



(12) PATENT

(11) 347209

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20092662	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.12.17 PCT/JP2007/074617
(22)	Inng.dag	2009.07.13	(85)	Videreføringsdag	2009.07.13
(24)	Løpedag	2007.12.17	(30)	Prioritet	2006.12.18, US, 60/875,364 2007.05.11, US, 60/917,401
(41)	Alm.tilgj	2009.09.07			
(45)	Meddelt	2023.07.03			
(73)	Innehaver	Takeda Pharmaceutical Co Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, OSAKA-SHI, OSAKA, Japan Tomomichi Futo, c/o Takeda Pharmaceutical Co Ltd, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, 532-8686 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan Kazuhiro Saito, c/o Takeda Pharmaceutical Co Ltd, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, 532-8686 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan Tetsuo Hoshino, c/o Takeda Pharmaceutical Co Ltd, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, 532-8686 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan Masuhisa Hori, c/o Takeda Pharmaceutical Co Ltd, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, 532-8686 OSAKA-SHI, OSAKA, Japan			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Sammensetning med forlenget frigjøring og fremgangsmåte for å produsere det samme			
(56)	Anførte publikasjoner				
(57)	Sammendrag				

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring hvor et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid hovedsakelig er uniformt dispergert i en mikrokapsel bestående av en melkesyrepolymer eller et salt derav, og den fysiologisk aktive substansen er inneholdt i en mengde på 15 til 35 vekt % i forhold til de totale mikrokapslene og vektgjennomsnittlig molekulær vekt av melkesyrepolymeren er omkring 1 000 til omkring 27 000, som er karakterisert ved å ha et høyt innhold av den fysiologisk aktive substansen, og undertrykkelse av den initiale overdrevne frigjøringen innenfor én dag etter administrasjonen og en stabil opprettholdt medikamentfrigjøring over en lang tidsperiode, og fremgangsmåte for å produsere det samme.

Teknisk fagområde

Den foreliggende oppfinnelsen er relatert til et preparat med opprettholdt frigjøring av en LH-RH agonist, en fremgangsmåte for å produsere det samme og en anvendelse som et medikament og lignende.

5

Kjent teknikk

Som en konvensjonell teknikk angir for eksempel japansk patent nr. 3116311 et mikrosfærisk preparat med opprettholdt frigjøring bestående av et vannløselig medikament slik som et fysiologisk aktivt peptid og en polymelkesyre, og som en fremgangsmåte for å produsere det samme, er det beskrevet en fremgangsmåte som omfatter å løse opp et vannløselig medikament slik som et fysiologisk aktivt peptid og en biodegraderbar polymer i et blandet løsemiddel av et vann-ublandbart løsningsmiddel slik som diklor-
10 metan og et vannblandbart løsningsmiddel slik som etanol, og tilsette løsningen til vann og så videre for å produsere en O/W-emulsjon, etterfulgt ved utstøting for en i-vann-tørkemetode for å fremstille en mikrokapsel med opprettholdt frigjøring. I tillegg angir
15 japansk patent nr. 3512408 mikrosfæriske mikropartikler omfattende et vannløselig fysiologisk aktivt peptid og en polymelkesyre eller en kopolymer av melkesyre og glykolsyre, hvor frigjøringsdynamikken av medikamentet er kontrollert, og som en fremgangsmåte for fremstilling av mikropartikkelen er det beskrevet en fremgangsmåte
20 som omfatter å løse en polymer i et flyktig og vann-ublandbart løsningsmiddel, blanding av en løsning separat fremstilt ved oppløsning av et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid i et vann-blandbart løsningsmiddel med den polymere løsningen ovenfor, og emulgering av den resulterende løsningen i en vannholdig fase inneholdende en emulgator, etterfulgt ved fjerning av løsningsmidlet fra den oppnådde O/W-emulsjonen
25 for å fremstille de mikrosfæriske mikropartiklene. Imidlertid er medikamentinnholdet i hvert av preparatene med opprettholdt frigjøring omkring 10 % eller over 0,1 til 5 % og et preparat med opprettholdt frigjøring i stand til å opprettholde frigjøring av medikamentet over omkring to måneder er ikke beskrevet.

30 Videre angir Pharmaceutical Research, Vol. 19, nr. 4 (april, 2002) et mikrosfærisk preparat med opprettholdt frigjøring bestående av leuprolidacetat og polymelkesyre og som en fremgangsmåte for fremstilling av preparatet er det beskrevet en fremgangsmåte som omfatter blanding av en metanolløsning av leuprolid og en diklormetanoppløsning av polymelkesyre, og å dispergere løsningen i en vannholdig løsning av polyvinyl-
35 alkohol, etterfulgt ved fjerning av det organiske løsningsmidlet for å fremstille det mikrosfæriske preparatet med opprettholdt frigjøring. Preparatet har en egenskap av å frigjøre medikamentet over en periode på 180 til 240 dager. Imidlertid er medikament-

frigjøringen liten i mengde ved den første eller andre måneden fra den tidlige perioden av administrasjon etter initial påfylling, og preparatet viser en typisk trifasisk medikamentfrigjøring.

- 5 EP 1 048 301 A1 vedrører en sammensetning for forlenget frigjøring som inneholder et hydroksynaftosyresalt av en biologisk aktiv substans og en biologisk nedbrytbar polymer, en fremgangsmåte for fremstilling derav, og en farmasøytisk sammensetning som inneholder nevnte sammensetning for forlenget frigjøring.

10 **Redegjørelse av oppfinnelsen**

Den foreliggende oppfinnelsen er ment å tilveiebringe en ny sammensetning inneholdende en LH-RH agonist i høyt innhold og i stand til å oppnå en stabil frigjøringsrate over en lang tidsperiode ved å undertrykke den initialt overdrevne frigjøringen innenfor én dag etter administrasjonen og oppnå en stabil medikamentfrigjøring i startdelen over
15 én dag til omkring én måned etter administrasjonen og en fremgangsmåte for å produsere det samme.

Den foreliggende oppfinnelsen er også ment til å tilveiebringe et preparat med opprettholdt frigjøring som stabiliserer blodmedikamentkonsentrasjon for en lang periode ved
20 den ovenfor beskrevne stabile medikamentfrigjøringen over en lang tidsperiode.

Videre er den foreliggende oppfinnelsen ment til å tilveiebringe et preparat med opprettholdt frigjøring hvor volumet eller vekten av hele preparatet med opprettholdt frigjøring, nødvendig per enhetsdose av den aktive ingrediensen er redusert ved å øke et
25 innhold av en fysiologisk aktiv substans i fremstillingen til en forhøyet mengde, det betyr å øke innholdet av den fysiologisk aktive substansen per enhet volum av preparatet av opprettholdt frigjøring.

Videre er den foreliggende oppfinnelsen ment til å tilveiebringe et preparat med
30 opprettholdt frigjøring hvor en fysisk byrde for pasienter antatt til å være forårsaket ved å administrere et preparat som har et stort enhetsvolum slik som smerte ved et tidspunkt for administrasjon og forstokkethet etter administrasjonen er redusert ved preparatet som har et forhøyet medikamentinnhold nevnt ovenfor.

35 I tillegg kan den foreliggende oppfinnelsen oppnå ved det samme tidspunktet som de stridende objektene, en reduksjon av en fysisk byrde ved tidspunktet av administrasjon og en reduksjon av bevegelig byrde ved å redusere administrasjonshyppighet med det

ovenfor beskrevne preparatet hvor både en stabilt opprettholdt frigjøring over en lang tidsperiode og en forhøyning av medikamentinnhold er oppnådd ved det samme tidspunktet.

- 5 De foreliggende oppfinnerne har intensivt undersøkt de ovenfor nevnte omstendighetene, og har som et resultat funnet at preparatet med opprettholdt frigjøring bestående av en spesifikk kombinasjon eller en spesifikk sammensetning og oppnådd ved en spesifikk fremgangsmåte for fremstilling holder den initialt overdrevne frigjøringen innenfor én dag etter administrasjonen ved ekstremt lavt nivå og viser ideelle
- 10 medikamentfrigjøringskarakteristiske trekk i startdelen fra én dag til omkring én måned etter administrasjon til en pasient og ved å benytte det foreliggende preparatet med opprettholdt frigjøring kan en ekstremt stabil blodmedikamentnivåtransisjon bli oppnådd over en lengre tidsperiode på grunn av inhiberingen av den initialt overdrevne frigjøringen innenfor én dag etter administrasjonen og stabil frigjøringsrate over lang tid
- 15 ved ideell frigjøringsdynamikk i startdelen i tillegg til å uventet være i stand til å inkorporere en fysiologisk aktiv substans ved et høyt innhold.

Som et resultat av en videre studie basert på denne kunnskapen har oppfinnerne fullført den foreliggende oppfinnelsen.

20

Det betyr at den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer:

- (1) Sammensetning med opprettholdt frigjøring, kjennetegnet ved at en fysiologisk aktiv substans bestående av et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid vesentlig er uniformt
- 25 dispergert i en mikrokapsel bestående av en melkesyrepolymer eller et salt derav, hvor den fysiologisk aktive substansen er inneholdt i en mengde på 15 til 35 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene, vekt-gjennomsnittlig molekylær vekt av melkesyrepolymeren er 19 000 til 27 000 (g/mol), hvor det fysiologisk aktive peptidet er en LH-RH agonist representert ved en generell
- 30 formel [II]:



- hvor Y representerer DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal eller DHis (ImBzl) og Z
- 35 representerer NH-C₂H₅ eller Gly-NH₂, eller et salt derav,

hvor sammensetningen med opprettholdt frigjøring videre inneholder stearinsyre, eller et salt derav, i et forhold på 0,5 til 1,5 mol i forhold til 1 mol av det fysiologisk aktive peptidet, og hvor melkesyrepolymeren er en polymer bestående av kun melkesyre.

- 5 (2) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori den fysiologisk aktive substansen er et peptid av formel:



- 10 eller et acetat derav.

(3) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori et innhold av den inneholdte, fysiologisk aktive substansen er 17 til 26 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene.

15

(4) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori den er oppnådd ved

- (i) å løse opp melkesyrepolymeren eller saltet derav i et flyktig, vannublandbart første løsningsmiddel for å fremstille en første løsning,
- 20 (ii) løse opp den fysiologisk aktive substansen bestående av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet i et vannblandbart, andre løsningsmiddel for å fremstille en andre løsning,
- (iii) blande den resulterende første løsningen og den resulterende andre løsningen for å fremstille en tredje løsning hvor melkesyrepolymeren eller saltet derav og den
- 25 fysiologisk aktive substansen er uniformt oppløst,
- (iv) tilsette stearinsyre til den første løsningen og/eller den andre løsningen i et forhold på 0,5 til 1,5 mol i forhold til 1 mol av det fysiologisk aktive peptidet,
- (v) dispergere den resulterende tredje løsningen i en fjerde løsning bestående av en vannholdig løsning av en emulgator for å fremstille en O/W-emulsjon ved en kontrollert
- 30 temperatur på 15 til 35 °C, og
- (vi) fjerne det første løsningsmidlet og det andre løsningsmidlet fra den genererte mikrokapselen ved en fremgangsmåte for i-vann-tørking ved en kontrollert temperatur på 15 til 35 °C.

- 35 (5) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori et blandet løsningsmiddel hvor et vannblandbart tredje løsningsmiddel videre er tilsatt til det første

løsningsmidlet er anvendt som et løsningsmiddel for å løse opp melkesyrepolymeren eller saltet derav i fremstillingen av den første løsningen.

5 (6) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori det første løsningsmidlet er diklormetan.

(7) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori det andre løsningsmidlet og/eller det tredje løsningsmidlet er en lavere alkohol.

10 (8) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (7) over, hvori den lavere alkoholen er metanol, etanol eller propanol.

(9) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori et volumforhold av det vann-ublandbare løsningsmidlet og det vannblandbare
15 løsningsmidlet i den tredje løsningen er 35:65 til 55:45.

(10) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori en polymerkonsentrasjon i den første løsningen er omkring 33 til 45 vekt%.

20 (11) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 17 til 50 vekt%.

(12) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (4) over, hvori et
25 innhold av den inneholdte, fysiologisk aktive substansen er 17 til 26 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene.

(13) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (12) over, hvori en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje
30 løsningen er 19 til 38 vekt%.

(14) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (12) over, hvori en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje
løsningen er 20 til 23 vekt%.

35

(15) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori et forhold av stearinsyren i forhold til de totale mikrokapslene er 0,01 til 50 vekt%.

- (16) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori et forhold av den vekt-gjennomsnittlige, molekulære vekten i forhold til den antall-gjennomsnittlige, molekulære vekten er mer enn 1,5.
- 5 (17) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori melkesyrepolymeren er polymelkesyre eller polylaktid.
- (18) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori
10 melkesyrepolymeren er poly-DL-melkesyre eller poly-DL-laktid.
- (19) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori sammensetningen inneholder 1,5 vekt% eller mindre av en melkesyrepolymer som har en molekylær vekt på 5 000 (g/mol) eller mindre.
- 15 (20) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1), hvori sammensetningen inneholder 1,5 vekt% eller mindre av en melkesyrepolymer som har en molekylær vekt på 3 000 (g/mol) eller mindre.
- 20 (21) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1), hvori sammensetningen inneholder 0,1 vekt% eller mindre av en melkesyrepolymer som har en molekylær vekt på 1 000 (g/mol) eller mindre.
- (22) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over, hvori den
25 vekt-gjennomsnittlige, molekulære vekten av melkesyrepolymeren er 19 500 til 26 500 (g/mol).
- (23) Fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning med opprettholdt frigjøring av en mikrokapsel inneholdende en fysiologisk aktiv substans ved 15 til 35 vekt% i
30 forhold til de totale mikrokapslene, kjennetegnet ved at den omfatter trinnene:
- (i) løse opp en melkesyrepolymer eller et salt derav i et flyktig, vannublandbart første løsningsmiddel for å fremstille en første løsning, hvor melkesyrepolymeren er en polymer bestående av kun melkesyre,

- (ii) løse opp den fysiologisk aktive substansen bestående av et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid i et vannblandbart andre løsningsmiddel for å fremstille en andre løsning,
- 5 (iii) blande den resulterende første løsningen og den resulterende andre løsningen for å fremstille en tredje løsning hvor melkesyrepolymeren eller saltet derav og den fysiologisk aktive substansen er uniformt løst opp,
- 10 (iv) tilsette stearinsyre til den første løsningen og/eller den andre løsningen eller den tredje løsningen i et forhold på 0,5 til 1,5 mol i forhold til 1 mol av det fysiologisk aktive peptidet,
- 15 (v) dispergere den resulterende tredje løsningen i en fjerde løsning bestående av en vannholdig løsning av et overflateaktivt middel for å fremstille en O/W-emulsjon ved en kontrollert temperatur på 15 til 35 °C, og
- 20 (vi) fjerne det første løsningsmidlet og det andre løsningsmidlet fra mikrokapselen ved en fremgangsmåte for i-vann-tørking ved en kontrollert temperatur på 5 til 35 °C, hvor det fysiologisk aktive peptidet er en LH-RH agonist representert ved en generell formel [II]:

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

25 hvor Y representerer DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal eller DHis (ImBzl) og Z representerer NH-C₂H₅ eller Gly-NH₂, eller et salt derav, og den vekt-gjennomsnittlige, molekulære vekten av melkesyrepolymeren er 19 000 til 27 000 (g/mol).

30

(24) Fremgangsmåten i henhold til (23) over, hvori stearinsyren er løst opp i den andre løsningen.

35 (25) Fremgangsmåten i henhold til (23) over, hvori en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 17 til 50 vekt%.

(26) Fremgangsmåten i henhold til (23) over, hvori et innhold av den inneholdte fysiologisk aktive substansen er 17 til 26 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene.

(27) Fremgangsmåten i henhold til (26) over, hvori en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 19 til 38 vekt%.

(28) Farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) overs.

(29) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over for anvendelse i profylakse eller terapeutisk behandling av prostatacancer, prostatisk hyperplasi, endometriose, livmorfibroid, livmorfibrom, tidlig pubertet, dysmenoré eller brystcancer.

(30) Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over for anvendelse i profylakse av pre-menopause-brystcancer postoperativ tilbakekomst.

(31) Anvendelse av sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over for fremstillingen av et profylaktisk eller terapeutisk middel for prostatacancer, prostatisk hyperplasi, endometriose, livmorfibroid, livmorfibrom, tidlig pubertet, dysmenoré eller brystcancer.

(32) Anvendelse av sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til (1) over for fremstillingen av et profylaktisk middel for premenopause brystcancer-postoperativ tilbakekomst.

Fig. 1 er en graf som viser hver overgang av blodmedikamentnivå når mikrokapsel-pulveret fremstilt i eksempel 1 og komparativt eksempel 1 henholdsvis er subkutant administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale akse viser tid og den numeriske verdien av lengdeaksen viser en blodkonsentrasjon.

Fig. 2 er en graf som viser hver overgang av blodmedikamentnivå når mikrokapsel-pulveret fremstilt i eksempler 1, 2, 3 og 4 henholdsvis er subkutant administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale akse viser tid og den numeriske verdien av lengdeaksen viser en blodkonsentrasjon.

Fig. 3 er en graf som viser C_{max} kalkulert fra hver blodmedikamentnivåovergang når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 1, eksempel 2, eksempel 3, eksempel 4,

eksempel 5 og eksempel 6 henholdsvis er subkutan administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale aksens viser temperaturen ved en emulgering og den numeriske verdien av lengdeaksen viser C_{max} .

