución

obtenidas para preparar la tercera solución. Se prefiere que la tercera solución obtenida aquí sea una solución en la cual el polímero de ácido láctico o una de sus sales y las sustancias fisiológicamente activas se disuelvan uniformemente y, además, en el paso siguiente, el polímero de ácido láctico o una de sus sales y la sustancia fisiológicamente activa no se depositen durante el proceso de eliminación del solvente de la solución. Además, cuando se agrega un ácido graso, se prefiere que el ácido graso se disuelva uniformemente y que, además, en el próximo paso, no se precipite.

En este caso, la sustancia fisiológicamente activa se agrega de manera que la sustancia fisiológicamente activa esté contenida en la cantidad de 15 a 35% (peso / peso) con respecto a toda la microcápsula (un contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la microcápsula). Por lo tanto, la cantidad del fármaco que se carga como sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 17% a aproximadamente 50% en peso; preferentemente alrededor del 18% a alrededor del 43% en peso; más preferentemente alrededor del 19% a alrededor del 38 % en peso, y aun más preferentemente, alrededor del 19% a alrededor del 25% en peso. Pero, la cantidad preferida de todas es del 20% al 22% en peso, aproximadamente. Una cantidad que se carga es un índice calculado de la cantidad agregada de la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la cantidad total adicionada de cada componente que comprende una microcápsula en la preparación. La proporción de entrampado del fármaco

tal como una sustancia fisiológicamente activa es aproximadamente de 75% en peso o más, preferentemente aproximadamente de 80% en peso o más, más preferentemente de 82% en peso o más, aun más preferentemente alrededor del 85% en peso o más, y la cantidad preferida de todas es aproximadamente de 89% en peso o más. En el presente documento, la proporción de entrampado es una relación calculada del fármaco incorporado en la microcápsula con respecto a la cantidad adicionada de la sustancia fisiológicamente activa.

La proporción del volumen del solvente no miscible en agua mencionado anteriormente y el solvente miscible en agua (incluyendo el tercer solvente cuando el tercer solvente se incorpora al primero) que se usará en el paso de preparación de la tercera solución es, en general, de 35:65 a 55:45.

Cuando un ácido graso se incorpora a la tercera solución, que es una solución del péptido fisiológicamente activo, el ácido graso se agrega a la tercera solución cuando la primera y segunda soluciones se mezclan o después de que se hayan mezclado dichas soluciones. En este momento, se puede usar un agente solubilizante para disolver el ácido graso, según sea apropiado. El agente solubilizante no está limitado, siempre y cuando se use como primer solvente o como segundo solvente, y se prefieren los alcoholes inferiores usados como segundo solvente, y en particular los preferidos son el metanol y el etanol. Además, se puede calentar el solvente para disolver el ácido graso.

Tal como se mencionó anteriormente, el ácido graso se

130

puede agregar en cualquier paso en el proceso para preparar la primera solución y/o la segunda solución o para preparar la tercera solución que es una solución mixta de las anteriores. El tiempo de adición del ácido graso no está limitado, siempre y cuando el ácido graso se disuelva en una fase oleosa en el momento en que la tercera solución se emulsifique en la cuarta solución para formar una emulsión, y se determina según el tipo de ácido graso y el tipo de solvente usado en cada paso porque el solvente que disuelve puede variar según el tipo de ácido graso. El ácido graso se agrega, preferentemente, a un solvente que tiene alta solubilidad del ácido graso usado porque si el ácido graso se incorpora a un solvente que tiene baja solubilidad, se puede necesitar un agente solubilizante, y existe la posibilidad de que haya influencia en la proporción del primer y el segundo solventes. Cuando se usa ácido esteárico como ácido graso, es preferible agregarlo al segundo solvente y calentar para disolverlo junto con el péptido fisiológicamente activo.

Entonces, la tercera solución resultante se dispersa en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un emulsificante para preparar la emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), y se prepara la microcápsula eliminando el primer y el segundo solventes mencionados. Cuando se agrega un tercer solvente al primer solvente o se usa un agente solubilizante para disolver el ácido graso, el tercer solvente o el agente solubilizante se eliminan simultáneamente en este paso. En este paso, el volumen de la fase acuosa se selecciona generalmente entre aproximadamente

1 y aproximadamente 10.000 veces; más preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 5.000 veces, pero se prefiere en particular entre aproximadamente 10 y aproximadamente 2.000 veces del volumen de la fase oleosa.

Para el emulsificante contenido en la anterior fase acuosa, se puede usar el mismo emulsificante que en los dados como ejemplo en la preparación de liberación controlada citada que no contiene el ácido graso.

Además, se puede agregar el regulador osmótico a la fase acuosa anterior. El regulador osmótico puede ser cualquier regulador osmótico que presenta una presión osmótica en su solución acuosa y se puede usar el mismo regulador osmótico que en los ejemplos dados en la preparación de liberación controlada citada que no contiene el ácido graso.

Como método para eliminar el primer y el segundo solventes (incluso un tercer solvente o agente solubilizante, cuando el tercer solvente se incorpora al primero o se usa un agente solubilizante para disolver el ácido graso; lo mismo se aplica de aquí en adelante), se usa un método conocido por uno de sus métodos análogos. Por ejemplo, un ejemplo del método incluye un método para evaporar el solvente orgánico a presión ambiente o con presión que se reduce gradualmente mientras se agita usando un agitador tipo propulsor o un agitador magnético, o un método para evaporar el solvente orgánico regulando el grado de vacío con un evaporador rotativo. En particular, se prefiere un método de secado en agua donde se elimina un solvente mientras se agita bajo presión ambiente.

La temperatura de control del proceso de emulsificación en el cual se eliminan el primer y segundo solventes se puede ajustar a, por ejemplo, de 5 a 50 °C aproximadamente. Además, se prefiere ajustarlo a aproximadamente de 15 a 35°C. En este caso, un método para controlar la temperatura incluye un método para ajustar la emulsión O/A (aceite en agua) antes mencionada a la temperatura mencionada, y un método para preparar una emulsión mezclando la tercera y cuarta soluciones ajustadas a la temperatura antes mencionada, así como también un método para colocar todos los procedimientos del proceso de emulsificación en un ambiente configurado a la temperatura de control.

La microcápsula obtenida de esta manera se recoge por centrifugado o filtrado, y luego se lava repetidamente con agua destilada varias veces para eliminar la sustancia fisiológicamente activa, el emulsificante y los otros elementos similares que se adhieren a la superficie de la microcápsula, y luego la microcápsula se redispersa en el agua destilada antes de la liofilización.

Durante el proceso de preparación, se puede agregar un inhibidor de aglutinación para evitar la aglutinación de las partículas. El inhibidor de aglutinación incluye, por ejemplo, polisacáridos solubles en agua tales como manitol, lactosa, glucosa y almidones (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos tales como glicina y proteínas tales como fibrina y colágeno. De ellos, el manitol es el adecuado.

La cantidad del inhibidor de aglutinación que se adiciona, tal como el manitol es, generalmente, de 0 a

aproximadamente 24% en peso en toda la microcápsula.

Además, después de la liofilización, si fuera adecuado, las microcápsulas se pueden calentar bajo presión reducida y en la condición de no causar una fusión mutua de la microcápsula, para eliminar el agua y los solventes orgánicos en las microcápsulas. Se prefiere calentar a una temperatura igual o ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio de un polímero biodegradable determinada con un calorímetro de barrido diferencial bajo la condición de que la temperatura aumente a una velocidad de 10 a 20 °C por minuto. Es más preferible calentar a una temperatura cercana a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio del polímero biodegradable o dentro del rango de temperatura mayor en, aproximadamente, 30 °C que la temperatura de transición vítrea del punto intermedio. Especialmente, cuando se usa un polímero de ácido glicólico y ácido láctico como polímero biodegradable, el calentamiento se lleva a cabo preferentemente a temperaturas que están dentro del rango entre la temperatura de transición vítrea del punto intermedio y una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio en 10 °C; aún más preferiblemente a temperaturas que están dentro del rango entre la temperatura de transición vítrea del punto intermedio y una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del punto intermedio en 5 °C.

Aunque el tiempo de calentamiento puede variar según la cantidad de la microcápsula, es, en general, de 12 horas a 168 horas; preferentemente alrededor de 24 horas a 120 horas;

204

y en especial se prefiere aproximadamente, entre 48 horas a 96 horas, después de que la microcápsula por sí misma haya llegado a la temperatura predeterminada.

El método de calentamiento no está limitado especialmente, siempre y cuando se caliente uniformemente un conjunto de microcápsulas.

Como método de secado por calor se pueden mencionar, por ejemplo, un método de secado por calor en baño con termostato, en baño fluidizado, en baño móvil u horno, y un método de secado por calor por microondas. De estos métodos de secado por calor, se prefiere el baño con termostato .

