(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 341 777**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05010806 .7**
(96) Fecha de presentación : **21.09.2001**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1586309**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

(54) Título: **Formulaciones poliméricas de suministro de leuprolida con eficacia mejorada.**

(30) Prioridad: **21.09.2000 US 666174**
13.11.2000 US 711758

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2010

(73) Titular/es: **QLT USA, Inc.**
2579 Midpoint Drive
Fort Collins, Colorado 80525, US

(72) Inventor/es: **Dunn, Richard, L.;**
Garrett, John S.;
Ravivarapu, Harish y
Chandrashekar, Bhagya L.

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 341 777 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones poliméricas de suministro de leuprolida con eficacia mejorada.

Antecedentes de la invención

El acetato de leuprolida es un análogo agonista de LHRH que es útil en el tratamiento paliativo de cáncer de próstata relacionado con hormona, cáncer de mama, endometriosis, y pubertad precoz. Con el uso continuo, el acetato de leuprolida origina la desensibilización y la disminución de la pituitaria para afectar el eje pituitaria-gónadas, que conduce a niveles de circulación suprimidos de hormonas sexuales y leuteinizantes. En pacientes con cáncer de próstata avanzado, lograr niveles de testosterona en la circulación menor o iguales a 0.5 mg/ml (niveles de infestación químicos) es el indicador farmacológico deseado de acción terapéutica.

Originalmente, el acetato de leuprolida fue lanzado en los Estado unidos como inyección subcutánea diaria (S. C.) de la solución análoga. El inconveniente de las inyecciones crónicas repetitivas fue posteriormente eliminado mediante el desarrollo de un producto de depósito de liberación mensual sostenida a base de microesferas de poli (DL-lacturo-co-glicoluro) (Lupron®Depot). Habitualmente, uno, dos, tres y cuatro formulaciones mensuales están ampliamente disponibles como inyecciones intramusculares (i. m.) de microesferas.

Aunque las microesferas habituales Lupron®Depot parecen ser efectivas, los productos de microesfera son difíciles de elaborar, y ellos requieren todos una profunda inyección intramuscular (i. m.) utilizando grandes volúmenes de fluidos para asegurar que todas las microesferas se administran en forma adecuada al paciente.

Estas inyecciones son a menudo doloras y conducen a daño del tejido.

Los polímeros biodegradables diferentes del Lupron®Depot se han empleado en muchas aplicaciones médicas, que incluyen dispositivos de suministro de fármaco. El fármaco se incorpora generalmente en la composición polimérica y se conforma en la forma deseada por fuera del cuerpo. Estos implantes sólidos se insertan típicamente en el cuerpo de un humano, animal, ave y similar a través de una incisión.

Alternativamente, partículas discretas pequeñas compuestas de estos polímeros se pueden inyectar en el cuerpo mediante una jeringa. Preferiblemente, sin embargo, ciertos de estos polímeros se pueden inyectar a través de la jeringa como una composición polimérica líquida.

Se describen composiciones poliméricas líquidas útiles para sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada biodegradables, por ejemplo, en las patentes U.S. Nos. 4,938,763; 5,702,716;5,702,716;5,744,153 ;5,990,149; y 5,324,519. Estas composiciones son administradas al cuerpo en un estado líquido, o, alternativamente, como una solución, típicamente a través de jeringa. Una vez en el cuerpo, la composición se coagula en un sólido. Un tipo de composición polimérica incluye un polímero termoplástico no reactivo o un copolímero disuelto en un disolvente dispersable del fluido del cuerpo. Esta solución polimérica se coloca en el cuerpo en donde los polímeros se coagulan o se solidifican en forma desencadenada luego de la disipación o difusión del disolvente en los tejidos circundantes del cuerpo. Se espera que estas composiciones sean tan efectivas como el Lupron®Depot debido a que la leuprolida de estas composiciones es igual que en el Lupron®Depot y los polímeros son similares.

La WO98/27962 describe geles de depósito inyectables. Un posible agente activo es la leuprolida.

De manera sorprendente, sin embargo, se ha descubierto que las composiciones poliméricas líquidas de acuerdo con la presente invención son más efectivas para suministra acetato de leuprolida Lupron®Depot. Específicamente, los niveles de testosterona obtenidos en las composiciones poliméricas líquidas de la presente invención que contienen acetato de leuprolida son inferiores en tiempos prolongados en perros, comparados con la leuprolida Lupron®Depot y también en el punto de seis meses en humanos. Comparados con el valor reportado en la literatura para leuprolida Lupron®Depot (Sharifi, R., J. Urology, Volumen. 143, Jan., 68 (1990)).