5 Fig. 4 er en graf som viser arealet under blodkonsentrasjons-tidskurven (AUC) i 24 timer etter administrasjonen kalkulert fra hver blodmedikamentnivåovergang når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempler 1, 2, 3, 4, 5 og 6 henholdsvis er subkutan administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale aksens viser temperaturen ved en emulgering og den numeriske verdien av lengdeaksen viser AUC.

10

Fig. 5 er en graf som viser AUC for en periode fra 4. uke til 13. uke etter administrasjonen kalkulert fra hver blodmedikamentnivåovergang når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempler 1, 2, 3, 4, 5 og 6 henholdsvis er subkutan administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale aksens viser temperaturen med en emulgering
15 og den numeriske verdien av lengdeaksen viser AUC.

Fig. 6 er en graf som viser hver blodmedikamentnivåovergang når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 5 og eksempel 6 henholdsvis er subkutan administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale aksens viser tid og den numeriske verdien av
20 lengdeaksen viser en blodkonsentrasjon.

Fig. 7 er en graf som viser hver dispergeringstid når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 6 og komparativt eksempel 1 henholdsvis er suspendert i et dispergeringsmedium. Den horisontale aksens viser eksperimenter (totalt 3) og den numeriske verdien
25 av lengdeaksen viser tid for dispergering.

Fig. 8 er en graf som viser hver blodmedikamentnivåovergang når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 7 og komparativt eksempel 4 henholdsvis er subkutan administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale aksens viser tid og den numeriske
30 verdien av lengdeaksen viser blodkonsentrasjonen.

Fig. 9 er en graf som viser hver blodmedikamentnivåovergang når mikrokapselpulveret fremstilt i eksempler 8 og 10 og komparativt eksempel 5 henholdsvis er subkutan administrert til en rotte. Den numeriske verdien av den horisontale aksens viser tid og
35 den numeriske verdien av lengdeaksen viser blodkonsentrasjonen.

Beste måte for å utføre oppfinnelsen

Det fysiologisk aktive peptidet er et fysiologisk aktivt luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LH-RH).

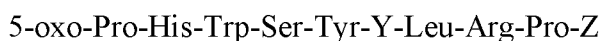
- 5 Den fysiologisk aktive substansen som skal bli benyttet i den foreliggende oppfinnelsen, kan være som den er, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Eksempler på et slikt salt inkluderer, i tilfellet hvor den fysiologisk aktive substansen har en basisk gruppe, slik som en aminogruppe, et salt med en uorganisk syre (også referert til som en uorganisk fri syre) (for eksempel karbonsyre, bikarbonsyre, saltsyre, 10 svovelsyre, salpetersyre, borsyre og så videre), en organisk syre (også referert til som en organisk fri syre) (for eksempel ravsyre, eddiksyre, propionsyre, trifluoreddiksyre og så videre) eller lignende.

- 15 Eksempler på saltet inkluderer, i tilfellet hvor den fysiologisk aktive substansen har en sur gruppe slik som en karboksylgruppe, et salt med en uorganisk base (også referert til som en uorganisk fri base) (for eksempel alkalimetall, slik som natrium og kalium, jordalkalimetall slik som kalsium og magnesium, og så videre), en organisk base (også referert til som en organisk fri base) (for eksempel organiske aminer slik som trietylamin, 20 basiske aminosyrer slik som arginin, og så videre) eller lignende. Videre kan det fysiologisk aktive peptidet danne en metallkompleksforbindelse (for eksempel et kobberkompleks, et sinkkompleks og så videre).

Det fysiologisk aktive peptidet er foretrukket et LH-RH-derivat som er nyttig for en 25 hormonavhengig sykdom, spesielt kjønnsormonavhengig sykdom slik som kjønnsormonavhengig cancer (for eksempel prostatacancer, livmorscancer, brystcancer, hypofysetumor og så videre), godartet, prostatisk hypertrofi, endometriose, livmorsfibroid, tidlig pubertet, dysmenoré, amenoré, premenstruelt syndrom, multilokulært ovariesyndrom og lignende og prevensjon (eller ufruktbarhet i tilfellet av 30 å benytte en tilbakevendende effekt etter tilbaketrekking av medikament) og premenopause-brystcancerpostoperativ tilbakekomst og et salt derav. Videre inkluderer eksemplet et LH-RH-derivat som er effektivt for en godartet eller ondartet tumor som er uavhengig av kjønnsormon, men mottakelig for LH-RH, eller saltet derav.

- 35 LH-RH-agonisten er et fysiologisk aktivt peptid representert ved en generell formel [II]:



hvor Y representerer et residu valgt fra DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal og DHis(ImBzl) og Z representerer NH-C₂H₅ eller Gly-NH₂, eller et salt derav. Spesielt er et peptid hvor Y er DLeu og Z er NH-C₂H₅ (det betyr peptid A representert ved 5-oxo-
 5 Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅: leuprorelin) eller et salt derav (for eksempel acetat) passende.

De peptidene kan bli fremstilt med en fremgangsmåte beskrevet i de foregående referansene eller publikasjonene eller analoge fremgangsmåtene derav.

10

Forkortelsene benyttet her representerer det følgende:

Forkortelse:	Navn
N(4H ₂ -furoyl)Gly:	N-tetrahydrofuroylglysinresidu
15 NAc:	N-acetylgruppe
D2Nal:	D-3-(2-naftyl)alaninresidu
D4ClPhe:	D-3-(4-klor)fenylalaninresidu
D3Pal:	D-3-(3-pyridyl)alaninresidu
NMeTyr:	N-metyltyrosinresidu
20 Aph(Atz):	N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]fenylalaninresidu
NMeAph(Atz):	N-metyl-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]fenylalaninresidu
DLys(Nic):	D-(e-N-nikotinoyl)lysinresidu
Dcit:	D-citrullinresidu
DLys(AzaglyNic):	D-(azaglycylnikotinoyl)lysinresidu
25 DLys(AzaglyFur):	D-(azaglycylfuranyl)lysinresidu
DhArg(Et ₂):	D-(N,N'-dietyl)homoargininresidu
DAph(Atz):	D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolyl)]fenylalaninresidu
DhCi:	D-homocitrullinresidu
Lys(Nisp):	(e-N-isopropyl)lysinresidu
30 hArg(Et ₂):	(N,N'-dietyl)homoargininresidu

En aminosyre, når angitt som en forkortelse, er ellers basert på en forkortelse med IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (European Journal of Biochemistry, Vol. 138, side 9 til 37, 1984) eller en alminnelig forkortelse i fagfeltet og
 35 når en aminosyre kan ha optiske isomerer, med mindre enn på annen måte spesifisert, representerer den en L-form.

Melkesyrepolymeren som skal bli benyttet i den foreliggende oppfinnelsen (heretter noen ganger forkortet som melkesyrepolymer av den foreliggende oppfinnelsen) er en polymer bestående bare av melkesyre. I preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen, er poly-DL-melkesyre foretrukket.

5

Videre er den vekt-gjennomsnittlige molekylære vekten av melkesyrepolymeren benyttet i preparatet ved opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen 19 000 til 27 000. I preparatet med opprettholdt frigjøring hvor frigjøringen av den fysiologisk aktive substansen in vivo fra preparatet kan opprettholde en effektiv medikamentkonsentrasjon i blod for en periode fra omkring 120 dager til 400 dager, er 19 000 til 7 000 anvendt, omkring 19 500 til omkring 26 500 er mer foretrukket og omkring 20 000 til omkring 26 000 er videre mer foretrukket.

Når den vekt-gjennomsnittlige, molekylære vekten av melkesyrepolymeren er 19 000 til 27 000, er det foretrukket at et forhold av den vekt-gjennomsnittlige, molekylære vekten i forhold til den antall-gjennomsnittlige, molekylære vekten er mer enn 1,5. En vekt-gjennomsnittlig, molekylær vekt og en antallgjennomsnittlig molekylær vekt kan her bli målt ved en gelpermeringskromatografi (GPC).

Melkesyrepolymeren som skal bli benyttet i preparatet med opprettholdt frigjøring hvor frigjøringen av den fysiologisk aktive substansen in vivo fra preparatet kan opprettholde en effektiv medikamentkonsentrasjon i blod for en periode fra omkring 120 dager til 400 dager, er i tillegg en polymer hvor vanligvis et innhold av en polymer som har en molekylær vekt på 5 000 eller mindre, er omkring 5 vekt% eller mindre, fortrinnsvis er et innhold av en polymer som har en molekylær vekt på 5 000 eller mindre omkring 5 vekt% eller mindre og et innhold av en polymer som har en molekylær vekt på 3 000 eller mindre, er omkring 1,5 vekt% eller mindre, videre foretrukket er et innhold av en polymer som har en molekylær vekt på 5 000 eller mindre, omkring 5 vekt% eller mindre, et innhold av en polymer som har en molekylær vekt på 3 000 eller mindre, er omkring 1,5 vekt% eller mindre og et innhold av en polymer som har en molekylær vekt på 1 000 eller mindre, er omkring 0,1 vekt% eller mindre.

35

Melkesyrepolymeren kan være kommersielt tilgjengelig eller dem polymerisert ved en kjent fremgangsmåte.

Den kjente fremgangsmåten for polymerisering inkluderer for eksempel en fremgangsmåte for å polykondensere melkesyre, en fremgangsmåte ved ring-

åpningspolymerisering av laktid ved å benytte en katalysator slik som Lewis-syre slik som dietylsink, trietylaluminium og tinnoktylat, eller metallsalt (for eksempel internasjonal publikasjon WO 00/35990 og lignende), i tillegg til en fremgangsmåte ved ringåpningspolymerisering hvor en katalysator er tilsatt til laktid under oppvarming (for
5 eksempel J. Med. Chem, 16, 897 (1973)).

Eksempler på polymeriseringsformen inkluderer en bulkpolymerisering hvor laktid og lignende er smeltet for å bli utsatt for en kopolymerisering, en løsningspolymerisering hvor laktid og lignende er løst opp i et hensiktsmessig løsningsmiddel som skal bli
10 utsatt for en polymerisering. Blant dem er det foretrukket i industriell produksjon at en polymer oppnådd ved en løsningspolymerisering er benyttet som et råmateriale for en melkesyrepolymer av den foreliggende oppfinnelsen.

Eksempler på løsningsmidlet for å løse opp laktid i løsningspolymeriseringen,
15 inkluderer aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylen og dekalin, dimetylformamid og lignende.

For hydrolysering av melkesyrepolymeren som har høy molekylær vekt oppnådd som beskrevet ovenfor, er en hydrolysefremgangsmåte i og for seg kjent benyttet, for
20 eksempel kan melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt bli løst opp i et hensiktsmessig løsningsmiddel og så reagert ved å tilsette vann og om nødvendig en syre.

Eksempler på løsningsmidlet for å løse opp melkesyrepolymeren som har en høy
25 molekylær vekt inkluderer et løsningsmiddel som kan løse opp melkesyrepolymeren med en mengde på 10 ganger vekt eller mindre av polymeren og inkluderer spesifikt halogenerte hydrokarboner, slik som kloroform og diklormetan, aromatiske hydrokarboner slik som toluen, o-xylen, m-xylen og p-xylen og sykliske etere slik som tetrahydrofuran, aceton, N,N-dimetylformamid og lignende. I polymeriseringen av en
30 melkesyrepolymer som har en høy molekylær vekt, når et løsningsmiddel tilgjengelig for hydrolyse av en melkesyrepolymer som har en høy molekylær vekt er benyttet, kan i tillegg operasjoner av polymeriseringen og hydrolysen bli utført kontinuerlig uten isolering av den polymeriserte melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt.

35 Mengden av løsningsmidlet som skal bli benyttet for å løse opp melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt, er generelt 0,1 til 100 ganger, fortrinnsvis 1 til 10 ganger i forhold til melkesyrepolymeren som et oppløst middel.

Den additive mengden av vann er generelt 0,001 til 1 ganger vekt, fortrinnsvis 0,01 til 0,1 ganger vekt i forhold til melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt.

- 5 Syren som skal bli tilsatt om nødvendig inkluderer en uorganisk syre slik som saltsyre, svovelsyre og salpetersyre og en organisk syre slik som melkesyre, eddiksyre, trifluor-eddiksyre og fortrinnsvis en melkesyre.

- Den additive mengden av syren er generelt 0 til 10 ganger vekt og fortrinnsvis 0,1 til 1
10 ganger vekt i forhold til melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt.

Temperaturen av hydrolysereaksjonen er generelt 0 til 150 °C, fortrinnsvis 20 til 80 °C.

- Tiden av hydrolysereaksjonen kan variere avhengig av den vektgjennomsnittlige,
15 molekylære vekten av melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt og reaksjonstemperaturen og er generelt 10 min til 100 timer og fortrinnsvis 1 til 20 timer.

- Termineringstiden av hydrolysebehandlingen er bestemt basert på den vekt-gjennomsnittlige molekylære vekten av hydrolyseproduktet. Det betyr at prøvetaking
20 hensiktsmessig er utført under hydrolysebehandlingen, den vekt-gjennomsnittlige molekylære vekten på hydrolyseproduktet i prøven er målt ved en gelpermerings-kromatografi (GPC) og om det er bekreftet at den molekylære vekten er i det målrettede numeriske området, er hydrolysebehandlingen terminert.

- 25 Som en fremgangsmåte for precipitering av den målrettede melkesyrepolymeren fra løsningen inneholdende hydrolyseproduktet oppnådd med å utsette melkesyrepolymeren som har en høy molekylær vekt for hydrolyse som beskrevet ovenfor, er en fremgangs-måte som kontakter løsningen inneholdende hydrolyseproduktet med et løsningsmiddel som kan presipitere målrettede melkesyrepolymeren, inneholdt deri og lignende,
30 eksemplifisert.

- Eksempler på en foretrukket utførelsesform av løsningen inneholdende hydrolyse-
produkt, inkluderer for eksempel en løsning hvor omkring 10 til 50 vekt% av melke-
syrepolymeren som har en vekt-gjennomsnittlig molekylær vekt på 15 000 til 50 000,
35 fortrinnsvis 15 000 til 30 000, mer foretrukket 17 000 til 26 000, spesielt foretrukket 17 500 til 25 500 er løst opp i et løsningsmiddel i stand til å løse opp melkesyre-polymeren som har en høy molekylær vekt slik som halogenerte hydrokarboner slik

som kloroform og diklormetan, aromatiske hydrokarboner slik som toluen, o-xylen, m-xylen og p-xylen og sykliske etere slik som tetrahydrofuran, aceton, N,N-dimetylformamid. Når preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen ikke inneholder hydroksynaftonsyre, er en løsning hvor omkring 10 til 50 vekt% av
5 melkesyrepolymeren som har en vekt-gjennomsnittlig molekylær vekt på 15 000 til 50 000, fortrinnsvis 15 000 til 40 000 er løst opp, og lignende, eksemplifisert.

Eksempler på løsningsmidler i stand til å presipitere den målrettede melkesyrepolymeren inneholdt i løsningen inneholdende hydrolyseprodukt, inkluderer for
10 eksempel alkoholer slik som metanol og etanol, kjedeetere slik som isopropyleter, alifatiske hydrokarboner slik som heksan, vann og lignende.

Mengden som skal bli benyttet av løsningsmidlet i stand til å presipitere den målrettede melkesyrepolymeren, er generelt 0,1 til 100-ganger vekt, fortrinnsvis 1 til 10-ganger
15 vekt i forhold til løsningsmidlet i løsningen inneholdende hydrolyseprodukt.

Det foretrukkede, spesifikke eksemplet på kombinasjonen av type og mengde som skal bli benyttet av slikt løsningsmiddel inkluderer en utførelsesform hvor isopropyleter som et løsningsmiddel for å redusere løseligheten er benyttet i en mengde på 2 til 10 ganger
20 vekt i forhold til diklormetanen på vilkår av løsningen inneholdende hydrolyseprodukt hvor 1 til 5 ganger vekt av diklormetan er benyttet som et løsningsmiddel til det oppløste stoffet.

Når løsningsmidlet i stand til å presipitere den målrettede melkesyrepolymeren som et
25 oppløst stoff er kontaktet med løsningen inneholdende hydrolyseprodukt, er temperaturen av løsningsmidlet generelt -20 til 60 °C, fortrinnsvis 0 til 40 °C og temperaturen av løsningen inneholdende hydrolyseprodukt, er generelt 0 til 40 °C, fortrinnsvis 10 til 30 °C.

30 Eksempler på fremgangsmåten for å kontakte løsningsmidlet og løsningen inneholdende hydrolyseprodukt inkluderer en fremgangsmåte av å tilsette løsningen inneholdende hydrolyseprodukt til løsningsmidlet på én gang, en fremgangsmåte for å tilsette dråpevis løsningen inneholdende hydrolyseprodukt til løsningsmidlet, en fremgangsmåte for å tilsette løsningsmidlet til løsningen inneholdende hydrolyseprodukt på én gang, eller en
35 fremgangsmåte for å tilsette dråpevis løsningsmidlet til løsningen inneholdende hydrolyseprodukt.

Melkesyrepolymeren av den foreliggende oppfinnelsen oppnådd som beskrevet ovenfor, er fortrinnsvis som et basesubstrat for et preparat med opprettholdt frigjøring for å gi mengden av terminale karboksylgrupper er i et foretrukket område som et basesubstrat for et preparat med opprettholdt frigjøring.