La preparación de liberación controlada de la presente invención obtenida por los métodos de preparación mencionados se puede obtener como una preparación en la cual la sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua se dispersa esencialmente de manera uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales. En el presente documento, "sustancialmente dispersada de manera uniforme" significa que un péptido fisiológicamente activo se dispersa sustancialmente de manera uniforme en el polímero biodegradable. Por ejemplo, incluye, pero no se limita a , una microcápsula endurecida por eliminación del solvente orgánico usando un método de secado en agua (in-water drying method) de una microcápsula generada al someterla a un proceso de emulsificación, con la condición de que el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable estén totalmente disueltos en el solvente orgánico. De este

modo, se pueden lograr la supresión de la liberación inicial excesiva del péptido fisiológicamente activo después de la administración y una liberación estable del fármaco en la parte inicial; adicionalmente, también se puede lograr una liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa a niveles de fármaco efectivos en la concentración en sangre durante un período aproximadamente desde 60 días hasta 400 días después de la administración.

Ya que la preparación de liberación controlada de la presente invención obtenida por el método de preparación anterior contiene de 15 a 35% (peso/peso) del péptido fisiológicamente activo soluble en agua por peso unitario de la preparación, el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación es superior a la contenida en la preparación convencional. Como consecuencia, la tasa del contenido del péptido fisiológicamente activo por volumen unitario de una microcápsula se puede elevar del 15 al 35% (peso/peso) y se puede reducir el volumen o peso de toda la preparación de liberación controlada necesaria por dosis unitaria de un ingrediente efectivo. Entonces, se puede reducir la molestia física de los pacientes tal como el dolor durante la administración y el endurecimiento después de la administración, que es considerada como el resultado de la administración de una preparación que tiene un volumen unitario grande.

La composición de liberación controlada de la presente invención puede ser una microesfera, una microcápsula y una micropartícula, y la microcápsula es la adecuada.

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

Por ejemplo, cuando la composición de liberación controlada de la presente invención se formula en una formulación inyectable, se puede formular en una suspensión acuosa junto con un agente dispersante (por ejemplo, agente tensioactivo tal como Tween 80 y HCO-60, polisacárido tal como hialuronato de sodio, carboximetil celulosa, arginato de sodio y similares), un preservativo (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno y similares), un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, prolina y similares) o se puede formular en una suspensión oleosa dispersando todo junto con un aceite vegetal, tal como aceite de ajonjolí y aceite de maíz para obtener una formulación para inyección de liberación controlada de utilidad práctica.

Cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención se dispersa en un medio de dispersión se administra luego como suspensión acuosa, tiene una excelente facilidad de dispersión 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 operatividad relacionada con la preparación para ser administrada en un punto de atención médica..

El diámetro de un particulado de la composición de liberación controlada de la presente invención, cuando se usa como formulación en suspensión inyectable, es un diámetro dentro del rango que satisface la dispersabilidad y permeabilidad de la aguja, por ejemplo, un diámetro promedio de un particulado es, aproximadamente, de 0,1 a 300 μm , preferentemente aproximadamente de 0,5 a 150 μm , más preferentemente entre 1 y 100 μm .

Un método para hacerla composición de liberación controlada de la presente invención en una preparación estéril incluye, pero no se limita a , un método para hacer que todos los procesos de preparación sean estériles, un método de esterilización por rayos gamma, y un método para agregar un agente antiséptico.

La composición de liberación controlada de la presente invención es de baja toxicidad, entonces, se puede usar en un mamífero (por ejemplo, humano, ganado, cerdo, perro, gato, ratón, rata y conejo, y similares) como medicación segura.

Si bien una dosis de la composición de liberación controlada de la presente invención puede variar según el tipo y contenido de la sustancia fisiológicamente activa como ingrediente principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación de la sustancia fisiológicamente activa, la enfermedad a tratar y el animal a tratar, puede ser una

cantidad efectiva de la sustancia fisiológicamente activa. Una dosis única de la sustancia fisiológicamente activa como ingrediente principal, por ejemplo, cuando la preparación de liberación controlada es una preparación para 6 meses, se puede seleccionar adecuadamente a partir de preferentemente alrededor de 0,01 a 10 mg/kg de peso por adulto, más preferentemente alrededor de 0,05 a 5 mg/kg de peso por adulto.

La dosis única de una composición de liberación controlada se puede seleccionar adecuadamente en un rango preferido de aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg de peso por adulto, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg de peso por adulto.

Una frecuencia de administración se puede seleccionar adecuadamente según el tipo y contenido de la sustancia fisiológicamente activa como ingrediente principal, la forma de dosificación, la duración de la liberación de la sustancia fisiológicamente activa, la enfermedad a tratar y el animal a tratar, por ejemplo, una vez por varias semanas, una vez al mes, una vez por varios meses (por ejemplo, 3, 4 ó 6 meses o similares).

La preparación de liberación controlada de la presente invención puede suprimir una liberación excesiva del péptido fisiológicamente activo hasta dentro de un día después de la administración, y estabilizar la concentración de fármaco en sangre en el cuerpo del paciente después de un período prolongado por la liberación estable de fármaco en la parte inicial para un período desde 1 día hasta aproximadamente, 1

mes después de la administración. Como consecuencia, la liberación de la sustancia fisiológicamente activa se puede mantener a una concentración efectiva de fármaco en sangre para un período desde aproximadamente 60 hasta 400 días después de la administración.

Es decir, cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención se administra, por ejemplo, aplicándola a un animal experimental tal como una rata o un animal parecido, la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo desde las 24 horas hasta 1 mes después de la administración es de 2 a 90, y la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo a partir del mes después de la administración hasta el período de liberación controlada predeterminado en la preparación es de 20 a 500.

El área debajo de la curva concentración en sangre-tiempo (AUC) del ingrediente activo dentro de las 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 desde las 24 horas hasta 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 desde un mes después de la administración hasta el período de liberación controlada predeterminado para la preparación es de 10 a 90% de la AUC

total.

En particular, cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención que usa un polímero de ácido láctico cuyo peso molecular promedio en peso (M_p) es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 se administra a un paciente, la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación controlada se mantiene a la concentración efectiva del fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 60 a 130 días.

En este caso, por ejemplo, cuando se aplica a un animal experimental tal una como rata o un animal parecido, la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración ala concentración promedio en sangre del ingrediente activo a partir de las 24 horas hasta 1mes después de la administración es de 2 a 50, y la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo dentro de las 24 horas después de la administración ala concentración promedio en sangre del ingrediente activo a partir del mes hasta 3 meses después de la administración es de 20 a 350.

La AUC del ingrediente activo dentro delas 24 horas después de la administración calculada a partir dela concentración en sangre es de 3 a 30% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde las 24 horas hasta un mes

después de la administración calculada a partir de la concentración en sangre es de 40 a 80% de la AUC total, y la AUC del ingrediente activo desde un mes hasta 3 meses después de la administración es de 10 a 35% de la AUC total.

Cuando la preparación de liberación controlada de la presente invención que usa un polímero de ácido láctico cuyo peso molecular promedio en peso (Mp) es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000 se administra a un paciente, la liberación in vivo de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación controlada se mantiene a una concentración efectiva del fármaco en sangre durante un período aproximadamente de 120 a 400 días. En este caso, por ejemplo, cuando se aplica a un animal experimental tal como una rata o un animal parecido, la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo desde 24 horas hasta 1 mes después de la administración es de 10 a 90, y la proporción de la concentración máxima en sangre del ingrediente activo dentro de 24 horas después de la administración a la concentración promedio en sangre del ingrediente activo desde 1 mes hasta 6 meses después de la administración es de 20 a 500.

La AUC del ingrediente activo dentro de las 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 desde las 24 horas hasta un 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 desde un mes hasta 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 controlada de la presente invención está influenciada por la cantidad del fármaco que se carga en la preparación, los aditivos tales como ácido esteárico, varias de las condiciones descritas anteriormente tales como otras condiciones de preparación o la formulación. Por lo tanto, un patrón ideal de concentración en sangre correspondiente al período de liberación controlada se puede seleccionar regulándolo según sea apropiado. En particular, la regulación de la cantidad de un fármaco que se carga para la preparación o los aditivos tales como ácido esteárico permiten un control de la velocidad de liberación en la parte inicial (desde las 24 horas hasta 1 mes después de la administración) y así se puede hacer una preparación de liberación controlada que muestre un patrón ideal de concentración en sangre.