Resumen de la presente invención

La presente invención suministra una composición fluible que es adecuada para uso como un implante de liberación controlado de acetato de leuprolida. La composición fluible incluye un poliéster termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o el fluido del cuerpo. La composición fluible también incluye un disolvente aprótico polar biocompatible. El disolvente aprótico polar biocompatible puede ser una amida, un éster, un carbonato, una cetona, un éter, o un sulfonilo. El disolvente aprótico polar biocompatible es miscible a dispersable en medio acuoso o en fluido del cuerpo. La composición fluible también incluye acetato de leuprolida. El acetato de leuprolida está preferiblemente presente en aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 4% en peso de la composición aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 8% en peso en la composición. Preferiblemente, la composición fluible se formula como un sistema de suministro subcutáneo inyectable. La composición inyectable preferiblemente tiene un volumen de aproximadamente 0.20 mL a aproximadamente 0.40 mL o aproximadamente 0.30 mL a aproximadamente 0.50 mL. La composición inyectable se formula preferiblemente para administración aproximadamente una vez por mes, aproximadamente una vez cada tres meses, o aproximadamente una vez cada cuatro meses aproximadamente una vez cada seis meses.

Preferiblemente, la composición fluible es un líquido o una composición de gel, adecuado para inyectar a un paciente.

Preferiblemente, el poliéster termoplástico biodegradable es una polilactida, un poliglicoluro, a una policaprolactona, un copolímero de estos, un terpolímero de estos, o cualquier combinación de estos. Más preferiblemente, el poliéster termoplástico biodegradable es un polilacturo, un poliglicoluro, un copolímero de estos, o terpolímero de estos, o una combinación de estos. Más preferiblemente, el poliéster termoplástico biodegradable adecuado es 50/50 poli (DL-lacturo-co-glicoluro) que tiene un grupo carboxi Terminal o es 75/25 poli (DL-lacturo-co-glicoluro) con un grupo carboxi Terminal que está protegido. El poliéster termoplástico biodegradable adecuado puede estar presente en cualquier cantidad, siempre y cuando el poliéster termoplástico biodegradable sea al menos sustancialmente insoluble en medio acuoso o en el fluido del cuerpo. El poliéster termoplástico biodegradable adecuado está presente preferiblemente en aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso de la composición fluible o está presente en aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 50% en peso de la composición fluible. Preferiblemente, el poliéster termoplástico biodegradable tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 23,000 a aproximadamente 45,000 o aproximadamente 15,000 a aproximadamente 24,000.

Preferiblemente, el disolvente aprótico polar biocompatible es N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilflormamide, dimetil sulfóxido, propil carbonato, caprolactama, triacetina, o cualquier combinación de estos. Más preferiblemente, el disolvente aprótico polar biocompatible es en N-metil-2-pirrolidona.

Preferiblemente, el disolvente aprótico polar está presente en aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición o está presente en aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 55% en peso de la composición.

La presente invención también suministra un método para forma una composición fluible. La composición fluible es útil como un implante de liberación controlada. El método incluye mezclar o en cualquier otro orden, un poliéster termoplástico biodegradable, un disolvente aprótico polar biocompatible, y acetato de leuprolida. Estos ingredientes, sus propiedades, y las cantidades preferidas se describieron anteriormente. La mezcla se efectúa durante un periodo suficiente de tiempo efectivo para formar la composición fluible para uso como un implante de liberación controlada. Preferiblemente, el poliéster termoplástico biocompatible y el disolvente aprótico polar biocompatible se mezclan juntos para formar una mezcla y la mezcla es luego combinada luego con el acetato de leuprolida para formar una composición fluible.

La presente invención también suministra un implante biodegradable formado *in situ*, en un paciente. Del producto de implante biodegradable se prepara mediante el proceso de integrar una composición fluible dentro del cuerpo del paciente y permitirle al disolvente aprótico polar biocompatible disiparse para producir un implante biodegradable sólido. Estos ingredientes, sus propiedades y las cantidades preferidas son como se describió anteriormente. Preferiblemente, el paciente es un humano. El implante sólido preferiblemente libera la cantidad efectiva de leuprolida en la medida en que el implante sólido se biodegrada en el paciente.