5

I preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen tilsettes stearinsyre til mikrokapselen av preparatet med opprettholdt frigjøring, slik at medikamentkonsentrasjon i blod ideelt er i en startdel innenfor en bestemt periode fra det tidlige trinnet av administrasjonen til en pasient og et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid som en aktiv ingrediens kan bli stabilt opprettholdt frigjort over en lengre tidsperiode.

Preparatet med opprettholdt frigjøring i henhold til foreliggende oppfinnelse kan inkludere ytterligere fettsyrer. De ytterligere fettsyrene som skal bli benyttet i den foreliggende oppfinnelsen betyr en karboksylsyre som har en kjedestruktur av rett kjede eller alkylgruppe som har sidekjede og har én karboksylgruppe, så vel som benzosyre, hydroksynaftosyre og pamosyre. Karboksylsyren som har en kjedestruktur av rett kjede eller alkylgruppe som har sidekjede, er fortrinnsvis de som har fire eller flere karboner og inkluderer spesifikt smørsyre, valersyre, kapronsyre, enantinsyre, kaprylsyre, pelargonsyre, kaprinsyre, undecylsyre, laurinsyre, tridecylsyre, myristinsyre, pentadecylsyre, palmitinsyre, heptadecylsyre, nonadekansyre, arachidinsyre, isokrotonsyre, undecylensyre, oljesyre, elaidinsyre, sorbinsyre, linolsyre, lionolensyre, arachidonsyre og lignende. Benzosyre, hydroksynaftosyre, pamosyre og lignende, er mer foretrukket.

25

Andelen av stearinsyre er 0,5 til 1,5 mol, i forhold til 1 mol av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet eller et salt derav.

Vektforholdet av fettsyren i forhold til hele mikrokapselen er videre foretrukket omkring 0,01 til omkring 50 vekt%, fortrinnsvis omkring 0,1 til 25 vekt%, videre mer foretrukket omkring 2 til 10 vekt%.

Vektforholdet av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet i sammensetningen av den foreliggende oppfinnelsen kan variere avhengig av typen av det fysiologisk aktive peptidet, den ønskede farmakologiske effekten, varigheten av effekten og lignende. Vektforholdet av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet i sammensetningen av den foreliggende oppfinnelsen er 15 til 35 vekt%, fortrinnsvis omkring 16 til omkring

35

30 vekt%, mer foretrukket omkring 17 til omkring 26 vekt%, videre mer foretrukket omkring 17 til omkring 23 vekt% og mest foretrukket omkring 18 til omkring 22 vekt% i forhold til hele mikrokapselen (innholdet av den fysiologisk aktive substansen i mikrokapselen).

5

Formen av sammensetningen med opprettholdt frigjøring her er, i form av mikrokapsler . Videre indikerer mikrokapslene her en injiserbar sværisk fin partikkel som kan bli dispergert i en løsning. Formen kan bli bekreftet gjennom observasjon ved for eksempel et skanningselektronmikroskop.

10

En fremgangsmåte for å produsere sammensetningen med opprettholdt frigjøring (mikrokapsel) inneholdende den foreliggende fysiologisk aktive substansen eller et salt derav og den foreliggende melkesyrepolymere eller et salt derav vil bli eksemplifisert nedenfor.

15

I den følgende fremgangsmåten for produksjon, kan et medikament-bibeholdende middel (for eksempel gelatin, salisylsyre og lignende) når hensiktsmessig bli tilsatt ved en fremgangsmåte i og for seg kjent.

- 20 I den foreliggende fremgangsmåten er først melkesyrepolymere av den foreliggende oppfinnelsen (heretter også referert til som en biodegraderbar polymer av den foreliggende oppfinnelsen) eller et salt derav løst opp i et flyktig vannublandbart første løsningsmiddel for å fremstille en første løsning. Løsningsmidlet benyttet som det ovenfor beskrevne første løsningsmiddel har fortrinnsvis et kokepunkt på 100 °C eller
25 lavere.

Som det første løsningsmiddel er for eksempel et halogenert hydrokarbon (for eksempel diklormetan, kloroform, dikloreten, trikloreten, karbontetraklorid og lignende), etere (for eksempel, dietyleter, diisopropyleter og lignende), en fettester (for eksempel
30 etylacetat, butylacetat og lignende), et aromatisk hydrokarbon (for eksempel benzen, toluen, xylen og lignende) benyttet. Blant dem er et halogenert hydrokarbon foretrukket og diklormetan er spesielt egnet. videre kan de bli blandet for å bli benyttet ved et hensiktsmessig forhold.

- 35 Konsentrasjonen av den biodegraderbare polymeren av den foreliggende oppfinnelsen i en organisk løsningsmiddelløsning kan variere avhengig av den molekylære vekten av den biodegraderbare polymeren av den foreliggende oppfinnelsen og typen av det

organiske løsningsmidlet, men når for eksempel diklormetan er benyttet som et organisk løsningsmidlet er konsentrasjonen generelt valgt fra omkring 0,5 til omkring 70 vekt%, mer foretrukket omkring 1 til omkring 60 vekt% og spesielt foretrukket omkring 33 til omkring 45 vekt%.

5

Så er den fysiologisk aktive substansen bestående av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet, løst opp i et vannblandbart andre løsningsmiddel for å fremstille en andre løsning. Det vannblandbare løsningsmidlet benyttet som det andre løsningsmidlet ovenfor, er blandbart med vann ved en konstant rate og har fortrinnsvis et kokepunkt på

10

100 °C eller lavere.

Som det andre løsningsmidlet er for eksempel lavere alkoholer (for eksempel metanol, etanol, propanol og lignende), acetonitril, aceton, tetrahydrofuran og lignende, benyttet. Blant dem er en lavere alkohol foretrukket og metanol og etanol er spesielt egnet. I tillegg kan de bli blandet for å bli benyttet ved hensiktsmessige forhold.

15

Som et løsningsmiddel for å løse opp melkesyrepolymere eller et salt derav ved fremstilling av den første løsningen, i tillegg til benyttelsen av det første løsningsmidlet, kan videre et vannblandbart tredje løsningsmiddel bli tilsatt dertil. I dette tilfellet kan det tredje løsningsmidlet bli valgt fra det samme løsningsmidlet som det andre løsningsmidlet.

20

Deretter er den resulterende første løsningen og den andre løsningen blandet for å fremstille en tredje løsning. Den resulterende tredje løsningen er fortrinnsvis en løsning hvor melkesyrepolymere eller et salt derav og den fysiologisk aktive substansen er uniformt løst opp og i tillegg, i det neste trinnet, er melkesyrepolymere eller et salt derav og den fysiologisk aktive substansen ikke felt ut under fremgangsmåten av fjerning av løsningsmidlet fra løsningen.

25

I dette tilfellet er den fysiologisk aktive substansen som skal bli tilsatt slik at den fysiologisk aktive substansen er inneholdt i mengde på 15 til 35 vekt% i forhold til hele mikrokapselen (innhold av den fysiologisk aktive substansen i mikrokapselen). Derfor er lastemengden av medikament slik som fysiologisk aktiv substans omkring 17 til omkring 50 vekt%, fortrinnsvis omkring 18 til omkring 43 vekt%, mer foretrukket omkring 19 til omkring 38 vekt%, videre mer foretrukket omkring 19 til omkring 25 vekt% og mest foretrukket omkring 20 til omkring 23 vekt%. Lastemengden er her en kalkulert rate av den tilsatte mengden av fysiologisk aktiv substans i forhold til den

35

totale additive mengden av hver komponent omfattende mikrokapselen i preparatet. På den andre siden er det innelukkede forholdet av medikamentet slik som fysiologisk aktiv substans omkring 75 vekt% eller mer, fortrinnsvis omkring 80 vekt% eller mer, mer foretrukket omkring 82 vekt% eller mer, videre mer foretrukket omkring 85 vekt% eller mer og mest foretrukket omkring 89 vekt% eller mer. Det innelukkede forholdet er her en kalkulert rate av medikamentet inkorporert i mikrokapselen i forhold til den tilsatte mengden av den fysiologisk aktive substansen.

Volumforholdet av det vann-ublandbare løsningsmidlet og vannblandbare løsningsmidlet ovenfor (inkluderende det tredje løsningsmidlet i tilfellet hvor det tredje løsningsmidlet er tilsatt til det første løsningsmidlet) som skal bli benyttet i trinnet som fremstiller den tredje løsningen, er generelt 35:65 til 55:45.

Den resulterende tredje løsningen er så dispergert i en fjerde løsning bestående av vannholdig løsning av en emulgator for å fremstille O (oljefase)/W (vannfase) emulsjonen og så er mikrokapsel fremstilt ved å fjerne de ovenfor nevnte første og andre løsningsmidlene. Når et tredje løsningsmiddel er tilsatt til det første løsningsmidlet, er det tredje løsningsmidlet samtidig fjernet ved dette trinnet. I dette tilfellet er vannfasevolumet generelt valgt fra omkring 1 til omkring 10 000 ganger, mer foretrukket omkring 5 til omkring 5 000 ganger og spesielt foretrukket omkring 10 til omkring 2 000 ganger oljefasevolumet.

Emulgatoren inneholdt i vannfasen ovenfor kan generelt være en emulgator som kan danne en stabil O/W-emulsjon. Spesifikt er for eksempel anioniske overflateaktive midler (for eksempel natriumoleat, natriumstearat, natriumlaurylsulfat og lignende), ikke-ioniske, overflateaktive midler (for eksempel polyoksyetylen sorbitanfettester [Tween 80, Tween 60; Atlas Powder Co. Ltd], polyoksyetylen lakseroljederivater [HCO-60, HCO-50, Nikko Chemicals Co. Ltd] og lignende), polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, karboksymetylcellulose, lecitin, gelatin og hyaluronsyre, benyttet. En type eller noen av disse kan bli benyttet alene eller i kombinasjon. Konsentrasjonen ved bruk er fortrinnsvis i området av omkring 0,01 til 10 vekt% og mer foretrukket i området av omkring 0,05 til omkring 5 vekt%.

En osmoregulator kan bli tilsatt til vannfasen ovenfor. Nevnte osmo-regulator kan være enhver som viser et osmotisk trykk i vannholdig løsning.

Eksempler på osmoregulatorene inkluderer for eksempel polyvalente alkoholer, monovalente alkoholer, monosakkarider, disakkarider, oligosakkarider og aminosyrer eller derivater derav.

- 5 For de polyvalente alkoholene ovenfor er for eksempel trivalente alkoholer slik som glycerin, pentavalente alkoholer slik som arabitol, xylitol og adonitol, heksavalente alkoholer slik som mannitol, sorbitol og dulcitol benyttet. Blant dem er heksavalente alkoholer foretrukket og mannitol er spesielt egnet.
- 10 De monovalente alkoholene ovenfor inkluderer for eksempel metanol, etanol og isopropylalkohol og blant dem er etanol foretrukket.

For monosakkaridene ovenfor er for eksempel pentoser slik som arabinose, xylose, ribose og 2-deoksyribose, heksoser slik som glukose, fruktose, galaktose, mannose,
 15 sorbose, rhamnose og fucose benyttet, og blant dem er heksoser foretrukket.

For oligosakkaridet ovenfor er for eksempel trisakkarider, slik som maltotriose og raffinose, tetrasakkarider, slik som stachyose, benyttet, og blant dem er trisakkarider foretrukket.

20

Som derivatene av monosakkarider, disakkarider og oligosakkarider nevnt ovenfor, er for eksempel glukosamin, galaktosamin, glukuronsyre, galakturonsyre og lignende, benyttet.

- 25 Som aminosyrene ovenfor kan enhver bli benyttet så lenge som den er L-form. For eksempel er glysin, leucin, arginin og lignende, eksemplifisert. Blandt dem er L-arginin foretrukket.

Disse osmoregulatorene kan bli benyttet alene eller med en blanding.

30

Disse osmoregulatorene er benyttet ved en konsentrasjon som gjør det osmotiske trykket av ytre vannfase til omkring 1/50 til omkring 5 ganger, fortrinnsvis omkring 1/25 til omkring 3 ganger av det osmotiske trykket av en fysiologisk saltløsning. Når mannitol er benyttet som osmoregulatoren er konsentrasjonen fortrinnsvis 0,5 til 1,5 %.

35

Som fremgangsmåten for fjerning av de første og andre løsningsmidlene (inkluderende et tredje løsningsmiddel, når tredje løsningsmiddel er tilsatt til det første løsningsmidlet;

- det samme eller heretter), er en fremgangsmåte i og for seg kjent eller analoge fremgangsmåter dertil benyttet. Eksempelene på fremgangsmåten inkluderer en fremgangsmåte for fordamping av et organisk løsningsmiddel under omgivelsestrykk eller med gradvis reduserende trykk med omrøring ved en propelltyperører, magnetrører eller
- 5 lignende og en fremgangsmåte for fordamping av et organisk løsningsmiddel med regulerende vakuum ved å benytte roterende fordamper og lignende. Spesielt er en i-vann-tørkemetode hvor løsningsmidlet er fjernet ved omrøring under omgivelsestrykk, foretrukket.
- 10 I preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen kan kontrolltemperaturen av emulgeringsprosessen hvor de første og andre løsningsmidlene er fjernet, bli justert for å idealisere medikamentkonsentrasjonen i blod av en vedlikeholdsdel i én måned eller senere etter administrasjonen til pasienter og stabilt og opprettholdt frigjøre det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet som en aktive ingrediens.
- 15 Kontrolltemperaturen av emulgeringsprosessen hvor de første og andre løsningsmidlene er fjernet, blir justert 15 til 35 °C, foretrukket omkring 15 til 30 °C. I dette tilfellet inkluderer fremgangsmåten for kontrollering av temperatur, en fremgangsmåte for å justere O/W-emulsjonen til temperaturen ovenfor og en fremgangsmåte for å fremstille
- 20 en emulsjonen ved blanding av de tredje og fjerde løsningene justert til temperaturen ovenfor, så vel som en fremgangsmåte for å plassere alle prosesser av emulgeringsprosessen i en omgivelse satt ved kontrolltemperaturen.
- Mikrokapselen oppnådd på denne måten er samlet ved sentrifugering eller filtrering og
- 25 så vasket repetert med destillert vann flere ganger for å fjerne den frie fysiologisk aktive substansen, emulgatoren og lignende som er festet til overflaten av mikrokapselen og så er mikrokapselen re-dispergert i destillert vann før lyofilisering.
- Under fremstillingsprosessen kan en agglutineringsinhibitor bli tilsatt for å hindre
- 30 agglutineringsprosessen av partiklene. Agglutineringsinhibitoren inkluderer for eksempel et vannløselig polysakkarid slik som mannitol, laktose, glukose og stivelser (for eksempel maisstivelse), aminosyrer slik som glysin, og proteiner slik som fibrin og kollagen. Blant dem er mannitol egnet.
- 35 Den additive mengden av agglutineringsinhibitoren slik som mannitol, er generelt 0 til omkring 24 vekt% i forhold til hele mikrokapselen.

Etter lyofilisering kan i tillegg mikrokapslene hvor nødvendig, bli varmet opp under redusert trykk og forholdet av å ikke forårsake en felles fusjon av mikrokapsler for å fjerne vann og de organiske løsningsmidlene i mikrokapsler. Det er foretrukket å varme opp ved en temperatur omkring eller litt høyere enn den mellomliggende punktglass-
5 overgangstemperaturen av biodegraderbar polymer bestemt ved et differensielt skanningskalorimeter under forholdene av temperaturøkende hastighet på 10 til 20 °C per min. Det er mer foretrukket å varme opp ved en temperatur omkring den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen av biodegraderbar polymer eller innenfor området av temperatur høyere med omkring 30 °C enn den mellomliggende punkt-
10 glassovergangstemperaturen. Når en melkesyre-glykolsyrepolymer er benyttet som en biodegraderbar polymer, er oppvarming fortrinnsvis utført ved temperaturer som ligger innenfor området fra omkring den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen til en temperatur høyere enn den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen ved 10 °C, videre fortrinnsvis ved temperaturer som ligger innenfor området fra omkring
15 den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen til en temperatur høyere enn den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen ved 5 °C.

Selv om oppvarmingstiden kan variere avhengig av mengden av mikrokapsel og lignende, er den generelt omkring 12 timer til 168 timer, fortrinnsvis omkring 24 timer
20 til 120 timer, spesielt foretrukket omkring 48 timer til 96 timer etter at mikrokapselen i seg selv nådde den på forhånd bestemte temperaturen.

Oppvarmingsmetoden er ikke spesielt begrenset så lenge som et sett av mikrokapsler kan bli uniformt varmet opp.

25

Som varme-tørkemethoden kan for eksempel en fremgangsmåte for varmetørking i termostatbad, fluidisert bad, bevegende bad eller brenneovn, og en fremgangsmåte for varmetørking med mikrobølge bli benyttet. Blant dem er fremgangsmåten av varme-
tørking i termostatbad foretrukket.

30

I produksjonen av preparatet med opprettholdt frigjøring inneholdende stearinsyre av den foreliggende oppfinnelsen, omfatter produksjonen å tilsette stearinsyre til den første løsningen som er en polymerløsning og/eller den andre løsningen som er en løsning av fysiologisk aktivt peptid eller den tredje løsningen som er en blandet løsning derav.