Si bien una composición de liberación controlada de la presente invención se puede usar como agente profiláctico/terapéutico contra varias enfermedades según el tipo de sustancia fisiológicamente activa contenida en ella, por ejemplo, cuando la sustancia fisiológicamente activa es un derivado LH-RH, se puede usar como agente profiláctico/terapéutico contra una enfermedad dependiente de hormonas, en especial, una enfermedad dependiente de hormonas sexuales tal como un cáncer dependiente de hormonas sexuales

(por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama y tumor en la pituitaria etc.) hiperplasia prostática, endometriosis, fibroma de útero, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico multilocular, un agente profiláctico contra la recurrencia postoperatoria de cáncer premenopáusico de mama, un agente profiláctico/terapéutico contra una enfermedad tal como el mal de Alzheimer o la inmunodeficiencia y un agente anticonceptivo (o cuando se usa un efecto rebote después de la abstinencia de un fármaco, un agente profiláctico/terapéutico contra la infertilidad) y similares. Además, se puede usar como agente profiláctico/terapéutico contra un tumor benigno o maligno que sea independiente de las hormonas sexuales pero sensible a LH-RH.

Por lo tanto, la administración de una dosis efectiva del presente agente profiláctico/terapéutico a mamíferos puede prevenir/tratar enfermedades dependientes de hormonas sexuales en especial un cáncer dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama y tumor en la pituitaria, etc.) hiperplasia prostática, endometriosis, fibroma de útero, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico multilocular y similares, y puede prevenir la concepción, además puede prevenir una recurrencia postoperatoria de cáncer premenopáusico de mama.

La presente invención se describe, además, en relación con los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos, que no

tienen por objetivo restringir la invención.

Ejemplos

El peso molecular promedio en peso y el contenido de cada polímero en los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos son un poliestireno de peso molecular promedio en peso reducido determinado por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando un poliestireno monodispersado como sustancia de referencia y el contenido de cada polímero calculado a partir de ellos. Todas las mediciones se realizaron con un aparato de GPC de alta velocidad (HLC-8120GPC; Tosoh Corporation), usando SuperH4000 x 2 y SuperH2000 (ambos de Tosoh Corporation) como columna, y tetrahidrofurano como fase móvil a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min. La detección se realiza con base en el índice de refracción diferencial.

Una técnica de medición del 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 I125 en una muestra de suero reaccionan competitivamente con un anti suero de acetato de leuprorelina de conejo. Una solución en suero de cabra de γ -globulina anti-conejo como segundo anticuerpo y una solución de suero de conejo normal se agregan al conjugado producido, reaccionan, y se centrifuga, y a continuación, se mide la radioactividad del precipitado. La concentración del acetato de leuprorelina en la muestra de suero se obtiene de la curva de calibración producida al mismo tiempo.

Además, el "acetato de leuprorelina" se denomina como

"TAP-144" en las figuras.

Ejemplo 1

Una solución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.300) en 6,4 g de diclorometano fue agregada a una solución preparada agregando 4,56 g de metanol a 0,96 g de polvo liofilizado de acetato de leuprorelina, disolviendo el polvo con calentamiento a aproximadamente 50 °C y luego enfriando a temperatura ambiente (25 °C), y se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad que se carga de la droga es de 20%. Después que se enfrió la fase O a aproximadamente 15 °C, se vertió la solución en 0,8 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron y recogieron las microcápsulas usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd., frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en agua destilada. Las microcápsulas fueron precipitadas y recogidas repitiendo la misma operación en una centrífuga, y luego 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, luego se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo mezclado de las microcápsulas que contenían leuprorelina y manitol (denominado de aquí en adelante "polvo de microcápsulas").

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,3%, y el rendimiento fue de aproximadamente 63%. A partir los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula era de 18,0%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada en donde el valor calculado multiplicando el total del peso que se carga de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico y manitol) por el rendimiento (denominado de aquí en adelante "cantidad obtenida"), seguido por la multiplicación por el "contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas" se divide por el valor calculado sustrayendo la cantidad de manitol de la cantidad obtenida, es decir, significa el valor calculado por la siguiente fórmula:

Contenido (%) de acetato de leuprorelina en la microcápsula =
[Total (g) del peso cargado de cada materia prima] x
[Rendimiento (%)] x [Contenido (%) de acetato de leuprorelina
en el polvo de microcápsula] / [[Total (g) del peso que se
carga de cada materia prima] x [Rendimiento (%)] - [Cantidad (g)
de manitol]] en donde, [Total (g) del peso que se carga de
cada materia prima] x [Rendimiento (%)] = [Cantidad obtenida
(g)], y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina

como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a la microcápsula entera (lo mismo se aplica de aquí en adelante).

Ejemplo 2

El polvo de microcápsulas se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se preparó a la temperatura de la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustó a aproximadamente 20 °C.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsula obtenido fue de 15,1%, y el rendimiento fue de aproximadamente 64%. A partir de los resultados se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,8%.

Ejemplo 3

El polvo de las microcápsulas se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se preparó a la temperatura de la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustó a aproximadamente 25 °C.

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

Ejemplo 4

El polvo de las microcápsulas se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se preparó a la temperatura de la fase oleosa (fase O) y la temperatura de la solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) se ajustó a aproximadamente 30 °C.

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

Ejemplo 5

Una solución de 119,5 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.100) en 200 g de diclorometano se ajustó a 30 °C, y esta solución se agregó a una solución a la cual se agregaron 142,5 g de metanol a 30,0 g de acetato de leuprorelina, disuelta con calentamiento a aproximadamente 40 °C y luego enfriada a temperatura ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20%. Posteriormente, después de que se enfrió la fase O a aproximadamente 15 °C, la solución se vertió en 25 ml de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con el

mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron en forma continua 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 fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μ m, luego se agregaron 21,1 g de manitol y se liofilizó con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 14%, y el rendimiento fue aproximadamente de 55%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,1%.

Ejemplo 6

Una solución de 119,5 g de polímero de ácido DL-láctico (el peso molecular promedio en peso: 14.100) en 200 g de diclorometano fue ajustada a 30 °C, y esta solución se agregó a una solución en la cual se agregaron 142,5 g de metanol a 30,0 g de acetato de leuprorelina, disuelto con calentamiento a aproximadamente 40 °C y luego enfriado a temperatura

ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es 20%. Posteriormente, después de que se enfrió la fase O a aproximadamente 20 °C, la solución se vertió en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 20 °C, y se emulsificó con el mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego, las microcápsulas se precipitaron en forma continua 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 fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 95 µm, luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizó con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas. El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,0%, y el rendimiento fue aproximadamente de 76%. A partir los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,5%.

Ejemplo comparativo 1

Para disolver 0,87 g de acetato de leuprorelina, se agregó 1 g de agua destilada. A esta solución se agregó una solución 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 levemente en forma manual, luego se emulsionó primariamente con un Polytron (Kinematica) durante aproximadamente 30 segundos para preparar la emulsión de agua/aceite (frecuencia de rotación: aproximadamente 1.000 rpm). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 10%. Luego, después que se enfrió esta emulsión agua/aceite a aproximadamente 15 °C, la solución se vertió en 1,6 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y secundariamente emulsificada con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión agua/aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión agua/aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, se les agregaron 0,9 g de manitol y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo comparativo 2

Una solución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 13.900) en 6,4 g de diclorometano se agregó a una solución en la cual 7,79 g de metanol se agregaron a 1,64 g del polvo liofilizado de acetato de leuprorelina, disuelto con calentamiento a aproximadamente 50 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente (25 °C), y dicha mezcla se dispersó para preparar la fase oleosa (fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se agrega es de 30%. Luego se vertió la fase O en 0,8 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en agua

destilada. Las microcápsulas fueron precipitadas y recogidas repitiendo la misma operación de centrifugado para recogerlas, y luego 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 congelaron, luego se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo comparativo 3

Una solución de 3,83 g de polímero de ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 14.300) en 6,4 g de diclorometano se agregó a una solución preparada agregando 9,80 g de metanol a 2,06 g del polvo liofilizado de acetato de leuprorelina, disolviendo el polvo con calentamiento a aproximadamente 50 °C y enfriando a temperatura ambiente (25 °C), y se dispersó para preparar la fase oleosa (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 35%. Luego se vertió la fase O en 0,8 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 15 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina:

aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego se precipitaron y recogieron las microcápsulas usando una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 2.500 rpm). Las microcápsulas recogidas fueron redispersadas en agua destilada. Las microcápsulas fueron precipitadas por la operación de la centrífuga para recogerlas y luego 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, luego se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo experimental 1

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

horas y hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 1. Los resultados calculados de concentración máxima (Cmax) y el área bajo de la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC) dentro de las 24 horas después de la administración y la AUC (de la parte inicial) a partir de las 24 horas hasta un mes después de la administración se muestran en la Tabla 1. Como se muestra en la Fig. 1 y la Tabla 1, la Cmax y la AUC dentro de las 24 horas después de la administración en el Ejemplo 1 son menores, y la concentración en sangre y la AUC de la parte inicial son mayores que las del Ejemplo comparativo 1. Es decir, una preparación que usa el método de aceite/agua puede proveer la supresión de la excesiva liberación de droga dentro de las 24 horas después de la administración, y dar por resultado una gran mejoría en la transición de la concentración en sangre en la parte inicial.