La presente invención también suministra un método para forma un implante biodegradable *in situ*, en un paciente vivo. El método incluye inyectar una composición fluible de la presente invención dentro del cuerpo de un paciente y permitir que el disolvente aprótico polar biocompatible se disipe para producir un implante biodegradable sólido. La composición fluible incluye una cantidad efectiva de un poliéster termoplástico biodegradable una cantidad efectiva de un disolvente polar aprótico compatible, y una cantidad efectiva de acetato de leuprolida. Estos ingredientes, sus propiedades, y las cantidades preferidas son como se describió anteriormente. Preferiblemente, el implante biodegradable sólido libera la cantidad efectiva de acetato de leuprolida mediante difusión, erosión, o una combinación de difusión y erosión en la medida en que el implante sólido se biodegrada en el paciente.

La presente invención también suministra un método para tratar o prevenir cáncer en un paciente. El método para administrar al paciente necesitado de tal tratamiento o darle como prevención una cantidad efectiva de una composición fluible de la presente invención.

Específicamente, el cáncer puede ser cáncer de próstata. Además, el paciente puede ser un humano.

La presente invención también suministra un método para reducir los niveles de LHRH en un paciente. El método incluye administrar al paciente necesitado de tal reducción de LHRH una cantidad efectiva de composición fluible de la presente invención, Específicamente, la reducción y los niveles de LHRH puede ser útil para tratar endometriosis. Además, el paciente puede ser un humano.

La presente invención también suministra un kit. El kit incluye un primer recipiente y segundo recipiente. El primer recipiente incluye una composición que incluye el poliéster termoplástico biodegradable y disolvente aprótico polar biocompatible. El segundo recipiente incluye acetato de leuprolida. Estos ingredientes, sus ingredientes y las cantidades preferidas se describieron anteriormente.

Preferiblemente, el primer recipiente es una jeringa y el segundo recipiente es una jeringa.

Además, el acetato de leuprolida es preferiblemente liofilizado. El kit puede incluir preferiblemente instrucciones. Preferiblemente, el primer recipiente puede estar conectado al segundo recipiente. Más preferiblemente, el primer recipiente y el segundo recipiente se configuran cada uno para ser conectados directamente uno al otro.

La presente invención también suministra un implante sólido. El implante sólido incluye un poliéster termoplástico biocompatible y acetato de leuprolida.

El poliéster termoplástico biocompatible es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido del cuerpo. El implante sólido tiene una matriz microporosa sólida o gelatinosa, en donde la matriz es un núcleo rodeado por una piel. El implante sólido puede además incluir un disolvente orgánico biocompatible. El disolvente orgánico biocompatible es preferiblemente miscible a dispersable en fluido acuoso corporal. Además, el disolvente orgánico biocompatible disuelve preferiblemente el poliéster termoplástico. La cantidad de disolvente orgánico biocompatible si está presente, es preferiblemente menor, tal como desde 0% en peso a aproximadamente 20% en peso de la composición. Además, la cantidad de disolvente orgánico biocompatible disminuye preferiblemente durante el tiempo. El núcleo contiene preferiblemente poros de diámetros desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 micrómetros. La piel preferiblemente contiene poros de diámetros más pequeños que aquellos de los poros del núcleo. Además, los poros del núcleo son preferiblemente de un tamaño tal que la piel es funcionalmente no porosa en comparación con el núcleo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 Ilustra los niveles de leuprolida en el suero en perros después de administrar el fármaco ATRIGEL® al -6% p-p y la formulaciones Lupron®.

Figura 2 Ilustra la supresión de testosterona en perros con las formulaciones diarias ATRIGEL® y Lupron® 90

Figura 3 Ilustra los niveles de leuprolida en el suero después de la administración de las formulaciones de ATRIGEL® y Lupron® 90 días en perros (n=8), dosificada a 22.5 mg LA.

Figura 4 Ilustra los niveles de testosterona en el suero después de la administración de las formulaciones de ATRIGEL® y Lupron® 90 días en perros (n=8), dosificada a 22.5 mg LA.

Figura 5 Ilustra los niveles de testosterona en el suero en formulaciones de 4 veces en ratas, 14,860 daltons vs. 26,234 daltons.