35

En fremgangsmåte for fremstilling av preparatet med opprettholdt frigjøring inneholdende stearinsyre av den foreliggende oppfinnelsen er eksemplifisert nedenfor.

I fremgangsmåten er først melkesyrepolymeren av den foreliggende oppfinnelsen et salt løst opp i et flyktig og vannublandbart første løsningsmiddel for å fremstille en første løsning. I løsningsmidlet benyttet som det første løsningsmidlet ovenfor, er fortrinnsvis
5 kokepunktet 100 °C eller lavere.

Det første løsningsmidlet inkluderer for eksempel halogenerte hydrokarboner (for eksempel diklormetan, kloroform, dikloretan, trikloretan, karbontetraklorid og lignende), etere (for eksempel etyleter, isopropyleter og lignende), fettestere (for
10 eksempel etylacetat, butylacetat og lignende), aromatiske hydrokarboner (for eksempel benzen, toluen, xylen og lignende). Blant dem er halogenerte hydrokarboner foretrukket og spesielt er diklormetan egnet. De kan bli blandet for å bli benyttet ved et hensiktsmessig forhold.

15 Konsentrasjonen av den biodegraderbare polymeren av den foreliggende oppfinnelsen i den organiske løsningsmiddelløsningen kan variere avhengig av den molekylære vekten av den biodegraderbare polymeren av den foreliggende oppfinnelsen og typen av organisk løsningsmiddel og når for eksempel diklormetan er benyttet som et organisk løsningsmiddel, er konsentrasjonen valgt generelt fra omkring 0,5 til omkring 70 vekt%,
20 mer foretrukket omkring 1 til omkring 60 vekt%, spesielt foretrukket omkring 33 til omkring 45 vekt%.

Når stearinsyren er tilsatt til den første løsningen som er en polymerløsning, er stearinsyren tilsatt til det første løsningsmidlet etter at den biodegraderbare polymeren
25 er løst opp i det første løsningsmidlet eller når den biodegraderbare polymeren er løst opp i det første løsningsmidlet. Ved dette tidspunktet om stearinsyren er løst opp når den tredje løsningen beskrevet ovenfor er fremstilt, trenger stearinsyren ikke å være fullstendig løst opp ved dette trinnet, men et løselighetsgjørende middel kan bli benyttet for å løse opp stearinsyren som hensiktsmessig. Det løselighetsgjørende midlet er ikke
30 spesielt begrenset så lenge som det kan bli benyttet som det første løsningsmidlet eller som det andre løsningsmidlet som er et løsningsmiddel for et fysiologisk aktivt peptid og lavere alkoholer som skal bli benyttet som det andre løsningsmidlet er foretrukket og metanol og etanol er spesielt foretrukket. I tillegg kan det bli varmet opp for å løse opp stearinsyren.

35

Den fysiologisk aktive substansen omfattet av et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid er så løst opp i et vannblandbart andre løsningsmiddel for å fremstille en andre løsning.

Løsningsmidlet benyttet som andre løsningsmiddel ovenfor, er blandbart med vann ved en konstant rate og kokepunktet er fortrinnsvis 100 °C eller lavere.

Som det andre løsningsmidlet er for eksempel lavere alkoholer (for eksempel metanol, etanol, propanol og lignende), acetonitril, aceton, tetrahydrofuran og lignende, benyttet. Blant dem er lavere alkoholer foretrukket og spesielt metanol eller etanol er egnet. Videre kan de bli blandet for å bli benyttet ved hensiktsmessig forhold.

Som et løsningsmiddel for å løse opp melkesyrepolymere eller et salt derav i fremstillingen av den første løsningen, i tillegg til anvendelsen av det første løsningsmidlet, kan videre et vannblandbart, tredje løsningsmiddel bli tilsatt dertil. I dette tilfellet kan det tredje løsningsmidlet bli valgt fra de samme løsningsmidlene som de andre løsningsmidlene.

Når stearinsyren er tilsatt til den andre løsningen som er en løsning av fysiologisk aktivt peptid, er stearinsyren tilsatt til det andre løsningsmidlet etter at det fysiologisk aktive peptidet er løst opp i det andre løsningsmidlet eller når det fysiologisk aktive peptidet er løst opp i det andre løsningsmidlet. Ved dette tidspunktet om stearinsyren er løst opp når den tredje løsningen beskrevet nedenfor er fremstilt, trenger stearinsyren ikke å være fullstendig løst opp ved dette trinnet, men et løselighetsgjørende middel kan bli benyttet for å løse opp stearinsyren som hensiktsmessig. Det løselighetsgjørende midlet er ikke begrenset så lenge som det kan bli benyttet som det første løsningsmidlet eller som det andre løsningsmidlet. I tillegg kan det bli varmet opp for å løse opp stearinsyren.

Deretter er de oppnådde første og andre løsningene blandet for å fremstille den tredje løsningen. Det er ønskelig at den tredje løsningen oppnådd her, er en løsning hvor melkesyrepolymere eller et salt derav og de fysiologisk aktive substansene er uniformt løst opp og i det neste trinnet er i tillegg melkesyrepolymere eller et salt derav og den fysiologisk aktive substansen ikke helt ut under prosessen av å fjerne løsningsmidlet fra løsningen. Når stearinsyre videre er tilsatt, er det ønskelig at stearinsyren er uniformt løst opp og videre i det neste trinnet er den ikke presipitert.

I dette tilfellet er den fysiologisk aktive substansen som skal bli tilsatt slik at den fysiologisk aktive substansen er inneholdt i mengden på 15 til 35 vekt% i forhold til hele mikrokapselen (et innhold av den fysiologisk aktive substansen i mikrokapselen). Derfor er lastemengden av medikament som en fysiologisk aktiv substans, omkring 17

til omkring 50 vekt%, fortrinnsvis omkring 18 til omkring 43 vekt%, mer foretrukket omkring 19 til omkring 38 vekt%, videre mer foretrukket omkring 19 til omkring 25 vekt%, mest foretrukket omkring 20 til omkring 22 vekt%. En lastemengde er en kalkulert rate av den tilsatte mengden av den fysiologisk aktive substansen i forhold til
5 den totale additive mengde av hver komponent omfattende mikrokapselen i preparatet. Det innelukkede forholdet av medikament slik som fysiologisk aktiv substans, er omkring 75 vekt% eller mer, fortrinnsvis omkring 80 vekt% eller mer, mer foretrukket omkring 82 vekt% eller mer, videre mer foretrukket omkring 85 vekt% eller mer, mest foretrukket omkring 89 vekt% eller mer. Her er det innelukkede forholdet en kalkulert
10 rate av medikamentet inkorporert i mikrokapselen i forhold til den additive mengden av den fysiologisk aktive substansen.

Volumforholdet av det vann-ublandbare løsningsmidlet og vannblandbare løsningsmidlet (inkluderende det tredje løsningsmidlet når det tredje løsningsmidlet er tilsatt til
15 det første løsningsmidlet) som skal bli benyttet i trinnet av fremstilling av den tredje løsningen, er generelt 35:65 til 55:45.

Når stearinsyre skal bli tilsatt til den tredje løsningen som er en løsning av fysiologisk aktivt peptid, er stearinsyren tilsatt til den tredje løsningen etter at første og andre
20 løsninger er blandet eller etter at de første og andre løsningene er blandet. Ved dette tidspunktet kan et løselighetsgjørende middel bli benyttet for å løse opp stearinsyren som hensiktsmessig. Det løselighetsgjørende midlet er ikke begrenset så lenge som det kan bli benyttet som det første løsningsmidlet eller som det andre løsningsmidlet og lavere alkoholer benyttet som det andre løsningsmidlet er foretrukket og metanol og
25 etanol er spesielt foretrukket. I tillegg kan løsningsmidlet bli varmet opp for å løse opp stearinsyren.

Som nevnt ovenfor kan stearinsyren bli tilsatt ved ethvert trinn i fremgangsmåten for fremstilling av den første løsningen og/eller andre løsningen eller for fremstilling av den
30 tredje løsningen som er en blandet løsning derav. Tidspunktet for tilsetningen av stearinsyren er ikke begrenset så lenge som stearinsyren er løst opp i en oljefase ved tidspunktet når den tredje løsningen er emulgert til den fjerde løsningen for å danne en emulsjon og det er bestemt avhengig av typen av stearinsyren og typen av løsningsmidlet benyttet i hvert trinn fordi løsningsmidlet som skal løse opp, kan variere
35 avhengig av typen av stearinsyren. Stearinsyren er fortrinnsvis tilsatt til et løsningsmiddel som har en høy løselighet av stearinsyren benyttet, fordi om stearinsyren er tilsatt til et løsningsmiddel som har en lav løselighet, kan et

løselighetsgjørende middel være nødvendig, og det er en mulighet for at et forhold av de første og andre løsningsmidlene er påvirket. Det er foretrukket å tilsette stearinsyren til det andre løsningsmidlet og varme opp for å løses opp sammen med det fysiologisk aktive peptidet.

5

Den resulterende tredje løsningen er så dispergert i en fjerde løsning bestående av en vannholdig løsning av en emulgator for å fremstille O (oljefase)/W (vannfase) emulsjonen og mikrokapselen er fremstilt ved å fjerne det ovenfor nevnte første løsningsmidlet og andre løsningsmidlet. Når et tredje løsningsmiddel er tilsatt til det første løsningsmidlet eller et løselighetsgjørende middel er benyttet for å løse opp stearinsyren, er det tredje løsningsmidlet eller det løselighetsgjørende midlet samtidig fjernet ved dette trinnet. I dette trinnet er vannfasevolumet generelt valgt fra omkring 1 til omkring 10 000 ganger, mer foretrukket omkring 5 til omkring 5 000 ganger, spesielt foretrukket omkring 10 til omkring 2 000 ganger av et oljefasevolum.

15

For emulgatoren inneholdt i vannfasen ovenfor kan den samme emulgatoren som dem eksemplifisert i preparatet ovenfor med opprettholdt frigjøring ikke inneholdende stearinsyren, bli benyttet.

20 I tillegg kan en osmoregulator bli tilsatt til vannfasen ovenfor. Osmoregulatoren kan være enhver osmoregulator som viser et osmotisk trykk i vannløsningen derav og den samme osmoregulatoren som dem eksemplifisert i preparatet ovenfor med opprettholdt frigjøring ikke inneholdende stearinsyren, kan bli benyttet.

25 Som en fremgangsmåte for å fjerne det første og andre løsningsmidlet (inkluderende et tredje løsningsmiddel eller et løselighetsgjørende middel, når tredje løsningsmiddel er tilsatt til det første løsningsmidlet eller løselighetsgjørende middel er benyttet for å løse opp stearinsyren; det samme gjelder her senere), er en fremgangsmåte i og for seg kjent eller en analog fremgangsmåte benyttet. Et eksempel på fremgangsmåten inkluderer for eksempel en fremgangsmåte for fordamping av organisk løsningsmiddel under
30 omgivelsestrykk eller med gradvis reduserende trykk ved omrøring ved å benytte en propelltype rører eller en magnetisk rører, eller en fremgangsmåte for fordamping av organisk løsningsmiddel ved å regulere vakuumgrad med roterende fordamper. Spesielt er en i-vann-tørkemethode hvor et løsningsmiddel er fjernet med omrøring under
35 omgivelsestrykk, foretrukket.

Kontrolltemperaturen av emulgeringsprosessen hvor de første og andre løsningsmidlene er fjernet blir justert til 15 til 35 °C. I dette tilfellet inkluderer en fremgangsmåte for å kontrollere temperatur, en fremgangsmåte for å justere O/W-emulsjonen til temperaturen ovenfor, og en fremgangsmåte for å fremstille en emulsjon ved blanding av de tredje og fjerde løsningene justert til temperaturen ovenfor, så vel som en fremgangsmåte for å plassere alle prosesser av emulgeringsprosessen i en omgivelse satt ved kontrolltemperaturen.

Mikrokapselen oppnådd på denne måten ble samlet ved sentrifugering eller filtrering og så vasket repetert med destillert vann flere ganger for å fjerne den frie fysiologisk aktive substansen, emulgator og lignende som er festet til overflaten av mikrokapselen og så er mikrokapselen redispergert i destillert vann før lyofilisering.

Under fremstillingsprosessen kan en agglutineringsinhibitor bli tilsatt for å hindre agglutineringsprosessen av partiklene. Agglutineringsinhibitoren inkluderer for eksempel vannløselige polysakkarider slik som mannitol, laktose, glukose og stivelser (for eksempel maisstivelse), aminosyrer, slik som glysin og proteiner slik som fibrin og kollagen. Blant dem er mannitol egnet.

Den additive mengden av agglutineringsinhibitoren slik som mannitol, er generelt 0 til omkring 24 vekt% i forhold til hele mikrokapselen.

Etter lyofilisering kan mikrokapslene i tillegg hvor hensiktsmessig bli varmet opp under redusert trykk og forholdet av å ikke forårsake en felles fusjon av mikrokapslene for å fjerne vann og de organiske løsningsmidlene i mikrokapsler. Det er foretrukket å varme opp ved en temperatur omkring eller noe høyere enn den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen av biodegraderbar polymer bestemt ved et differensielt skanningskalorimeter under forholdet av temperaturøkende hastighet på 10 til 20 °C per min. Det er mer foretrukket å varme opp ved en temperatur omkring den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen av biodegraderbar polymer eller innenfor området av temperatur høyere ved omkring 30 °C enn den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen. Når en melkesyre-glykolsyrepolymer er benyttet som en biodegraderbar polymer, er oppvarming fortrinnsvis utført ved temperaturer som ligger innenfor området fra omkring den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen til en temperatur høyere enn den mellomliggende punktglassovergangstemperaturen ved 10 °C, videre mer foretrukket ved temperaturer som ligger innenfor området fra

omkring den mellomliggende punktglasovergangstemperaturen til en temperatur høyere enn den mellomliggende punktglasovergangstemperaturen ved 5 °C.

Selv om oppvarmingstiden kan variere avhengig av mengden av mikrokapsel, er den
5 generelt omkring 12 timer til 168 timer, fortrinnsvis omkring 24 timer til 120 timer, spesielt foretrukket omkring 48 timer til 96 timer etter at mikrokapselen i seg selv nådde den på forhånd bestemte temperaturen.

Fremgangsmåten for oppvarming er ikke spesielt begrenset så lenge som et sett av
10 mikrokapsler kan bli uniformt varmet opp.

Som fremgangsmåten for varme-tørking er for eksempel en fremgangsmåte av varme-tørking i termostatbad, fluidisert bad, bevegende bad eller brenneovn, og en fremgangsmåte for varme-tørking ved mikrobølge benyttet. Blant dem er fremgangsmåten
15 av varme-tørking i termostatbad foretrukket.

Preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen oppnådd ved fremgangsmåtene for fremstilling ovenfor, blir oppnådd som et preparat hvor den fysiologisk aktiv substans bestående av et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid,
20 hovedsakelig er uniformt dispergert i en mikrokapsel bestående av en melkesyre-polymer eller et salt derav. Her betyr "vesentlig uniformt dispergert" at et vannløselig, fysiologisk aktivt peptid vesentlig er uniformt dispergert i den biodegraderbare polymeren. Det inkluderer for eksempel, men er ikke begrenset til, en mikrokapsel herdet ved å fjerne organisk løsningsmiddel ved å benytte i-vann-tørkemethode fra en
25 mikrokapsel generert ved å utsette en emulgeringsprosess med tilstanden hvor det fysiologisk aktive peptidet og den biodegraderbare polymeren fullstendig er løst opp i det organiske løsningsmidlet. Undertrykkelsen av initial overdreven frigjøring av det fysiologisk aktive peptidet etter administrasjon og en stabil medikamentfrigjøring i startdel kan derfor bli oppnådd, i tillegg kan en opprettholdt frigjøring av en fysiologisk
30 aktiv substans også bli oppnådd ved medikamentnivåer i den effektive blodkonsentrasjonen for en periode fra omkring 60 til 400 dager etter administrasjonen.

Ettersom preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen oppnådd ved fremgangsmåten for fremstilling ovenfor, inneholder 15 til 35 vekt% av et
35 vannløselig, fysiologisk aktivt peptid per enhet vekt av preparatet, er innholdet av den fysiologisk aktive substansen i preparatet høyere enn det konvensjonelle preparatet. Som et resultat kan raten av innhold av det fysiologisk aktive peptidet per enhet volum

av en mikrokapsel bli forhøyet til 15 til 35 vekt%, volumet eller vekten av hele preparatet med opprettholdt frigjøring nødvendig per enhetsdose av en effektiv ingrediens, kan bli redusert. En fysisk byrde for pasienter slik som smerte ved administrasjon og forstokkethet etter administrasjon som er betraktet som resultatet av administrasjonen av et preparat som har stort enhetsvolum, kan derved bli redusert.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen er i form av mikrokapsler.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen kan bli administrert som det er eller formulert som et utgangsmateriale til enhver av ulike doseringsformer slik som en intramuskulær, subkutan eller organinjeksjon eller implanteringsformulering, en nasal, rektal og intrauterin mucosal formulering, eller oral formulering (for eksempel en fast doseringsform slik som kapsel (for eksempel hard kapsel og bløt kapsel og lignende), granul og pulver, eller en flytende formulering slik som en sirup, en emulsjon, en suspensjon og lignende) og lignende.