Tabla 1

	Dentro de las 24 horas después de la administración		De 24 horas a un mes después de la administración
	Cmax [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 entrampamiento del acetato de leuporelina en el polvo de las microcápsulas preparado 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 entrapamiento del acetato de leuprorelina" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada dividiendo "un contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" por "una cantidad que se carga de acetato de leuprorelina". Como se muestra en la Tabla 2, la relación de entrapamiento se redujo mucho en los Ejemplos comparativos en donde la cantidad de carga era de 30% o más.

Tabla 2

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
cantidad que se carga de acetato de leuprorelina, [%]	20	30	35
relación de entrapamiento de acetato de leuprorelina, [%]	90,0	64,3	49,4

Ejemplo experimental 3

Cada 29 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 1, 30 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 2, 32 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 3, o 34 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 4 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión, y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 4,5 mg calculada como acetato de leuprorelina), luego se midió la concentración de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre dentro de 24 horas y hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 2. El resultado para la relación entre la temperatura

de emulsificación y la Cmax dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 3, el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 4, y el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC de la parte de mantenimiento (4 semanas o más tarde después de la administración) se muestra en la Fig. 5. Como se muestra en las Figs. 2, 3, y 4, la Cmax y la AUC dentro de 24 horas después de la administración se redujeron dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede suministrar la supresión de la excesiva liberación inicial de la droga después de la administración. Además, como se muestra en las Figs. 2 y 5, el nivel de concentración en sangre y la AUC de la parte de mantenimiento se aumentaron dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede proveer la mejora de la transición de la concentración en sangre en la parte de mantenimiento.

Ejemplo experimental 4

Cada 32 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 5 ó 28 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 6 se suspendieron en aproximadamente 0,4 ml del vehículo de dispersión y se administraron subcutáneamente a una rata (dosis de 4,5 mg calculada como acetato de leuprorelina), luego se midió la concentración del acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración

780

en sangre hasta 13 semanas después de la administración se muestra en la Fig. 6. El resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la Cmax dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 3, el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC dentro de 24 horas después de la administración se muestra en la Fig. 4, y el resultado para la relación entre la temperatura de emulsificación y la AUC de la parte de mantenimiento (4 semanas o más tarde después de la administración) se muestra en la Fig. 5. Como se muestra en las Figs. 3, 4, y 6, la Cmax y la AUC dentro de las 24 horas después de la administración se redujeron dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede proveer la excesiva liberación inicial de la droga después de la administración. Además, como se muestra en las Figs. 5 y 6, el nivel de la concentración en sangre y la AUC de la parte de mantenimiento se aumentó dependiendo de la temperatura de emulsificación. Es decir, el aumento de la temperatura de emulsificación puede proveer la mejora de la transición de la concentración en sangre en la parte de mantenimiento.

Ejemplo experimental 5

Cada polvo de microcápsulas (45 mg calculados como acetato de leuprorelina) preparado en el Ejemplo 6 o el Ejemplo comparativo 1 y el solvente para dispersión (1 ml en volumen) se mezclaron, y se dispersaron levemente con la mano para una dispersión homogénea. Se midió el tiempo desde que

se inició el mezclado hasta que la mezcla se dispersó uniformemente ,en cada caso. El resultado se muestra en la Fig. 7. La mezcla del Ejemplo 6 se dispersó en un tiempo más corto que la del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo comparativo 4

A 2,4 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 11,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 9,6 g de polímero del 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 fármaco que se carga es de 20%. Luego, la Fase O se vertió en 2L de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para el lavado, luego la mezcla se volvió a centrifugar para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 1,27 g de

manitol a esta mezcla 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 liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas obtenido fue de 15,3%, y el rendimiento fue de aproximadamente 65%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,9%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada en la cual el valor calculado multiplicando el total del peso que se carga de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico y manitol) por el rendimiento (denominado de aquí en adelante "cantidad obtenida"), seguido por la multiplicación por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas" es dividido por el valor calculado sustrayendo 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 microcápsula entera (lo mismo se aplica de aquí en adelante).

Ejemplo comparativo 5

A 1,2 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 5,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución,

se agregó una solución 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 mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 19%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (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 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 14,7%, y el rendimiento fue aproximadamente de 54%. A partir de los resultados, se halló

que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 17,9%.

Ejemplo comparativo 6

A 1,35 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 6,41 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución 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 mezcló con agitación para preparar una fase enaceite (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18°C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización r (TokushuKika 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 fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron y se recogieron las microcápsulas con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se centrifugó nuevamente la mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol, y la mezcla se dispersó en una pequeña cantidad de agua destilada. La

dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de a microcápsulas.

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

Ejemplo 7

A 1,14 g de acetato de leuprorelina y 0,269 g de ácido esteárico, se agregaron 5,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución 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 mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 19%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión de aceite en agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego se precipitaron y se recogieron las microcápsulas

44

con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas obtenido fue de 15,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 57%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,5%. El término "el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada en la cual el valor calculado multiplicando el total del peso que se carga de cada materia prima (acetato de leuprorelina, polímero de ácido láctico, ácido esteárico y manitol) por el rendimiento (denominado de aquí en adelante "cantidad obtenida"), seguido por la multiplicación por "el contenido de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas" es dividido por el valor calculado sustrayendo la cantidad de manitol de la cantidad obtenida y corresponde al contenido de acetato de leuprorelina como la sustancia fisiológicamente activa con respecto a toda la microcápsula (lo mismo se aplica de aquí en adelante).

AP^S

Ejemplo 8

A 1,14 g de acetato de leuprorelina y 0,269 g de ácido esteárico, se agregaron 5,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego esta solución se ajustó a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,53 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 7,93 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 19%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego, se precipitaron y se recogieron las microcápsulas, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena.

Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo 9

A 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,3025 g de ácido esteárico, se agregaron 6,413 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,347 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.700) en 7,608 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa (Fase O) homogénea. En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,7%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.;

frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de que se retiró el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo para microcápsulas.

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

Ejemplo 10

A 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,3025 g de ácido esteárico, se agregaron 6,413 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,347 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 7,608 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,7%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de

homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua fue secada en agua durante aproximadamente 3 horas, y tamizada a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m. Luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron, se centrifugaron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,2%, y el rendimiento fue aproximadamente de 59%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,2%.

Ejemplo 11

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,079 g de ácido esteárico (0,25 moles por moles de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,57 g de

polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 8,0 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase 0). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase 0 en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 18,1%, y el rendimiento fue aproximadamente de 68%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la

microcápsula fue de 21,1%.

Ejemplo 12

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,157 g de ácido esteárico (0,5 moles por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,5 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,9 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua

destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 17,5%, y el rendimiento fue aproximadamente de 56%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 21,1%.

Ejemplo 13

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,315 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución 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 mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que

tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla 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 liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo 14

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,471 g de ácido esteárico (1,5 moles por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,19 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,34 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1%

(p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla 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 liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo 15

A 1,23 g de acetato de leuprorelina y 0,287 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se

agregaron 5,8 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,49 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,9 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron en una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla 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 liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de

microcápsulas obtenido fue de 15,8%, y el rendimiento fue aproximadamente de 66%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,5%.

Ejemplo 16

A 1,29 g de acetato de leuprorelina y 0,300 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,1 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,42 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,7 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha

mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y dicha mezcla fue recuperada en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

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

Ejemplo 17

A 1,41 g de acetato de leuprorelina y 0,328 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 6,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,27 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 7,5 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 23,5%. Luego se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión

aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

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

Ejemplo 18

A 1,47 g de acetato de leuprorelina y 0,342 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 7,0 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 4,20 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso:

21.800) en 7,4 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 24,5%. Luego, se vertió la Fase O en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). Esta emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y se recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). Se agregó agua destilada a las microcápsulas para lavar, luego se volvió a centrifugar dicha mezcla para precipitar las microcápsulas. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 0,635 g de manitol a esta mezcla para dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se recuperó dicha mezcla en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

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

Ejemplo 19

A 33,75 g de acetato de leuprorelina y 7,56 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 160,33 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 108,68 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 190,2 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Luego, después que se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas 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 fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y

tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μm , luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 18,2%, y el rendimiento fue aproximadamente de 80%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,9%.