Når for eksempel sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen er formulert til en injeksjonsformulering, kan den bli formulert til en vannholdig suspensjon sammen med et dispergeringsmiddel (for eksempel overflateaktivt middel slik som Tween 80 og HCO-60, polysakkarider slik som natriumhyaluronat, karboksymetylcellulose, natriummarginat og lignende), et konserveringsmiddel (for eksempel metylparaben, propylparaben og lignende), et isotonisk middel (for eksempel natriumklorid, mannitol, sorbitol, glukose, prolin og lignende), eller til en oljesuspensjon ved dispergering sammen med en vegetabilsk olje, slik som sesamolje og maisolje for å oppnå en spesielt anvendbar injeksjonsformulering.

Når preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen er dispergert i et dispergeringsmedium og så administrert som en vannholdig suspensjon, har det utmerket enkel dispergerbarhet mot dispergeringsmediumet og er stabil for en periode på 24 timer eller mer etter dispergering. Derved kan et arbeid relatert til fremstilling ved administrasjon på medisinsk sted være bedre.

En bestemt diameter av sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen, når benyttet som en suspendert injeksjonsformulering, er enhver diameter innenfor området som tilfredsstiller dispergerbarheten og målpermeabiliteten,

for eksempel er en gjennomsnittlig partikkeldiameter omkring 0,1 til 300 μm ,
fortrinnsvis omkring 0,5 til 150 μm , mer foretrukket omkring 1 til 100 μm .

En fremgangsmåte for å lage sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den
5 foreliggende oppfinnelsen til et sterilt preparat inkluderer, men er ikke begrenset til, en
fremgangsmåte for å gjøre alle fremstillingsprosesser sterile, en fremgangsmåte for
sterilisering ved gammastråling og en fremgangsmåte for å tilsette et antiseptisk middel.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen har lav
10 toksisitet, den kan derfor bli benyttet i et pattedyr (for eksempel menneske, kveg, gris,
hund, katt, mus, rotte og kanin og lignende) som en trygg medisin.

Imens en dose av sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende
oppfinnelsen kan variere avhengig av typen og innhold av en fysiologisk aktiv substans
15 som en hovedingrediens, doseringsformen, varigheten av frigjøringen av en fysiologisk
aktiv substans, den målrettede sykdommen og det målrettede dyret, kan den være en
effektiv mengde av den fysiologisk aktive substansen. En enkel dose av den fysiologisk
aktive substansen som en hovedingrediens, for eksempel når preparatet med opprett-
holdt frigjøring er et 6-måneders preparat, kan hensiktsmessig bli valgt fra fortrinnsvis
20 omkring 0,01 til 10 mg/kg vekt per voksen, mer foretrukket omkring 0,05 til 5 mg/kg
vekt per voksen.

Den enkle dosen av sammensetningen med opprettholdt frigjøring kan hensiktsmessig
bli valgt fra fortrinnsvis et område fra omkring 0,05 til 50 mg/kg vekt per voksen, mer
25 foretrukket et område fra omkring 0,1 til 30 mg/kg vekt per voksen.

En hyppighet av administrasjon kan hensiktsmessig bli valgt avhengig av typen og
innhold av en fysiologisk aktiv substans som en hovedingrediens, doseringsformen,
varigheten av frigjøringen av en fysiologisk aktiv substans, den målrettede sykdommen
30 og det målrettede dyret, slik som én gang per flere uker, én gang i måneden, én gang per
flere måneder (for eksempel, 3, 4, eller 6 måneder og lignende).

Preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen kan under-
trykke en overdreven frigjøring av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet innenfor
35 1 dag etter administrasjonen og stabiliserer medikamentkonsentrasjonen i blod i pasient-
kroppen over lang tid ved den stabile frigjøringen av medikamentet i en startdel for en
periode fra 1 dag til omkring 1 måned etter administrasjonen. Som et resultat kan

frigjøringen av den fysiologisk aktive substansen bli opprettholdt ved den effektive medikamentkonsentrasjonen i blod for en periode fra omkring 60 til 400 dager etter administrasjonen.

- 5 Det betyr at når preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen er administrert, for eksempel benyttet til et forsøksdyr, slik som rotte og lignende, er forholdet av en maksimal blodkonsentrasjon av de aktive ingrediensene innenfor 24 timer etter administrasjonen i forhold til den gjennomsnittlige blodkonsentrasjonen av de aktive ingrediensene fra 24 timer til 1 måned etter administrasjonen 2 til 90 og
- 10 forholdet av den maksimale blodkonsentrasjonen av aktive ingredienser innenfor 24 timer etter administrasjonen i forhold til den gjennomsnittlige blodkonsentrasjonen av de aktive ingrediensene fra 1 måned etter administrasjonen til perioden med opprettholdt frigjøring preparatet på forhånd bestemmer, er 20 til 500. Arealet under blodkonsentrasjonstidskurven (AUC) av den aktive ingrediensen innenfor 24 timer etter
- 15 administrasjonen kalkulert fra blodkonsentrasjonen er 1 til 30 % av total AUC og AUC av den aktive ingrediensen fra 24 timer til 1 måned etter administrasjonen kalkulert fra blodkonsentrasjonen er 10 til 80 % av total AUC og AUC av den aktive ingrediensen fra 1 måned etter administrasjonen til perioden med opprettholdt frigjøring preparatet på forhånd bestemmer, er 10 til 90 % av total AUC.

20

- Når preparatet med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen ved å benytte en melkesyrepolymer med den vektgjennomsnittlige, molekylære vekten er 19 000 til 27 000 er administrert til en pasient, kan frigjøringen av den fysiologisk aktive substansen fra sammensetningen med opprettholdt frigjøring *in vivo* bli
- 25 opprettholdt ved den effektive medikamentkonsentrasjonen i blodet for en periode fra omkring 120 til 400 dager. I dette tilfellet som for eksempel gjelder for et forsøksdyr, slik som rotte og lignende, er forholdet av den maksimale blodkonsentrasjon av de aktive ingrediensene innenfor 24 timer etter administrasjonen til den gjennomsnittlige blodkonsentrasjonen av de aktive ingrediensene fra 24 timer til 1 måned etter
- 30 administrasjonen 10 til 90 og forholdet av den maksimale blodkonsentrasjon av de aktive ingrediensene innenfor 24 timer etter administrasjonen til den gjennomsnittlige blodkonsentrasjon av de aktive ingrediensene fra 1 måned til 6 måneder etter administrasjonen er 20 til 500. AUC av den aktive ingrediensen innenfor 24 timer etter administrasjonen kalkulert fra blodkonsentrasjonen er 1 til 20 % av total AUC og AUC
- 35 av den aktive ingrediensen fra 24 timer til 1 måned etter administrasjonen kalkulert fra blodkonsentrasjonen er 10 til 50 % av total AUC og AUC av den aktive ingrediensen fra 1 måned til 6 måneder etter administrasjonen er 40 til 90 % av total AUC.

En frigjøringssegenskap av et medikament i sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen er påvirket ved en lastemengde av medikamentet ved fremstilling, tilsetninger slik som stearinsyre, flere ovenfor beskrevne forhold slik som andre fremstillingsforhold eller en formulering. Et ideelt mønster av blodkonsentrasjon korresponderende til den tiltenkte perioden med opprettholdt frigjøring, kan derfor bli valgt ved å regulere dem som hensiktsmessige. Reguleringen av lastemengden av et medikament i fremstilling eller tilsetningene slik som stearinsyre, muliggjør spesielt en kontroll av en frigjøringsrate ved startdel (fra 24 timer til 1 måned etter administrasjon) og derfor kan et preparat med opprettholdt frigjøring som viser en ideell blodkonsentrasjon, bli fremstilt.

Imens en sammensetning med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen kan være for anvendelse som et profylaktisk/terapeutisk middel mot ulike sykdommer avhengig av typen av den fysiologisk aktive substansen inneholdt deri, når for eksempel den fysiologisk aktive substansen er et LH-RH-derivat, kan den være for anvendelse som et profylaktisk/terapeutisk middel mot en hormonavhengig sykdom, spesielt en kjønnsormonavhengig sykdom, slik som en kjønnsormonavhengig cancer (for eksempel prostatacancer, livmorscancer, brystcancer og hypofysetumor og så videre), prostatahyperplasi, endometriose, livmorfibroid, tidlig pubertet, dysmenoré, amenoré, premenstruelt syndrom og multilokulært ovariesyndrom. Et profylaktisk middel mot premenopausebrystcancer postoperativ tilbakekomst, et profylaktisk/terapeutisk middel mot en sykdom slik som Alzheimer sykdom eller immunsvikt, og et prevensjonsmiddel (eller når en tilbakekalt effekt etter medikamenttilbaketrekking er benyttet, et profylaktisk/terapeutisk middel mot ufruktbarhet) og lignende. I tillegg kan det være for anvendelse som et profylaktisk/terapeutisk middel mot en godartet eller ondartet tumor som er kjønnsormon-uavhengig, men er LH-RH-sensitiv.

En administrasjon av en effektiv dose av det foreliggende terapeutiske/profylaktiske middel til pattedyr kan derfor være for anvendelse i forebygging/behandling av en kjønnsormon-avhengig sykdom, slik som en hormonavhengig sykdom, spesielt kjønnsormon-avhengig cancer (for eksempel prostatacancer, livmorscancer, brystcancer og hypofysetumor og så videre), prostatisk hyperplasi, endometriose, livmorfibroid, tidlig pubertet, dysmenoré, amenoré, premenstruelt syndrom og multilokulært ovariesyndrom og lignende og kan forebygge unnfangelse, og kan videre forebygge en premenopause-brystcancer-postoperativ tilbakekomst.

Foreliggende oppfinnelse er videre beskrevet ved å referere til de følgende eksemplene og komparative eksemplene, som ikke er ment til å begrense oppfinnelsen.

Eksempler

- 5 Den vektgjennomsnittlige, molekylære vekten og innholdet av hver polymer i de følgende eksemplene og komparative eksemplene er en polystyrenredusert vektgjennomsnittlig molekylær vekt målt ved gelgjennomtrengende kromatografi (GPC) ved å benytte en monodispersert polystyren som en referansesubstans og et innhold av hver polymer kalkulert fra dem. Alle målinger er utført med et GPC-apparat med høy
- 10 hastighet (HLC-8120GPC; Tosoh Corporation) ved å benytte SuperH4000 x 2 og SuperH2000 (begge Tosoh Corporation) som en kolonne, og tetrahydrofuran som en mobil fase ved en strømningshastighet på 0,6 ml/min. Deteksjonen er utført basert på den differensielle, refraktive indeksen.
- 15 En fremgangsmåte for måling av et blodmedikamentnivå inkluderer de følgende fremgangsmåtene. For leuprorelinacetat er for eksempel leuprorelinacetat og ¹²⁵I-merket leuprorelinacetat i en serumprøve kompetitivt reagert med et kanin-anti-leuprorelinacetatserum. En geit-anti-kanin- γ -globulinserumløsning som et andre antistoff og en normal kaninserumløsning er tilsatt til det produserte konjugatet og
- 20 reagert og sentrifugert, etterfulgt ved måling av en radioaktivitet av presipitatet. Leuprorelinacetatkonsentrasjon i serumprøven er oppnådd fra en kalibreringskurve produsert ved det samme tidspunktet.

I tillegg er "leuprorelinacetat" referert til som "TAP-144" i figurene.

25

Eksempel 1 (Referanse)

- En løsning av 3,83 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 14 300) i 6,4 g av diklormetan ble tilsatt til en løsning fremstilt ved å tilsette 4,56 g av metanol til 0,96 g av frysetørket pulver av leuprorelinacetat, løse opp pulveret med
- 30 oppvarming ved omkring 50 °C og så avkjøling til romtemperatur (25 °C) og dispersert for å fremstille oljefasen (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 20 %. Etter at O-fasen var avkjølt til omkring 15 °C ble løsningen helt i 0,8 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 15 °C og ble emulgert med en
- 35 homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjon (turbin rotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket for omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 μ m, så ble

mikrokapslene presipitert og samlet ved å benytte en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 2 500 rpm). De samlede mikrokapslene ble redispergert i destillert vann. Mikrokapslene ble presipitert og samlet ved å repetere den samme sentrifugeoperasjonen og så redispergert i en liten mengde av vann og nevnte blanding
 5 ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske sammen med 0,507 g mannitol og frosset, så frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå det blandede pulveret av de leuprorelin-inneholdende mikrokapslene og mannitol (heretter referert til som "mikrokapselpulver").

- 10 Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,3 % og utbyttet var omkring 63 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18 %. Betegnelsen "innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen" som referert til her, betyr en kalkulert rate hvor verdien kalkulert ved å gange den totale lastede vekten av hvert råmateriale (leuprorelinacetat, melkesyrepolymer og mannitol) ved utbyttet (heretter referert til som "oppnådd mengde"), etterfulgt ved å
 15 gange med "innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselpulveret" delt på verdien kalkulert ved å trekke fra mengden av mannitol fra den oppnådde mengden, det betyr verdien kalkulert ved den følgende formel:

20
$$\text{Innhold (\%)} \text{ av leuprorelinacetat i mikrokapselen} = [\text{Total (g) av den lastede vekten av hvert råmateriale}] \times [\text{Utbytte (\%)}] \times [\text{Innhold (\%)} \text{ av leuprorelinacetat i mikrokapselpulveret}] / [[\text{Total (g) av den lastede vekten av hvert råmateriale}] \times [\text{Utbytte (\%)}] - [\text{Mengde (g) av mannitol}]]$$

- 25 hvor $[\text{Total (g) av den lastede vekten av hvert råmateriale}] \times [\text{Utbytte (\%)}] = [\text{Oppnådd mengde (g)}]$,

og korresponderer til innholdet av leuprorelinacetat som den fysiologisk aktive substansen i forhold til hele mikrokapselen (det samme gjelder her senere).

30

Eksempel 2 (Referanse)

- Mikrokapselpulveret ble oppnådd på den samme måten som i eksempel 1 med unntak av at temperaturen etter oljefasen (O-fase) ble fremstilt og temperaturen av 0,1 vekt% vannholdig løsning av polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry
 35 Co., Ltd.) ble justert til omkring 20 °C.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,1 % og utbyttet var omkring 64 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 17,8 %.

5 **Eksempel 3 (Referanse)**

Mikrokapselpulveret ble oppnådd på den samme måten som i eksempel 1 med unntak av at temperaturen etter oljefasen (O-fase) ble fremstilt og temperaturen av 0,1 vekt% vannholdig løsning av polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) ble justert til omkring 25 °C.

10

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 14,3 % og utbyttet var omkring 64 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 16,8 %.

15 **Eksempel 4 (Referanse)**

Mikrokapselpulveret ble oppnådd på den samme måten som eksempel 1 med unntak av at temperaturen etter oljefasen (O-fase) var fremstilt og temperaturen av 0,1 vekt% vannholdig løsning av polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) ble justert til omkring 30 °C.

20

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 13,4 % og utbyttet var omkring 67 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 15,6 %.

25 **Eksempel 5 (Referanse)**

En løsning av 119,5 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 14 100) i 200 g av diklormetan ble justert til 30 °C og denne løsningen ble tilsatt til en løsning hvor 142,5 g av metanol var tilsatt til 30,0 g leuprorelinacetat, løst opp ved oppvarming ved omkring 40 °C og så avkjølt til romtemperatur (25 °C) og nevnte
30 blanding ble dispergert for å fremstille oljefasen (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 20 %. Etter at O-fasen ble avkjølt til omkring 15 °C, ble så løsningen helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 15 °C og ble emulgert med HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å
35 fremstille O/W-emulsjonen (turbिनrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumpe-rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på

75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastighet: omkring 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble redispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm, så ble
5 21,1 g mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 14 % og utbyttet var omkring 55 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,1 %.

10 **Eksempel 6 (Referanse)**

En løsning av 119,5 g av DL-melkesyrepolymer (den vektgjennomsnittlige, molekylære vekten: 14 100) i 200 g av diklormetan ble justert til 30 °C og denne løsningen ble tilsatt til en løsning hvor 142,5 g av metanol var tilsatt til 30,0 g av leuprorelinacetat, løst opp ved oppvarming ved omkring 40 °C og så avkjølt til romtemperatur (25 °C) og nevnte
15 blanding ble dispergert for å fremstille oljefasen (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 20 %. Etter at O-fasen var avkjølt til omkring 20 °C ble så løsningen helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 20 °C og ble emulgert med HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å
20 fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastigheten: omkring
25 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble redispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 95 µm, så ble 17,2 g mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,0 % og utbyttet var omkring 76 %. Fra resultatene er det funnet at innholdet av
30 leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,5 %.

Komparativt eksempel 1

Til 0,87 g av leuprorelinacetat ble 1 g av destillert vann tilsatt for å løse opp. Til denne løsningen ble det tilsatt en løsning av 7,65 g av DL-melkesyrepolymer (vekt-
35 gjennomsnittlig, molekylær vekt: 13 900) i 12,8 g av diklormetan og lett dispergert ved hånd, så primært emulgert med Polytron (Kinematica) i omkring 30 sekunder for å fremstille W/O-emulsjonen (rotasjonsfrekvens: omkring 1 000 rpm). Ved dette punktet

er lastemengden av medikamentet 10 %. Etter at denne W/O-emulsjonen ble avkjølt til omkring 15 °C ble løsningen så helt i 1,6 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 15 °C og sekundært emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille W/O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne W/O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet ved å benytte en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 2 500 rpm). De samlede mikrokapslene ble re-dispergert i et lite volum av destillert vann, tilsatt 0,9 g av mannitol og frysetørket med frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 7,7 % og utbyttet var omkring 62 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 9,1 %.