Ejemplo 20

A 30,0 g de acetato de leuprorelina y 6,725 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 142,5 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 113,28 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 198,23 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 20,0%. Luego se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas 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 recolectadas fueron dispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μ m, luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,6%, y el rendimiento fue aproximadamente de 80%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,0%.

Ejemplo 21

A 22,68 g de acetato de leuprorelina y 5,08 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina), se agregaron 107,7 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 80,24 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.100) en 140,4 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de

21,0%. Luego, después que se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 18 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas 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, luego se agregaron 13,3 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 16,5%, y el rendimiento fue aproximadamente de 73%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 19,4%.

Ejemplo 22

743

A 31,5 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 130,08 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 111,44 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 26.300) y 7,06 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina) y se adicionó a la mezcla de 195,0 g de diclorometano y 19,50 g de metanol, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 21,0%. Después se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron en forma continua las microcápsulas 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 fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm, luego se

agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de las microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 17,5%, y el rendimiento fue aproximadamente de 78%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 20,2%.

Ejemplo 23

A 33,75 g de acetato de leuprorelina, se agregaron 141,31 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución, se agregó una solución de 108,68 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 22.100) y 7,56 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina) en la mezcla de 190,2 g de diclorometano y 19,02 g de metanol, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Después se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar la emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, las microcápsulas se precipitaron en forma continua 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 fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y tamizadas a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 μ m, luego se agregaron 17,2 g de manitol y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 18,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 77%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 21,2%.

Ejemplo 24

A 30 g de acetato de leuprorelina se agregaron 122,68 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 113,28 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 22.100) y 6,725 g de ácido esteárico (1 mol por mol de acetato de leuprorelina) en la mezcla de 198,2 g de diclorometano y 19,82 g de metanol, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de

fármaco que se carga es de 20%. Después se ajustó la Fase O a aproximadamente 30 °C, se vertió la Fase O en 25 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18°C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/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 aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego, las microcápsulas se precipitaron en forma continua con una centrífuga (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 nuevamente en una pequeña cantidad de agua destilada y se tamizaron a través de un tamiz que tenía una abertura de 90 µm. Luego, se agregaron 19,9 g de manitol a la misma y se liofilizaron con un liofilizador (DFM-05A-S, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 15,4%, y el rendimiento fue aproximadamente de 66%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 18,7%.

Ejemplo 25

747

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 0,907 g de ácido esteárico (3 moles por mol de acetato de leuprorelina) se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 3,74 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 6,5 g de diclorometano y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Esta Fase O se vertió en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). A las microcápsulas se agregó agua destilada para lavar y se centrifugaron nuevamente para precipitar. Después de retirar el sobrenadante se agregaron 0,635 g de manitol, y la mezcla se dispersó en una pequeña cantidad de agua destilada. La dispersión se recuperó en un matraz con forma de berenjena. Esta dispersión se congeló, y se liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 9,6%, y el rendimiento fue aproximadamente de 44%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 12,2%.

Ejemplo 26

A 1,35 g de acetato de leuprorelina y 1,513 g de ácido esteárico (5 moles por mol de acetato de leuprorelina) se agregaron 6,4 g de metanol para disolver con calentamiento a aproximadamente 40 °C, luego se ajustó esta solución a 30 °C. A esta solución se agregó una solución de 3,14 g de polímero del ácido DL-láctico (peso molecular promedio en peso: 21.800) en 5,5 g de diclorometano, y se mezcló con agitación para preparar una fase oleosa homogénea (Fase O). En este punto, la cantidad de fármaco que se carga es de 22,5%. Esta Fase O se vertió en 1 l de una solución acuosa al 0,1% (p/p) de alcohol polivinílico (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) preajustada a aproximadamente 18 °C, y se emulsificó con un mezclador de homogenización (Tokushu Kika Kogyo Corporation) para preparar una emulsión aceite/agua (frecuencia de rotación de la turbina; aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión aceite/agua se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, y se tamizó a través de un tamiz que tenía una abertura de 75 μ m, luego las microcápsulas se precipitaron y recogieron con una centrífuga (CR5DL; Hitachi, Ltd.; (frecuencia de rotación: aproximadamente 3.000 rpm). A las microcápsulas se agregó agua destilada para lavar, y se

centrifugaron nuevamente para precipitar. Después de retirar el sobrenadante, se agregaron 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 liofilizó con un liofilizador (DF-01H, ULVAC) para obtener el polvo de microcápsulas.

El contenido de acetato de leuprorelina en el polvo de las microcápsulas obtenido fue de 5,3%, y el rendimiento fue aproximadamente de 53%. A partir de los resultados, se halló que el contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula fue de 6,5%.

Ejemplo experimental 6

Cada 59 mg del polvo para microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 4, o 59 mg del polvo para microcápsulas preparado en el Ejemplo 7, fueron suspendidos 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), luego se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre se muestra en la Fig. 8. Para el período a partir de 1 semana hasta 10 semanas después de la administración, el nivel de concentración en sangre del Ejemplo 7 fue mucho mayor que el del Ejemplo comparativo 2. Es decir, una adición de ácido esteárico puede dar por resultado la mejora de la velocidad de liberación de la droga, y puede proporcionar una mejora de los niveles de la concentración en sangre a en la parte inicial (a partir de

24 horas a 1 mes después de la administración) y en la parte de mantenimiento (1 mes o más tarde después de la administración).

Ejemplo experimental 7

Cada 61 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 5, 61 mg del polvo de las microcápsulas preparado en el Ejemplo 8, o 59 mg del polvo para 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), posteriormente se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. La transición de la concentración en sangre se muestra en la Fig. 9. En el período de 4 semanas después de la administración, el nivel de concentración en sangre del Ejemplo 8 y el Ejemplo 10 fue mucho mayor que el del Ejemplo comparativo 3. Adicionalmente, en la sección vacía observada en el segundo día después de la administración en el Ejemplo 8, el Ejemplo 10 mantuvo el alto nivel, y mostró un patrón de concentración en sangre más favorable. Es decir, el control de la cantidad que se adiciona de ácido esteárico y de la dosis de fármaco que se carga puede proporcionar el control de la velocidad de liberación en la parte inicial (a partir de las 24 horas hasta 1 mes después de la administración) y el logro del modelo ideal de concentración en sangre.

Ejemplo experimental 8

Se calcularon las relaciones de entrapamiento a de acetato de leuprorelina en el polvo para microcápsulas preparado 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 "relación de entrapamiento de acetato de leuprorelina" como se menciona en el presente documento significa una proporción calculada dividiendo "un contenido de acetato de leuprorelina en la microcápsula" por "una cantidad que se carga de acetato de leuprorelina". Como se muestra en la Tabla 3, se observó una tendencia levemente decreciente de la relación de entrapamiento después de que la cantidad de carga excedió 23,5%.

Tabla 3

	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 13	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Relación molar del ácido esteárico agregado al 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 entrapamiento del acetato de leuprorelina, [%]	90,2	89,3	91,0	83,7	76,1

Ejemplo experimental 9

Se calcularon las relaciones de entrapamiento del acetato de leuprorelina en el polvo de microcápsulas

preparado 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 observó una tendencia decreciente de la relación de entrapamiento después de que la relación molar del ácido esteárico agregado al acetato de leuprorelina excedió 1,5.

Tabla 4

	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 25	Ejemplo 26
Relación molar entre el ácido esteárico agregado y el 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 entrapamiento del acetato de leuprorelina, [%]	90,4	93,6	93,9	91,0	87,6	54,1	28,8

Ejemplo experimental 10

59 mg del polvo de microcápsulas preparado en el Ejemplo comparativo 4, 54 mg del polvo de s 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 fueron suspendidos 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), luego se midieron las concentraciones de acetato de leuprorelina en el suero. Los resultados del nivel máximo en sangre (Cmax) y de la AUC dentro de las 24 horas después de la administración, de la AUC a partir de 24 horas

hasta un mes después de la administración (parte inicial) y la concentración en el suero en el sexto mes después de la administración se muestran en la Tabla 5. Como se puede ver de la Tabla 5, la preparación de los Ejemplos 19, 20 y 21 en donde la cantidad de fármaco que se carga es de aproximadamente 20 a 22,5% y contiene ácido esteárico, tuvo un alto nivel en sangre y alta AUC para la parte inicial, comparado con la preparación de los Ejemplos comparativos 4 y 6 en donde la cantidad de fármaco que se carga es de aproximadamente 20 a 22,5% y no contiene ácido esteárico. Por otra parte, el fármaco se detectó en la sangre aún 6 meses después de la administración, y está confirmado que el fármaco se libera durante un largo período de tiempo. Es decir, la transición del nivel en sangre en la parte inicial pudo ser mejorada significativamente por el contenido de ácido esteárico.

Tabla 5

	dentro de las 24 horas después de la administración		desde 24 horas hasta un mes después de la administración	seis meses después de la administración
	Cmax [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

La composición de liberación sostenida de la presente invención puede contener una cantidad alta de una sustancia fisiológicamente activa y suprimir la liberación inicial excesiva de la misma y permitir una velocidad de liberación estable a largo plazo.

Es decir, se puede lograr la supresión de la liberación inicial excesiva del péptido fisiológicamente activo y la liberación estable de la droga en la parte inicial después de la administración, adicionalmente, la composición de liberación sostenida de la presente invención puede liberar en forma sostenida estable la sustancia fisiológicamente activa durante un largo período a partir aproximadamente de 60 hasta 400 días después de la administración a la concentración efectiva en sangre.

Adicionalmente, como el contenido de la sustancia fisiológicamente activa en la preparación es mayor que el de la preparación convencional, se pueden reducir el volumen y el peso de toda la preparación de liberación sostenida que se requiere por dosis unitaria del ingrediente activo. De este modo, se puede aliviar la molestia física en los pacientes, tales como el dolor en el momento de la administración y la induración después de la administración, que se cree se deben a la administración de una preparación que tiene un gran volumen unitario.

Fig. 1

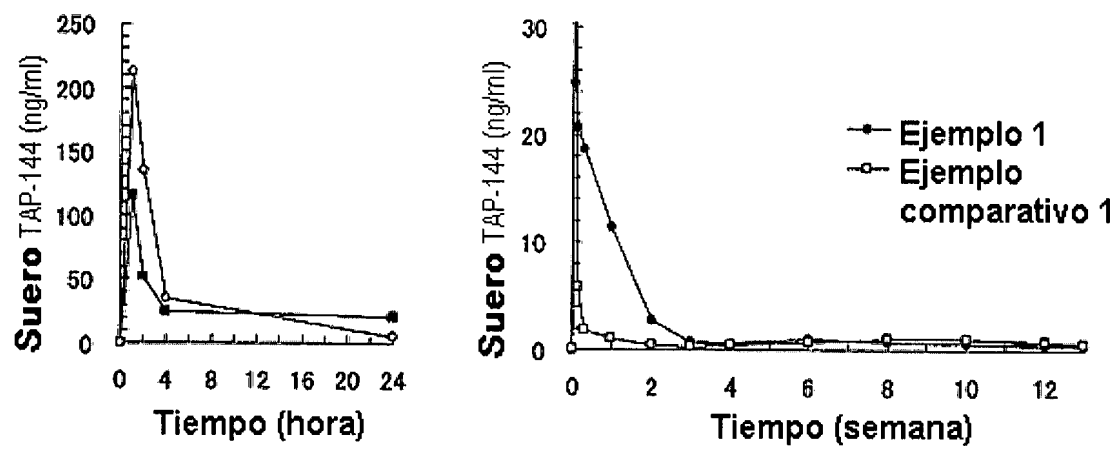


Fig. 2

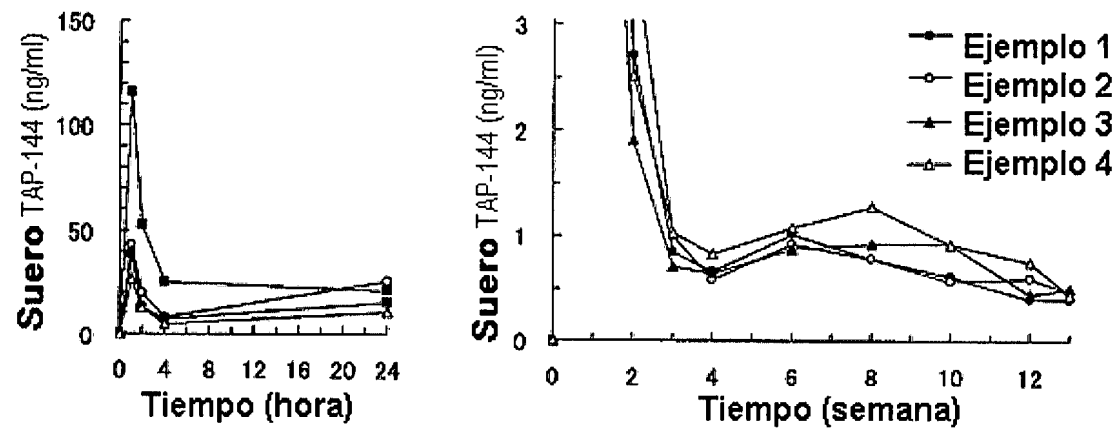


Fig. 3

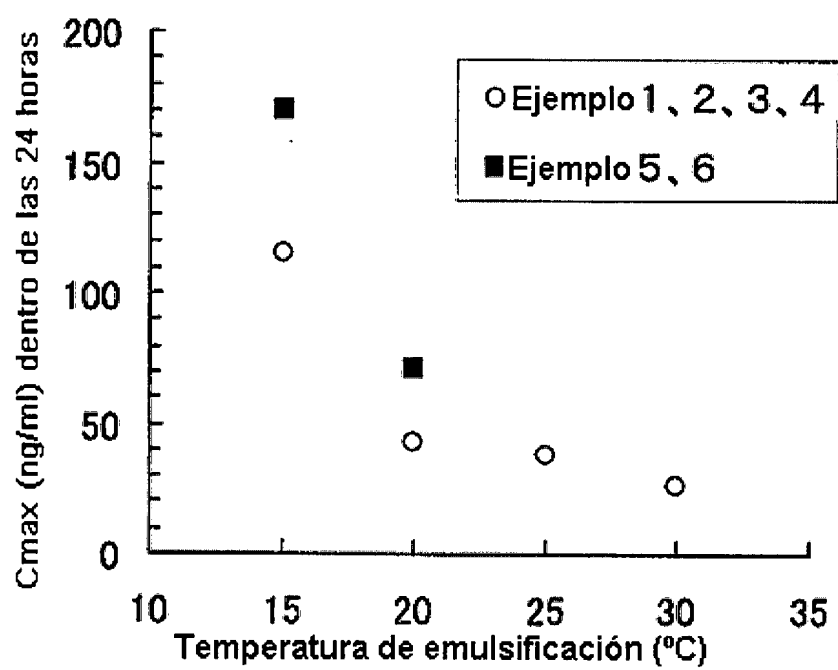


Fig. 4