Komparativt eksempel 2

En løsning av 3,83 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 13 900) i 6,4 g av diklormetan ble tilsatt til en løsning hvor 7,79 g av metanol ble tilsatt til 1,64 g av det frysetørkede pulveret av leuprorelinacetat, løst opp med oppvarming ved omkring 50 °C og så avkjølt til romtemperatur (25 °C) og nevnte blanding ble dispergert for å fremstille oljefasen (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 30 %. Så ble O-fasen helt i 0,8 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 15 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet ved sentrifugering (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 2 500 rpm). De samlede mikrokapslene ble re-dispergert i destillert vann. Mikrokapslene ble presipitert og samlet med å repetere den samme sentrifugeoperasjonen for å samle dem, og så re-dispergert i en liten mengde av vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske sammen med 0,578 g av mannitol og frosset, så frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,8 % og utbyttet var omkring 74 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 19,3 %.

5 **Komparativt eksempel 3**

En løsning av 3,83 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 14 300) i 6,4 g av diklormetan ble tilsatt til en løsning fremstilt ved å tilsette 9,80 g av metanol til 2,06 g av det frysetørkede pulveret av leuprorelinacetat, løse opp pulveret ved oppvarming ved omkring 50 °C og avkjøling til romtemperatur (25 °C) og
 10 dispergert for å fremstille oljefasen (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 35 %. Så ble O-fasen helt i 0,8 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 15 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000
 15 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet ved å benytte en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 2 500 rpm). De samlede mikrokapslene ble re-dispergert i destillert vann. Mikrokapslene ble presipitert ved sentrifugeoperasjonen for å samle dem, og så re-dispergert i en liten
 20 mengde av vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske sammen med 0,623 g av mannitol og frosset, så frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,0 % og
 25 utbyttet var omkring 73 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 17,3 %.

Eksperimenteksempel 1

Hver 29 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 1 eller 34 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i komparativt eksempel 1 ble suspendert i omkring 0,4 ml av
 30 fordelingsmiddel og subkutant administrert til en rotte (4,5 mg dose kalkulert som leuprorelinacetat), så ble leuprorelinacetatkonsentrasjonen i serumet målt. Overgangen av blodkonsentrasjon innenfor 24 timer og opp til 13 uker etter administrasjonen er vist i Fig. 1. De kalkulerede resultatene av den maksimale konsentrasjon (Cmaks) og arealet under blodkonsentrasjons-tidskurven (AUC) innenfor 24 timer etter administrasjonen
 35 og AUC (fra startdel) fra 24 timer til én måned etter administrasjonen er vist i tabell 1. Som vist i Fig. 1 og tabell 1 er Cmaks og AUC innenfor 24 timer etter administrasjonen

i eksempel 1 lavere og blodkonsentrasjonen og AUC fra startdel er høyere enn dem i komparativt eksempel 1. Det betyr at en fremstilling ved å benytte O/W-fremgangsmåten kan tilveiebringe undertrykkelse av overdreven medikamentfrigjøring innenfor 24 timer etter administrasjonen og resulterer i den største forbedringen av overgangen av blodkonsentrasjon på startdel.

Tabell 1

	Innenfor 24 timer etter administrasjonen		Fra 24 timer til én måned etter administrasjonen
	Cmax [ng/ml]	AUC [ng uke/ml]	AUC [ng uke/ml]
Eksempel 1	115,5	4,0	23,1
Komparativt eksempel 1	211,9	5,1	3,2

10 Eksperimenteksempel 2

Hvert innfellingsforhold av leuprorelinacetat i mikrokapselpulverne fremstilt i eksempel 1, komparativt eksempel 2 eller komparativt eksempel 3, ble kalkulert. Resultatene er vist i tabell 2. Betegnelsen "et innfellingsforhold av leuprorelinacetat" som her referert til, betyr en rate kalkulert med å dele" et innhold av leuprorelinacetat i mikrokapselen" ved "en lastemengde av leuprorelinacetat". Som vist i tabell 2 var innfellingsforholdet i stor grad redusert i de komparative eksemplene hvor lastemengden var 30 % eller mer.

Tabell 2

	Eksempel 1	Komparativt eksempel 2	Komparativt eksempel 3
lastemengde av leuprorelinacetat [%]	20	30	35
innfelt forhold av leuprorelinacetat [%]	90,0	64,3	49,4

Eksperimenteksempel 3

Hver 29 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 1, 30 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 2, 32 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 3, eller 34 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 4, ble suspendert i omkring
5 0,4 ml av dispergeringsmidlet, og subkutan administrert til en rotte (4,5 mg dose kalkulert som leuprorelinacetat) så ble leuprorelinacetatkonsentrasjonen i serumet målt. Overgangen av blodkonsentrasjon innenfor 24 timer og opp til 13 uker etter administrasjonen er vist i Fig. 2. Resultatet av forholdet mellom emulgeringstemperaturen og Cmaks innenfor 24 timer etter administrasjonen, er vist i Fig. 3, resultatet av forholdet
10 mellom emulgeringstemperaturen og AUC innenfor 24 timer etter administrasjonen er vist i Fig. 4 og resultatet av forholdet mellom emulgeringstemperaturen og AUC av opprettholdelsesdelen (4 uker eller senere etter administrasjonen) er vist i Fig. 5. Som vist i figurer 2, 3 og 4, ble Cmaks og AUC innenfor 24 timer etter administrasjonen redusert avhengig av emulgeringstemperaturen. Det betyr at hevingen av emulgerings-
15 temperaturen kan tilveiebringe undertrykkelsen av initial overdreven medikamentfrigjøring etter administrasjon. Som videre vist i Fig. 2 og 5 var blodkonsentrasjonsnivået og AUC av opprettholdelsesdelen økt avhengig av emulgeringstemperaturen. Det betyr at hevingen av emulgeringstemperaturen kan tilveiebringe forbedringen av overgangen av blodkonsentrasjon på opprettholdelsesdelen.

20

Eksperimenteksempel 4

Hver 32 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 5 eller 28 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 6 ble suspendert i omkring 0,4 ml av dispergeringsmidlet og subkutan administrert til en rotte (4,5 mg dose kalkulert som leuprorelinacetat), så
25 ble leuprorelinacetatkonsentrasjonen i serumet målt. Overgangen av blodkonsentrasjon opp til 13 uker etter administrasjonen er vist i Fig. 6. Resultatet av forholdet mellom emulgeringstemperaturen og Cmaks innenfor 24 timer etter administrasjonen, er vist i Fig. 3, resultatet av forholdet mellom emulgeringstemperaturen og AUC innenfor 24 timer etter administrasjonen er vist i Fig. 4 og resultatet av forholdet mellom
30 emulgeringstemperaturen og AUC av opprettholdelsesdelen (4 uker eller senere etter administrasjonen) er vist i Fig. 5. Som vist i Fig. 3, 4 og 6, blir Cmaks og AUC innenfor 24 timer etter administrasjonen, redusert avhengig av emulgeringstemperaturen. Det betyr at hevingen av emulgeringstemperaturen kan tilveiebringe den initiale, overdrevne medikamentfrigjøringen etter administrasjonen. Som videre vist i Figurer 5 og 6 var
35 blodkonsentrasjonsnivået og AUC av opprettholdelsesdelen økt avhengig av emulgeringstemperaturen. Det betyr at hevingen av emulgeringstemperaturen kan tilveiebringe forbedringen av blodkonsentrasjonsovergangen på opprettholdelsesdelen.

Eksperimenteksempel 5

Hvert mikrokapselpulver (45 mg kalkulert som leuprorelinacetat) fremstilt i eksempel 6 eller komparativt eksempel 1 og dispergeringsløsningsmidlet (1 ml volum) ble blandet
5 og lett dispergert ved hånd til homogen dispersjon. Tidspunktet fra blandingen ble initiert inntil blandingen var uniformt dispergert, ble målt. Resultatet er vist i Fig. 7. Blandingen av eksempel 6 ble dispergert i en kortere tid enn den av komparativt eksempel 1.

10 Komparativt eksempel 4

Til 2,4 g av leuprorelinacetat ble 11,4 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 9,6 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekyllær vekt: 21 700) i 16,8 g diklormetan tilsatt og dispergert for å fremstille en
15 homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 20 %. Så ble O-fasen helt i 2 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-
20 emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble blandingen resentrifugert for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 1,27 g av mannitol tilsatt til denne
25 blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,3 % og
30 utbyttet var omkring 65 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 17,9 %. Betegnelsen "innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen" som referert til her, betyr en kalkulert rate hvor verdien kalkulert ved å gange totalen av den lastede vekten av hvert råmateriale (leuprorelinacetat, melkesyrepolymer og mannitol) ved utbyttet (heretter referert til som "oppnådd mengde"),
35 etterfulgt ved å gange med "innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselpulveret" og delt på verdien kalkulert ved å trekke fra mengden av mannitol fra den oppnådde

mengden og korresponderer til innholdet av leuprorelinacetat som den fysiologisk aktive substansen i forhold til hele mikrokapselen (det samme gjelder her senere).

Komparativt eksempel 5

- 5 Til 1,2 g av leuprorelinacetat ble 5,7 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,8 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekyllær vekt: 26 100) i 8,4 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av
- 10 medikamentet 19 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en
- 15 sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding resentrifugert for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og
- 20 nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

- Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 14,7 % og
- 25 utbyttet var omkring 54 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 17,9 %.

Komparativt eksempel 6

- Til 1,35 g av leuprorelinacetat ble 6,41 g av metanol tilsatt for å løse opp under
- 30 oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,65 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekyllær vekt: 21 700) i 8,14 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt%
- 35 polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille en O/W-emulsjon (turbinrotasjonsfrekvens: omkring

7 000 rpm). O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble blandingen sentrifugert igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt dertil og blandingen ble dispergert i en liten mengde av destillert vann. Dispersjonen ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,8 % og utbyttet var omkring 55 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 20,3 %.

Eksempel 7

Til 1,14 g av leuprorelinacetat og 0,269 g av stearinsyre ble 5,7 g metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,53 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 700) i 7,93 g av diklormetan tilsatt og blandet ved omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 19 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblender (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding resentrifugert for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,4 % og utbyttet var omkring 57 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,5 %. Betegnelsen "innholdet av leuprorelinacetat i

mikrokapselen" som referert til her betyr en kalkulert rate hvor verdien kalkulert ved å gange totalen av den lastede vekten av hvert råmateriale (leuprorelinacetat, melkesyre-polymer, stearinsyre og mannitol) ved utbyttet (heretter referert til som "oppnådd mengde"), etterfulgt ved å gange med "innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapsel-pulveret" delt på verdien kalkulert ved å trekke fra mengden av mannitol fra den oppnådde mengden, og korresponderer til innholdet av leuprorelinacetat som den fysiologisk aktive substansen i forhold til hele mikrokapselen (det samme gjelder her senere).

10 **Eksempel 8**

Til 1,14 g av leuprorelinacetat og 0,269 g av stearinsyre ble 5,7 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,53 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 26 100) i 7,93 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 19 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding resentrifugert for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

30 Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 14,7 % og utbyttet var omkring 56 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 17,8 %.

Eksempel 9

35 Til 1,29 g av leuprorelinacetat og 0,3025 g av stearinsyre ble 6,413 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,347 g av DL-melkesyrepolymer (vekt-

gjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 700) i 7,608 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 21,7 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergineformet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 17,1 % og utbyttet var omkring 58 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 20,5 %.

20

Eksempel 10

Til 1,29 g av leuprorelinacetat og 0,3025 g av stearinsyre ble 6,413 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,347 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 26 100) i 7,608 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 21,7 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-

formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,2 % og
5 utbyttet var omkring 59 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,2 %.

Eksempel 11 (Referanse)

Til 1,35 g av leuprorelinacetat og 0,079 g av stearinsyre (0,25 ganger mol av
10 leuprorelinacetat) ble 6,4 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,57 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 8,0 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet
15 22,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet
20 gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, nevnte blanding ble så sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av
25 destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 18,1 % og
30 utbyttet var omkring 68 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 21,1 %.

Eksempel 12

Til 1,35 g av leuprorelinacetat og 0,157 g av stearinsyre (0,5 ganger mol av leuprorelinacetat), ble 6,4 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,5 g av
35 DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,9 g av diklor-

metan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinsrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble den nevnte blandingen sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 17,5 % og utbyttet var omkring 56 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 21,1 %.

Eksempel 13

Til 1,35 g av okleuprorelinacetat og 0,315 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 6,4 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,34 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,6 g av diklor-

metan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinsrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en

aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,7 % og
5 utbyttet var omkring 52 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 20,5 %.

Eksempel 14

Til 1,35 g av leuprorelinacetat og 0,471 g av stearinsyre (1,5 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 6,4 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble det tilsatt en løsning på 4,19 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,34 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Så ble O-fasen
15 helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en
20 åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og
25 nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 17,1 % og
30 utbyttet var omkring 73 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 19,7 %.

Eksempel 15

Til 1,23 g av leuprorelinacetat og 0,287 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 5,8 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,49 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,9 g av diklor-

metan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 20,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinsrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

15

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,8 % og utbyttet var omkring 66 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,5 %.

20 **Eksempel 16**

Til 1,29 g av leuprorelinacetat og 0,300 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 6,1 g av metanol tilsatt for å løse opp ved oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,42 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,7 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 21,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinsrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en

35

aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,9 % og
5 utbyttet var omkring 56 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 19,2 %.

Eksempel 17

Til 1,41 g av leuprorelinacetat og 0,328 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelin-
10 cetat) ble 6,7 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 4,27 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,5 g av diklor-
etan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 23,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av
15 en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann
tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble
20 mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene. Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en
25 aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.

Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 17,0 % og
utbyttet var omkring 71 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelin-
30 acetat i mikrokapselen var 19,6 %.

Eksempel 18

Til 1,47 g av leuprorelinacetat og 0,342 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelin-
acetat) ble 7,0 g av metanol tilsatt for å løse opp under oppvarming ved omkring 40 °C,
35 så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble det tilsatt en løsning på 4,20 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 7,4 g av diklormetan og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-

- fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 24,5 %. Så ble O-fasen helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbिनrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann 5 tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Destillert vann ble tilsatt til mikrokapslene for vasking, så ble nevnte blanding sentrifugert om igjen for å presipitere mikrokapslene.
- 10 Etter at supernatanten var fjernet ble 0,635 g av mannitol tilsatt til denne blandingen for å dispergere i en liten mengde av destillert vann og nevnte blanding ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret.
- 15 Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,3 % og utbyttet var omkring 77 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,6 %.

Eksempel 19

- 20 Til 33,75 g av leuprorelinacetat og 7,56 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 160,33 g av metanol tilsatt for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning av 108,68 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 190,2 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen 25 oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Etter at O-fasen var justert til omkring 30 °C ble O-fasen så helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbिनrotasjons-
- 30 frekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastigheten: omkring 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble 35 redispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm, så ble 17,2 g av mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det

oppnådde mikrokapselpulveret var 18,2 % og utbyttet var omkring 80 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 20,9 %.

Eksempel 20

5 Til 30,0 g av leuprorelinacetat og 6,725 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 142,5 g av metanol tilsatt for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning av 113,28 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 198,23 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen
10 oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 20,0 %. Etter at O-fasen ble justert til omkring 30 °C ble O-fasen så helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjons-
15 frekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastigheten: omkring 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble
20 re-dispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm, så ble 17,2 g av mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,6 % og utbyttet var omkring 80 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 19,0 %.

25

Eksempel 21

Til 22,68 g av leuprorelinacetat og 5,08 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) ble 107,7 g av metanol tilsatt for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på
30 80,24 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 26 100) i 140,4 g av diklormetan tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 21,0 %. Etter at O-fasen ble justert til omkring 30 °C ble O-fasen så helt i 18 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.)
35 på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000

rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastigheten: omkring 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble
5 redispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm, så ble 13,3 g av mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 16,5 % og utbyttet var omkring 73 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 19,4 %.

10

Eksempel 22

Til 31,5 g av leuprorelinacetat ble 130,08 g av metanol tilsatt for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 111,44 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig,
15 molekyllær vekt: 26 300) og 7,06 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) i blandingen av 195,0 g av diklormetan og 19,50 g av metanol tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 21,0 %. Etter at O-fasen ble justert til omkring 30 °C ble O-fasen helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40,
20 Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm,
25 så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastigheten: omkring 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble redispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm, så ble 17,2 g av mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå
30 mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 17,5 % og utbyttet var omkring 78 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 20,2 %.

Eksempel 23

35 Til 33,75 g av leuprorelinacetat ble 141,31 g av metanol tilsatt for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 108,68 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig,

molekylær vekt: 22 100) og 7,56 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) i blandingen av 190,2 g av diklormetan og 19,02 g av metanol tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er laste-
mengden av medikamentet 22,5 %. Etter at O-fasen ble justert til omkring 30 °C, ble O-
5 fasen helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm.). Denne O/W-emulsjonen ble
10 i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm og strømningshastigheten: omkring 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble redispergert i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm, så ble 17,2 g av
15 mannitol tilsatt og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 18,4 % og utbyttet var omkring 77 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 21,2 %.