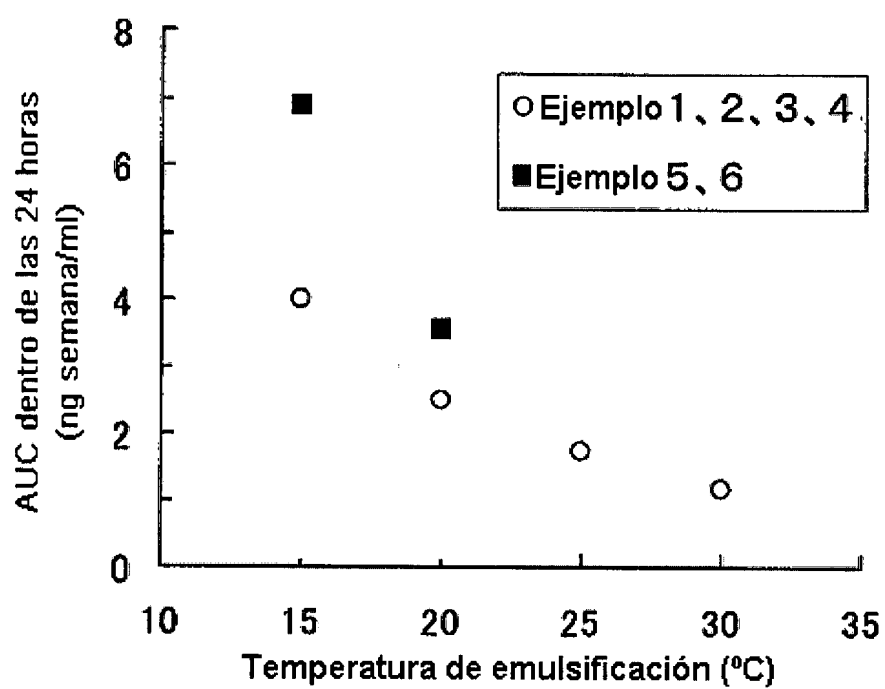


Fig. 5

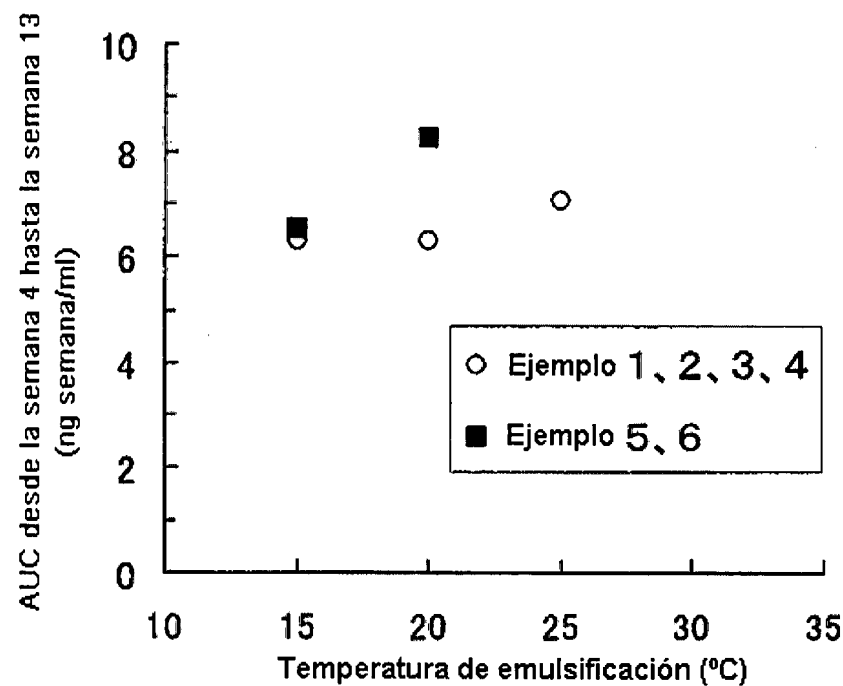


Fig. 6

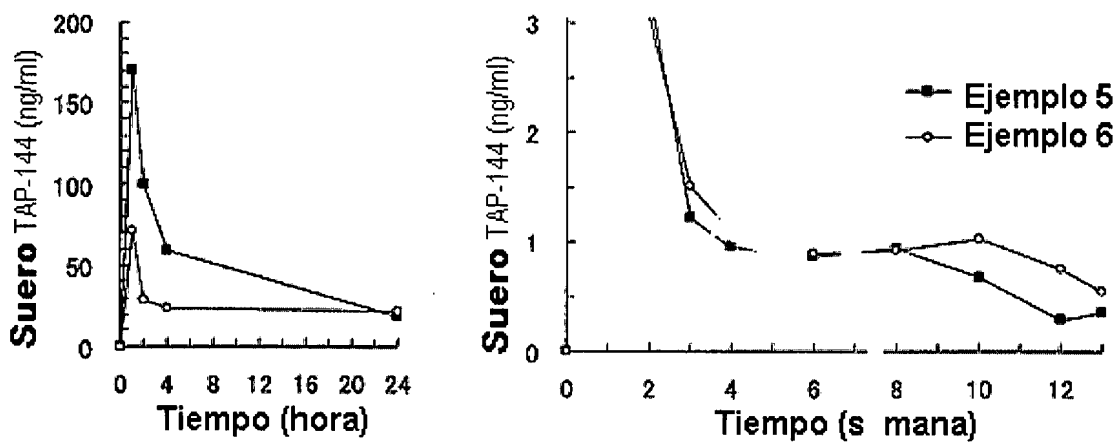


Fig. 7

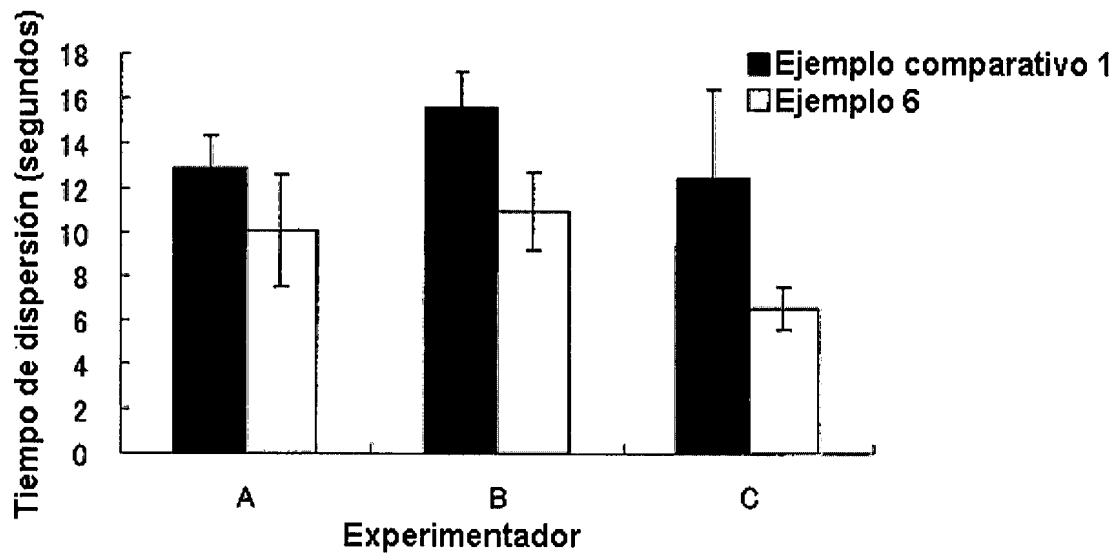


Fig. 8

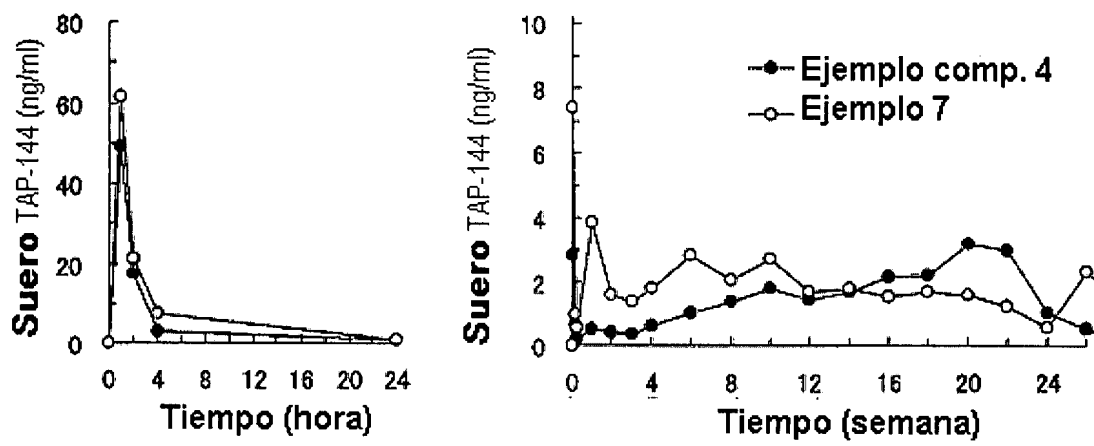
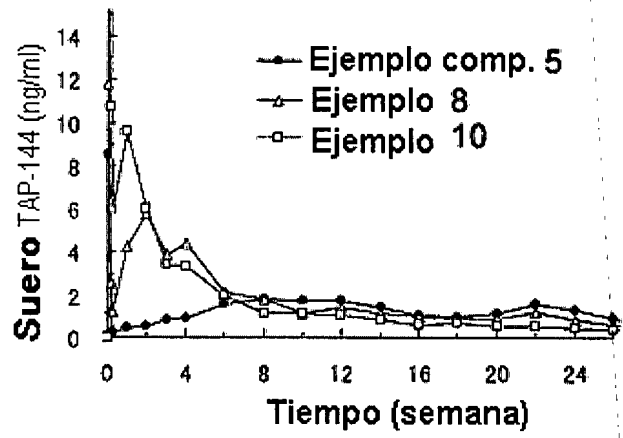
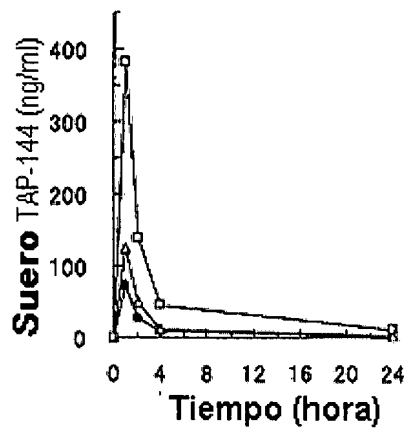


Fig. 9



REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida en donde una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua es dispersado en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales, 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 aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o una sal del mismo.
2. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es uno cualquiera seleccionado entre:
 - (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000 y
 - (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.
3. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde 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.
4. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
5. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, la cual se obtiene disolviendo el polímero de ácido láctico o su sal en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución, la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por el péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua para preparar una segunda solución, la mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven en forma uniforme,

la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un emulsificante para preparar una emulsión aceite/agua, y la remoción del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula generada.

6. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que el solvente mixto, en el cual un tercer solvente miscible en agua se agrega adicionalmente al primer solvente, se usa como un solvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en la preparación de la primera solución.
7. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que la temperatura controlada del paso de emulsificación se ajusta a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C en el paso de eliminar el primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula.
8. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada en que el control de la temperatura del paso de emulsificación se realiza ajustando la temperatura de la emulsión aceite/agua a aproximadamente de 15 a 35 °C.
9. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión aceite/agua son aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C.
10. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que el paso de eliminar el primer solvente y el segundo solvente de la microcápsula se realiza con un método de secado en agua (in-water drying method).
11. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el primer solvente es diclorometano.
12. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el segundo solvente y/o el tercer solvente es un alcohol inferior.
13. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el alcohol inferior es metanol, etanol, o propanol.

14. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que la relación de volumen entre el solvente inmiscible en agua y el solvente miscible en agua en la tercera solución es de 35:65 a 55:45.
15. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que la concentración de polímero en la primera solución es aproximadamente de 33 a 45% en peso.
16. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga para la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso.
17. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada en que el la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
18. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga para la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso.
19. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga para la preparación de la tercera solución es de 20 a 23% en peso.
20. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la composición de liberación sostenida contiene además un ácido graso.
21. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el ácido graso es por lo menos uno seleccionado entre ácido esteárico, ácido benzoico, ácido hidroxinaftoico, y ácido pamoico.
22. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada en que la relación entre el ácido graso y las microcápsulas totales es aproximadamente de 0,01 a aproximadamente 50% en peso.
23. 23 La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada en que la cantidad del ácido graso a ser agregada es de 0,1 a 10

moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o su sal.

24. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por ser fácilmente dispersable en un medio de dispersión.
25. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizada por ser estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio para dispersar.
26. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,9.
27. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, la cual está caracterizada porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,5.
28. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es ácido poliláctico o polilacturo.
29. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es ácido poli-DL-láctico o poli-DL-lacturo.
30. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico.
31. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizada en que la relación de composición ácido láctico/ácido glicólico en el polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 60/40 a 99,9/0,1.
32. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un

peso molecular de 5.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 5,0% en peso o menos.

33. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 1,5% en peso o menos.
34. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos, cuyo contenido es aproximadamente de 0,1% en peso o menos.
35. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde e el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 12.000 a 19.000.
36. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (i) aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 13.000 a 18.000.
37. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es (ii) aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.500 a 26.500.
38. Un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa del 15 al 35% en peso con respecto a las microcápsulas totales, que comprende los pasos de:
 - (i) la disolución de un polímero de ácido láctico o una de sus sales en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución,

- (ii) la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua, para preparar una segunda solución,
 - (iii) la mezcla de la primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven uniformemente,
 - (iv) la dispersión de la tercera solución resultante en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión aceite/agua, y
 - (v) eliminación del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua (in-water drying method) a una temperatura controlada aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C₂H₅ o una sal del mismo.
39. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.600 a aproximadamente 20.000.
40. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 19.000 a aproximadamente 27.000.
41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado en que el solvente mixto en el cual se agrega un tercer solvente miscible en agua adicionalmente al primer solvente, se usa como un solvente para disolver el polímero de ácido láctico o su sal en el paso (i).
42. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado en que las temperaturas respectivas de la tercera solución y la cuarta solución en la preparación de la emulsión aceite/agua se ajustan a aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C.
43. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza o en que se agrega un ácido graso o una de sus sales adicionalmente a la primera solución y/o a la segunda solución o a la tercera solución.

44. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza en que un ácido graso o una de sus sales se disuelve en la segunda solución.
45. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 17 a 50% en peso.
46. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 38, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
47. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 46, el cual se caracteriza en que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 19 a 38% en peso.
48. El procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 46, el cual se caracteriza en que la cantidad a de la sustancia fisiológicamente activa que se carga en la preparación de la tercera solución es de 20 a 23% en peso.
49. Una composición farmacéutica comprende la composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1.

137
ee 47

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 3 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

FE REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

138 278

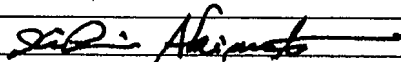
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos;

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by



Firma

Hiroshi Akimoto Ph. D.

Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer



139

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

9. Seal/stamp:

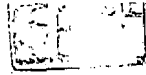


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

100
140



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣



REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

102

142



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



143

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A 00000140



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

Osaka Chamber of Commerce & Industry
1-1-1, Honcho, Nishi-ku, Osaka 550, Japan
Tel. 06-6561-1111, Fax 06-6561-1112

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -14 A 2:33

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2005 FEB -14

085749

070400

QUE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japon, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares)

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

Derechos: US\$23.00

144

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor
Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y
registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un
documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los
Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ
CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832,
domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue
firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma
auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro
de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual
de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

146

105
106

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

9. Sello/estampilla

10. Firma: MINISTERIO DE JUSTICIA



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

06 FEB - 8 12 2:39

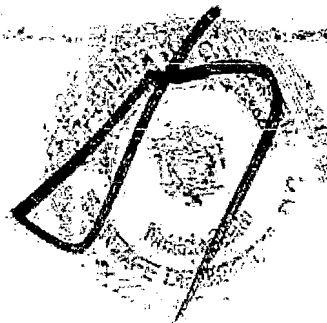
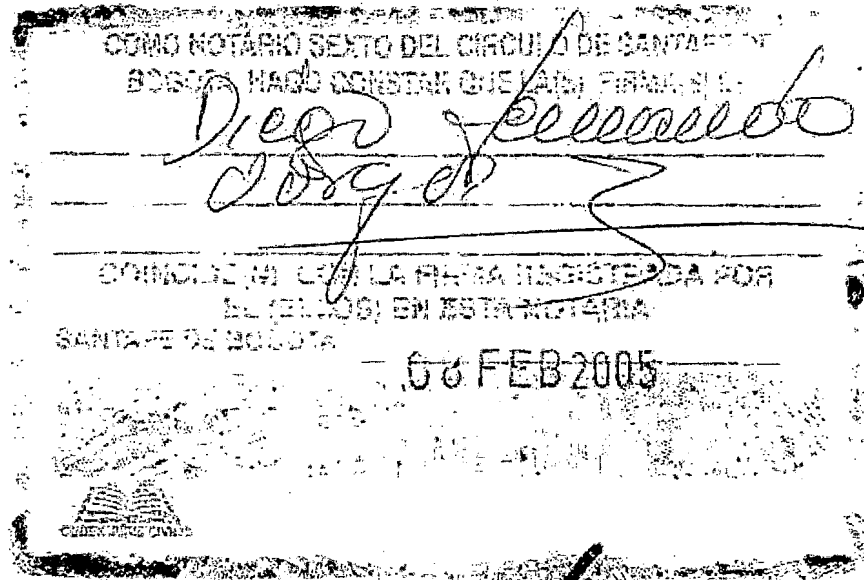
UCS

OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313390

Diego Vargas
OFICINA AGRADECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



147
107

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

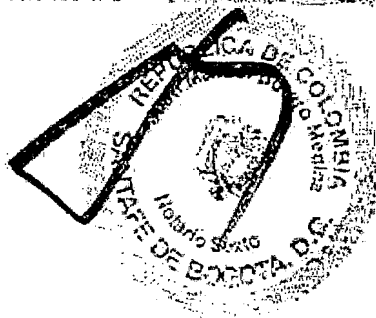
Diego C. Rojas
COPIA QUE SE APODELA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

WCS
Jefe de LEGALIZACIONES
TINOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Diego C. Rojas
08 FEB 2005
CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL JELLOCO EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, *08 FEB 2005*



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

148 100

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

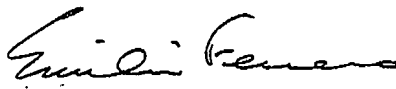
Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

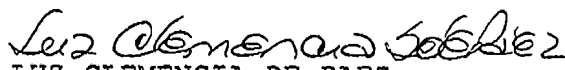


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 05 NOV 2009
Ante mí AMPARO QUIJERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Comparado(eron) *Emilio Barrera*
Williamson Luz Clemencia
Sanchez de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438010 TP 31929
3515634 TP 23668

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Barrera
Luz Clemencia Sanchez de Paez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 001716

Bogotá D.C., Enero 09 de 2013 - 07:44:45

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495389591	08/01/2013	21.834.000,00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES		
		2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558--00010-0000

Fecha: 2013-01-23 16:41:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 190

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-26 10:12:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

0010 14656- 841- 101-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 9 de 2013 - 07:44:53

, Enero 23 do 2013 - 07:34:05