20 **Eksempel 24**

Til 30 g av leuprorelinacetat ble 122,68 g av metanol tilsatt for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble en løsning på 113,28 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 22 100) og 6,725 g av stearinsyre (1 ganger mol av leuprorelinacetat) i
25 blandingen av 198,2 g av diklormetan og 19,82 g av metanol tilsatt og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er laste- mengden av medikamentet 20 %. Etter at O-fasen ble justert til omkring 30 °C ble O-fase helt i 25 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble
30 emulgert med en HOMOMIC LINE FLOW (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille en O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm og sirkulasjonspumperotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm). Denne O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene kontinuerlig presipitert med en sentrifuge (H-600S; Kokusan Enshinki; rotasjonsfrekvens: omkring 2 000 rpm, strømningshastigheten: omkring
35 600 ml/min) og samlet. De samlede mikrokapslene ble dispergert igjen i en liten mengde av destillert vann og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 90 µm. Så ble

19,9 g av mannitol tilsatt dertil og frysetørket med frysetørker (DFM-05A-S, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapselpulveret var 15,4 % og utbyttet var omkring 66 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 18,7 %.

5

Eksempel 25 (Referanse)

Til 1,35 g av leuprorelinacetat og 0,907 g av stearinsyre (3 ganger mol av leuprorelinacetat) ble det tilsatt 6,4 g av metanol for å løse opp med oppvarming ved omkring 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble det tilsatt en
10 løsning på 3,74 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 6,5 g av diklormetan og blandet under omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Denne O-fasen ble helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og
15 ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille en O/W-emulsjonen (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Til mikrokapslene ble det tilsatt destillert
20 vann for vasking og det ble sentrifugert igjen for å presipitere. Etter fjerning av supernatanten ble 0,635 g av mannitol tilsatt dertil og blandingen ble dispergert med en liten mengde av destillert vann. Dispersjonen ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det
25 oppnådde mikrokapselpulveret var 9,6 % og utbyttet var omkring 44 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 12,2 %.

Eksempel 26 (Referanse)

Til 1,35 g av leuprorelinacetat og 1,513 g av stearinsyre (5 ganger mol av leuprorelinacetat) ble det tilsatt 6,4 g av metanol for å løse opp med oppvarming ved omkring
30 40 °C, så ble denne løsningen justert til 30 °C. Til denne løsningen ble det tilsatt en løsning på 3,14 g av DL-melkesyrepolymer (vektgjennomsnittlig, molekylær vekt: 21 800) i 5,5 g av diklormetan og blandet med omrøring for å fremstille en homogen oljefase (O-fase). Ved dette punktet er lastemengden av medikamentet 22,5 %. Denne
35 O-fasen ble helt i 1 l av en vannholdig løsning av 0,1 vekt% polyvinylalkohol (EG-40, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) på forhånd justert til omkring 18 °C og ble emulgert med en homoblander (Tokushu Kika Kogyo Corporation) for å fremstille

en O/W-emulsjon (turbinrotasjonsfrekvens: omkring 7 000 rpm). O/W-emulsjonen ble i-vann tørket i omkring 3 timer og siktet gjennom en sikt som har en åpning på 75 µm, så ble mikrokapslene presipitert og samlet med en sentrifuge (CR5DL; Hitachi, Ltd.; rotasjonsfrekvens: omkring 3 000 rpm). Til mikrokapslene ble det tilsatt destillert vann
5 for vasking og ble sentrifugert igjen for å presipitere. Etter fjerning av supernatanten ble 0,635 g av mannitol tilsatt dertil og blandingen ble dispergert i en liten mengde av destillert vann. Dispersjonen ble gjenvunnet i en aubergine-formet flaske. Denne dispersjonen ble frosset og frysetørket med en frysetørker (DF-01H, ULVAC) for å oppnå mikrokapselpulveret. Innholdet av leuprorelinacetat i det oppnådde mikrokapsel-
10 pulveret var 5,3 % og utbyttet var omkring 53 %. Fra resultatene ble det funnet at innholdet av leuprorelinacetat i mikrokapselen var 6,5 %.

Eksperimenteksempel 6

Hver 59 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i komparativt eksempel 4 eller 59 mg av
15 mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 7, ble suspendert i omkring 0,4 ml av dispergeringsmidlet og subkutant administrert til en rotte (9 mg dose kalkulert som leuprorelinacetat), så ble leuprorelinacetatkonsentrasjonene i serumet målt. Overgangen av blodkonsentrasjon er vist i Fig. 8. For perioden fra 1 uke til 10 uker etter administrasjonen var blodkonsentrasjonsnivået av eksempel 7 mye høyere enn den av komparativt
20 eksempel 2. Det betyr at en tilføyning av stearinsyre kan resultere i forbedringen av frigjøringsraten av medikamentet og kan tilveiebringe forbedringen av blodkonsentrasjonsnivåene på startdel (fra 24 timer til 1 måned etter administrasjonen) og opprettholdelsesdel (1 måned eller senere etter administrasjonen).

Eksperimenteksempel 7

Hver 61 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i komparativt eksempel 5, 61 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 8, eller 59 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 10, ble suspendert i omkring 0,4 ml av dispergeringsmidlet og subkutant administrert til en rotte (9 mg dose kalkulert som leuprorelinacetat), så ble
30 leuprorelinacetatkonsentrasjonene i serumet målt. Overgangen av blodkonsentrasjon er vist i Fig. 9. I perioden 4 uker etter administrasjonen var blodkonsentrasjonsnivået av eksempel 8 og eksempel 10 mye høyere enn den av komparativt eksempel 3. I den dalende delen i andre dag etter administrasjonen observert i eksempel 8 opprettholdt eksempel 10 det høye nivået og viste mer gunstig blodkonsentrasjonsmønster. Det betyr
35 at en kontroll av en additiv mengde av stearinsyre og en lastedose av medikamentet kan tilveiebringe kontrollen av frigjøringsraten på startdel (fra 24 timer til 1 måned etter administrasjonen) og oppnåelsen av det ideelle blodkonsentrasjonsmønsteret.

Eksperimenteksempel 8

Innfellingsforholdene av leuprorelinacetat i mikrokapselpulverne fremstilt i eksempel 15, eksempel 16, eksempel 13, eksempel 17 og eksempel 18, ble henholdsvis kalkulert.

- 5 Resultatene er vist i tabell 3. Betegnelsen "et innfellingsforhold av leuprorelinacetat" som her referert til, betyr en rate kalkulert ved å dele" et innhold av leuprorelinacetat i mikrokapselen" ved "en lastemengde av leuprorelinacetat". Som vist i tabell 3 ble en lett reduserende tendens av innfellingsforholdet observert etter at lastemengden overskred 23,5 %.

10

Tabell 3

	Eksempel 15	Eksempel 16	Eksempel 13	Eksempel 17	Eksempel 18
Molforhold av tilsatt stearinsyre i forhold til leuprorelinacetat	1	1	1	1	1
Lastemengde av leuprorelinacetat [%]	20,5	21,5	22,5	23,5	24,5
Innfellingsforhold av leuprorelinacetat [%]	90,2	89,3	91,0	83,7	76,1

15

Eksperimenteksempel 9

Innfellingsforholdene av leuprorelinacetat i mikrokapselpulverne fremstilt i henholdsvis komparativt eksempel 4, eksempel 11, eksempel 12, eksempel 13, eksempel 14, eksempel 25 og eksempel 26 ble kalkulert. Resultatene er vist i tabell 4. En reduserende
 20 tendens av innfellingsforhold ble observert etter at molforholdet av den tilsatte stearinsyren i forhold til leuprorelinacetat overskred 1,5.

Tabell 4

	Kom- parativt eksempel 4	Eksempel 11	Eksempel 12	Eksempel 13	Eksempel 14	Eksempel 25	Eksempel 26
Molforhold av tilsatt stearinsyre i forhold til leuprorelin- acetat	0	0,25	0,5	1,0	1,5	3,0	5,0
Laste- mengde av leuprorelin- acetat [%]	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5
Innfellings- forhold av leuprorelin- acetat [%]	90,4	93,6	93,9	91,0	87,6	54,1	28,8

5 Eksperimenteksempel 10

59 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i komparativt eksempel 4, 54 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i komparativt eksempel 6, 50 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 19, 54 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 20 og 55 mg av mikrokapselpulveret fremstilt i eksempel 21 ble henholdsvis suspendert i omkring 0,4 ml av dispergeringsmiddel, og subkutant administrert til en rotte (9 mg dose som leuprorelinacetat), så ble leuprorelinacetatkonsentrasjonene i serumet målt. Resultatene av det maksimale blodnivået (Cmaks) og AUC innenfor 24 timer etter administrasjonen, AUC fra 24 timer til én måned etter administrasjonen (startdel) og serumkonsentrasjon av den sjette måned etter administrasjonen er vist i tabell 5. Som sett fra tabell 5 hadde fremstillingen av eksempler 19, 20 og 21 hvor lastemengden av medikamentet er omkring 20 til 22,5 % og stearinsyre er innbefattet, et høyt blodnivå og AUC for startdelen, sammenlignet med fremstillingen av komparative eksempler 4 og 6 hvor lastemengden av medikamentet er omkring 20 til 22,5 % og stearinsyre ikke er innbefattet. På den andre siden ble medikamentet detektert fra blod til og med ved 6 måneder etter

administrasjonen og det er bekreftet at medikamentet er frigjort over en lang tidsperiode. Det betyr at overgangen av blodnivå i startdel kan bli forbedret signifikant ved å inneholde stearinsyre.

5

Tabell 5

	Innenfor 24 timer etter administrasjonen		24 timer til én måned etter administrasjonen	Seks måneder etter administrasjonen
	Cmaks [ng/ml]	AUC [ng uke/ml]	AUC [ng uke/ml]	Serumkonsentrasjon [ng/ml]
Komparativt eksempel 4	49,07	0,67	1,71	1,02
Komparativt eksempel 6	129,97	1,56	2,30	1,17
Eksempel 19	220,65	3,48	15,01	0,39
Eksempel 20	132,63	1,95	7,06	0,84
Eksempel 21	268,50	4,43	19,77	0,35

Industriell anvendelighet

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen kan inneholde et høyt innhold av en fysiologisk aktiv substans og undertrykker den initiale overdrevne frigjøringen derav og muliggjør en langtidsstabil frigjøringsrate.

Det betyr at undertrykkelsen av den initiale overdrevne frigjøringen av det fysiologisk aktive peptidet og den stabile frigjøringen på medikamentet på startdel etter administrasjon kan bli oppnådd, i tillegg kan sammensetningen med opprettholdt frigjøring av den foreliggende oppfinnelsen stabilt opprettholdt, frigjøre den fysiologisk aktive substansen for en lang periode fra omkring 60 til 400 dager etter administrasjonen ved de effektive blodkonsentrasjonene.

Siden et innhold av en fysiologisk aktiv substans i preparatet i tillegg er høyere enn den av det konvensjonelle preparatet, kan et volum og en vekt av helt preparat med opprettholdt frigjøring nødvendig per enhetsdose av den aktive ingrediensen, bli redusert. Den fysiske byrden kan dermed bli mildnet hos pasienter, slik som smerte ved tidspunktet for administrasjon og forstokkethet etter administrasjon av hensyn til administrasjon av et preparat som har et stort enhetsvolum.

P a t e n t k r a v

1.

Sammensetning med opprettholdt frigjøring, k a r a k t e r i s e r t
 5 v e d at en fysiologisk aktiv substans bestående av et vannløselig, fysiologisk aktivt
 peptid vesentlig er uniformt dispergert i en mikrokapsel bestående av en melkesyre-
 polymer eller et salt derav, hvor den fysiologisk aktive substansen er inneholdt i en
 mengde på 15 til 35 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene, vekt-gjennomsnittlig
 molekyllær vekt av melkesyrepolymere er 19 000 til 27 000 (g/mol),
 10 hvor det fysiologisk aktive peptidet er en LH-RH agonist representert ved en generell
 formel [II]:



15 hvor Y representerer DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal eller DHis (ImBzl) og Z
 representerer NH-C₂H₅ eller Gly-NH₂, eller et salt derav,
 hvor sammensetningen med opprettholdt frigjøring videre inneholder stearinsyre, eller
 et salt derav, i et forhold på 0,5 til 1,5 mol i forhold til 1 mol av det fysiologisk aktive
 peptidet, og hvor melkesyrepolymere er en polymer bestående av kun melkesyre.

20

2.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
 t e r i s e r t v e d at den fysiologisk aktive substansen er et peptid av
 formel:

25



eller et acetat derav.

30 3.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
 t e r i s e r t v e d at et innhold av den inneholdte, fysiologisk aktive
 substansen er 17 til 26 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene.

35 4.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
 t e r i s e r t v e d at den er oppnådd ved

- (i) å løse opp melkesyrepolymere eller saltet derav i et flyktig, vannublandbart første løsningsmiddel for å fremstille en første løsning,
- (ii) løse opp den fysiologisk aktive substansen bestående av det vannløselige, fysiologisk aktive peptidet i et vannblandbart, andre løsningsmiddel for å fremstille en
- 5 andre løsning,
- (iii) blande den resulterende første løsningen og den resulterende andre løsningen for å fremstille en tredje løsning hvor melkesyrepolymere eller saltet derav og den fysiologisk aktive substansen er uniformt oppløst,
- (iv) tilsette stearinsyre til den første løsningen og/eller den andre løsningen i et forhold
- 10 på 0,5 til 1,5 mol i forhold til 1 mol av det fysiologisk aktive peptidet,
- (v) dispergere den resulterende tredje løsningen i en fjerde løsning bestående av en vannholdig løsning av en emulgator for å fremstille en O/W-emulsjon ved en kontrollert temperatur på 15 til 35 °C, og
- (vi) fjerne det første løsningsmidlet og det andre løsningsmidlet fra den genererte
- 15 mikrokapselen ved en fremgangsmåte for i-vann-tørking ved en kontrollert temperatur på 15 til 35 °C.

5.

- Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, k a r a k -
- 20 t e r i s e r t v e d at et blandet løsningsmiddel hvor et vannblandbart tredje løsningsmiddel videre er tilsatt til det første løsningsmidlet er anvendt som et løsningsmiddel for å løse opp melkesyrepolymere eller saltet derav i fremstillingen av den første løsningen.

25 6.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, k a r a k -

t e r i s e r t v e d at det første løsningsmidlet er diklormetan.

7.

- 30 Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, k a r a k -
- t e r i s e r t v e d at det andre løsningsmidlet og/eller det tredje løsningsmidlet er en lavere alkohol.

8.

- 35 Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 7, k a r a k -
- t e r i s e r t v e d at den lavere alkoholen er metanol, etanol eller propanol.

9.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at et volumforhold av det vann-ublandbare løsnings-
5 midlet og det vannblandbare løsningsmidlet i den tredje løsningen er 35:65 til 55:45.

10.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, karakterisert ved at
en polymerkonsentrasjon i den første løsningen er omkring 33 til 45 vekt%.

10

11.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at en lastemengde av den fysiologisk aktive
substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 17 til 50 vekt%.

15

12.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at et innhold av den inneholdte, fysiologisk aktive
substansen er 17 til 26 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene.

20

13.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 12, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at en lastemengde av den fysiologisk aktive
substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 19 til 38 vekt%.

25

14.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 12, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at en lastemengde av den fysiologisk aktive
substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 20 til 23 vekt%.

30

15.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at et forhold av stearinsyren i forhold til de totale
mikrokapslene er 0,01 til 50 vekt%.

35

16.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at et forhold av den vekt-gjennomsnittlige,
molekylære vekten i forhold til den antall-gjennomsnittlige, molekylære vekten er mer
5 enn 1,5.

17.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at melkesyrepolymeren er polymelkesyre eller
10 polylaktid.

18.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at melkesyrepolymeren er poly-DL-melkesyre eller
15 poly-DL-laktid.

19.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at sammensetningen inneholder 1,5 vekt% eller
20 mindre av en melkesyrepolymer som har en molekulær vekt på 5 000 (g/mol) eller
mindre.

20.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
25 t e r i s e r t v e d at sammensetningen inneholder 1,5 vekt% eller
mindre av en melkesyrepolymer som har en molekulær vekt på 3 000 (g/mol) eller
mindre.

21.

30 Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at sammensetningen inneholder 0,1 vekt% eller
mindre av en melkesyrepolymer som har en molekulær vekt på 1 000 (g/mol) eller
mindre.

22.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den vekt-gjennomsnittlige, molekylære vekten av
melkesyrepolymeren er 19 500 til 26 500 (g/mol).

5

23.

Fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning med opprettholdt frigjøring av en
mikrokapsel inneholdende en fysiologisk aktiv substans ved 15 til 35 vekt% i forhold til
de totale mikrokapslene, k a r a k t e r i s e r t v e d at den
10 omfatter trinnene:

15

(i) løse opp en melkesyrepolymer eller et salt derav i et flyktig, vann-
ublandbart første løsningsmiddel for å fremstille en første løsning, hvor
melkesyrepolymeren er en polymer bestående av kun melkesyre,

(ii) løse opp den fysiologisk aktive substansen bestående av et vannløselig,
fysiologisk aktivt peptid i et vannblandbart andre løsningsmiddel for å
fremstille en andre løsning,

20

(iii) blande den resulterende første løsningen og den resulterende andre
løsningen for å fremstille en tredje løsning hvor melkesyrepolymeren
eller saltet derav og den fysiologisk aktive substansen er uniformt løst
opp,

25

(iv) tilsette stearinsyre til den første løsningen og/eller den andre løsningen
eller den tredje løsningen i et forhold på 0,5 til 1,5 mol i forhold til 1 mol
av det fysiologisk aktive peptidet,

30

(v) dispergere den resulterende tredje løsningen i en fjerde løsning bestående
av en vannholdig løsning av et overflateaktivt middel for å fremstille en
O/W-emulsjon ved en kontrollert temperatur på 15 til 35 °C, og

35

(vi) fjerne det første løsningsmidlet og det andre løsningsmidlet fra mikro-
kapselen ved en fremgangsmåte for i-vann-tørking ved en kontrollert
temperatur på 5 til 35 °C,
hvor det fysiologisk aktive peptidet er en LH-RH agonist representert ved
en generell formel [II]:

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

5 hvor Y representerer DLeu, DAla, DTrp, DSer (tBu), D2Nal eller DHis (ImBzl) og Z representerer NH-C₂H₅ eller Gly-NH₂, eller et salt derav, og den vekt-gjennomsnittlige, molekulære vekten av melkesyrepolymeren er 19 000 til 27 000 (g/mol).

24.

10 Fremgangsmåten i henhold til krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at stearinsyren er løst opp i den andre løsningen.

25.

15 Fremgangsmåten i henhold til krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 17 til 50 vekt%.

26.

20 Fremgangsmåten i henhold til krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at et innhold av den inneholdte fysiologisk aktive substansen er 17 til 26 vekt% i forhold til de totale mikrokapslene.

27.

25 Fremgangsmåten i henhold til krav 26, k a r a k t e r i s e r t v e d at en lastemengde av den fysiologisk aktive substansen i fremstillingen av den tredje løsningen er 19 til 38 vekt%.

28.

30 Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1.

29.

35 Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1 for anvendelse i profylakse eller terapeutisk behandling av prostatacancer, prostatisk hyperplasi, endometriose, livmorfibroid, livmorfibrom, tidlig pubertet, dysmenoré eller brystcancer.

30.

Sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1 for anvendelse i profylakse av pre-menopause-brystcancer postoperativ tilbakekomst.

5 31.

Anvendelse av sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1 for fremstillingen av et profylaktisk eller terapeutisk middel for prostatacancer, prostatisk hyperplasi, endometriose, livmorfibroid, livmorfibrom, tidlig pubertet, dysmenoré eller brystcancer.

10

32.

Anvendelse av sammensetningen med opprettholdt frigjøring i henhold til krav 1 for fremstillingen av et profylaktisk middel for premenopause brystcancer-postoperativ tilbakekomst.

15

1/5

Fig. 1

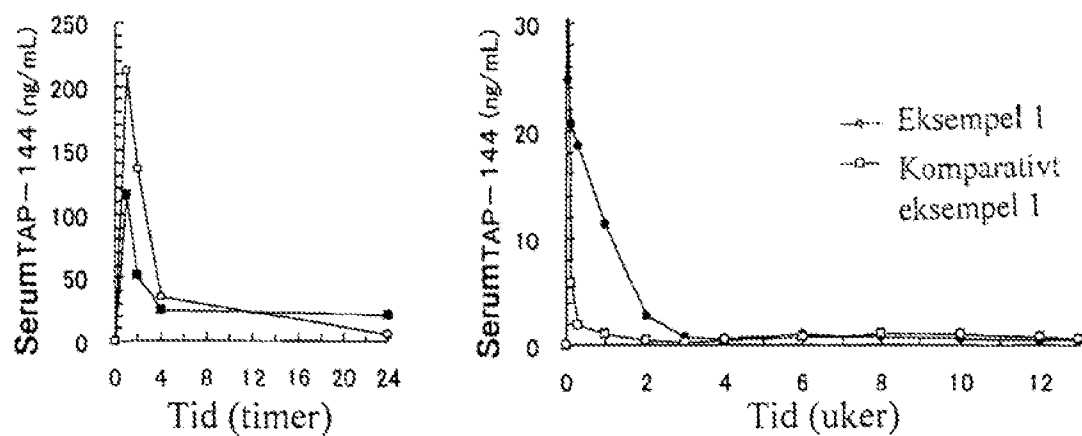
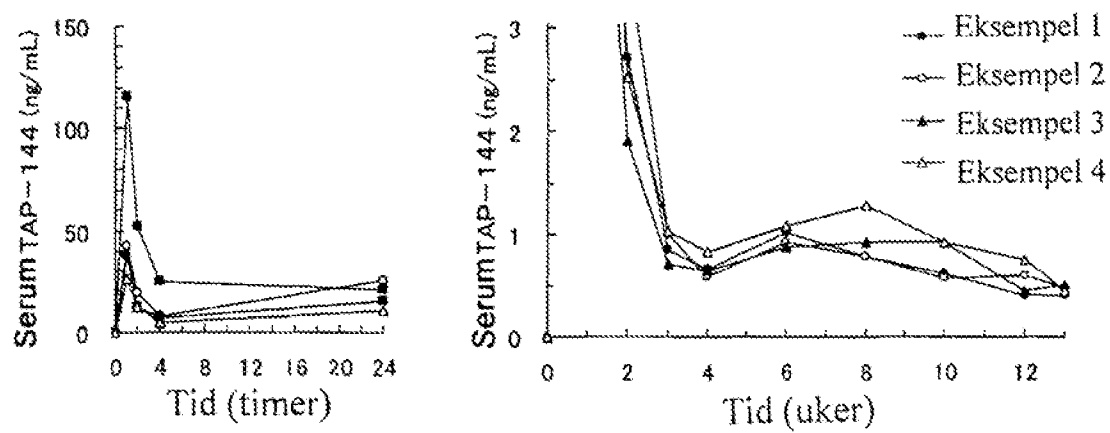


Fig. 2



2/5

Fig. 3

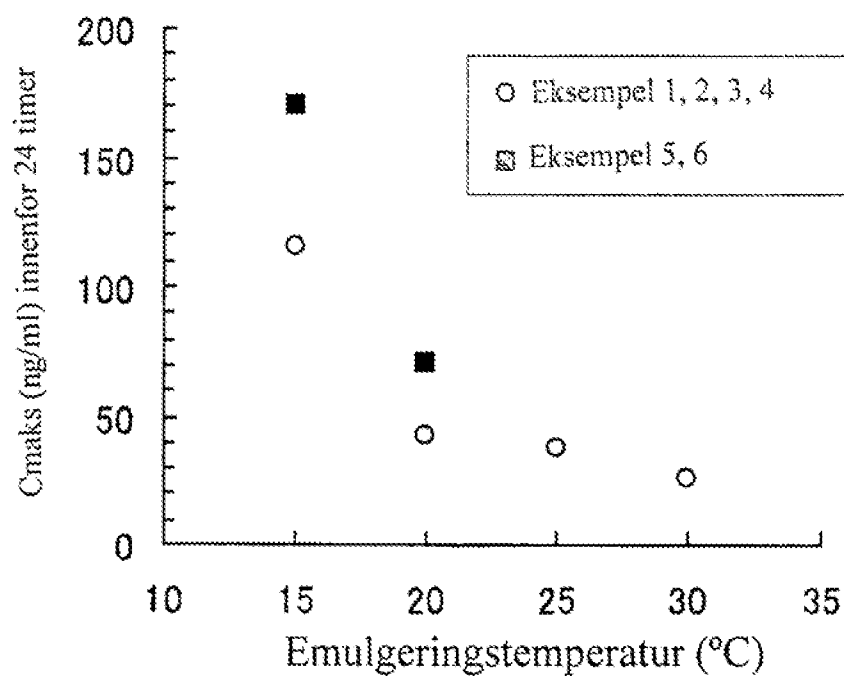
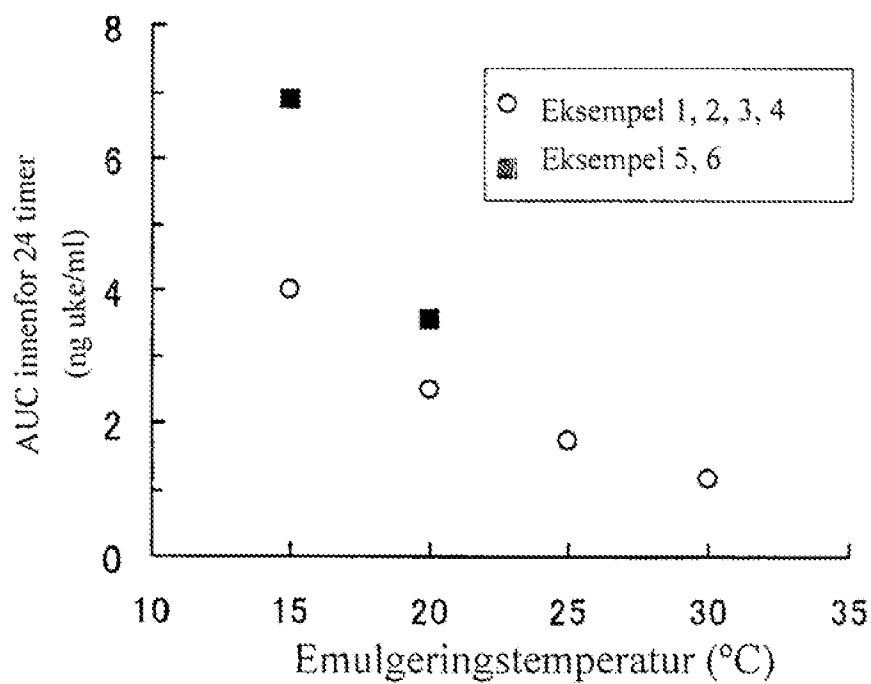


Fig. 4



3/5

Fig. 5

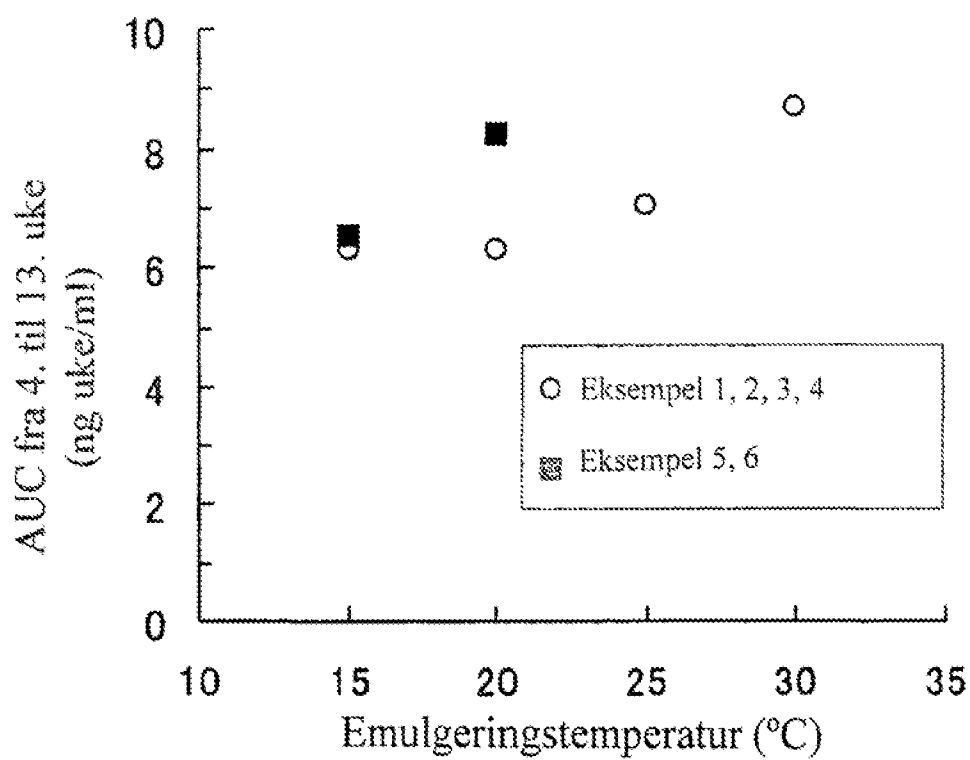
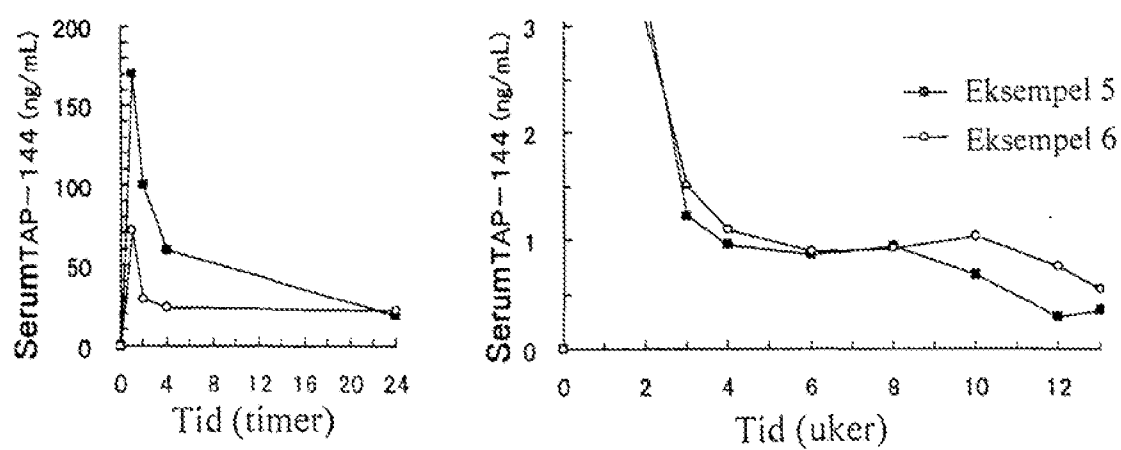


Fig. 6



4/5

Fig. 7

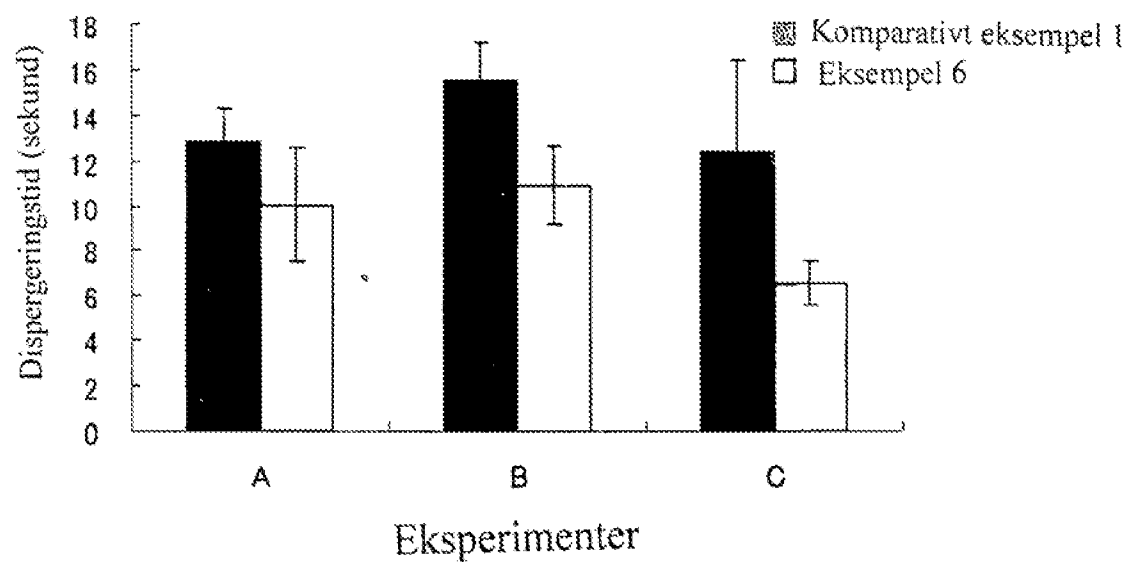
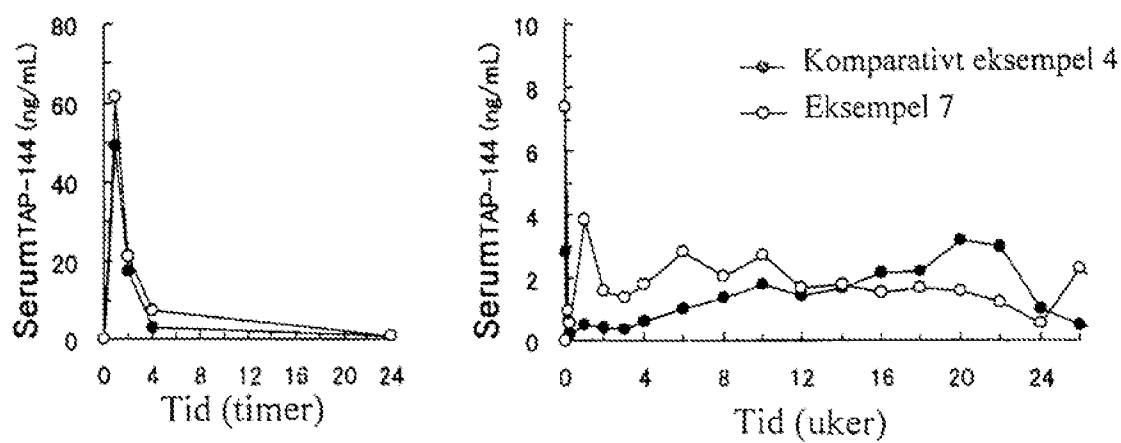


Fig. 8



5/5

Fig. 9