Descripción detallada de la invención

Los poliésteres termoplásticos biodegradables específicos y preferidos y los disolventes apróticos polares; varían de poliéster externo plásticos, disolventes apróticos polares, acetato leuprolida, y composiciones fluibles; los pesos moleculares del poliéster termoplástico; y los rangos del implante sólido descrito aquí adelante son para ilustración solamente; ellos no excluyen otros poliésteres termoplásticos biodegradables y disolventes o polar apróticos; los rangos de los poliésteres termoplásticos, los disolventes apróticos polares, el acetato leuprolida, y las composiciones fluibles; los pesos moleculares del poliéster termoplástico, y los rangos del implante sólido.

La presente invención suministra una composición fluible adecuada para el uso como un implante de liberación controlado, un método para formar la composición fluible, un método para utilizar la composición fluible, el implante biodegradable que se forma *in situ* de la composición fluible como un método para formar el implante biodegradable *in situ*, como un método para utilizar el implante biodegradable que se forma *in situ*, un kit que incluye la composición fluible, y el implante solidó. La composición fluible se puede utilizar para suministrar un implante formado *in situ* biodegradable o micro poroso bioerosionable en animales.

La composición fluible está compuesta de un polímero o copolímero termoplástico biodegradable en combinación con un disolvente aprótico polar adecuado. Los poli ésteres o copolímeros termoplásticos biodegradables en combinación con un disolvente aprótico polar adecuado. Los poliésteres o copolímeros termoplásticos biodegradables son sustancialmente insolubles en agua y el los fluidos del agua, biocompatibles, y biodegradables, y/o erosionables dentro del cuerpo de un animal. La composición fluible se administra como líquido o gel al tejido en donde el implante se forma *in situ*. La composición es biocompatible y la matriz del polímero no origina irritación sustancial del tejido o necrosis en el sitio del implante. El implante se puede utilizar para suministrar acetato de leuprolida.

Preferiblemente, la composición fluible puede ser un líquido o un gel, adecuado para inyección en un paciente (por ejemplo, humano). Como se utiliza aquí "fluible" se refiere a la capacidad de la composición a ser inyectada a través de un medio (por ejemplo jeringa) en el cuerpo de un paciente. Por ejemplo, la composición se puede inyectar, con el uso de una jerga por debajo de la piel de un paciente. La capacidad de la composición a ser inyectada en un paciente dependerá típicamente de la viscosidad de la composición. La composición tendrá por lo tanto una viscosidad adecuada de tal manera que la composición se puede forzar a través del medio (por ejemplo jeringa) en le cuerpo de un paciente. Como se utiliza aquí, a un "líquido" es un substrato que sufre de formación continua bajo tensiones de

corte. Concise Chemical and Technical Dictionary, 4th Enlarged Ed., Chemical Publishing Co., Inc., p.707, NY, NY (1986). Como se utiliza aquí un "gel" es una sustancia que tiene unas propiedades similares a gelatinosas, o coloidales. Concise Chemical and Technical Dictionary, 4th Enlarged Ed., Chemical Publishing Co., Inc., p.567 NY, NY (1986).

Poliéster termoplástico biodegradable

Se suministra un composición termo plástica en la cual un poliéster biodegradable sólido y acetato de leuprolida se disuelven en un disolvente aprótico polar biocompatible para formar una composición fluible, que se pueda administrar a través de una jeringa y aguja.

Cualquier poliéster termoplástico biodegradable adecuado se puede emplear siempre y cuando el poliéster termoplástico biodegradable sea al menos sustancialmente insoluble en un medio acuosa o un fluido del cuerpo. Los poliéster externo plásticos biodegradables adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes U.S. Nos. 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; y 5,990,194; en donde el poliéster termoplástico biodegradable adecuado se describe como un polímero termoplástico. Ejemplos de poliéster termoplástico biodegradables adecuados incluyen polilacturos, poliglicoluros, policaprolactonas, copolímeros estos, y terpolímeros de estos, y cualquier combinación de estos. Preferiblemente, el poliéster termoplástico biodegradable adecuado es un polilacturos, poliglicoluros, un copolímero de estos un terpolímeros de estos, o una combinación de estos.

El tipo, el peso molecular y cantidad de el polímero termoplástico biodegradable presente en la composición dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlada. Por ejemplo, el tipo, el peso molecular, y la cantidad de poliéster termoplástico biodegradable puede influenciar la duración de tiempo en la cual se libera el acetato de leuprolida del implante de liberación controlada. Específicamente, en una realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de un mes de acetato de leuprolida. En tal realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede preferiblemente ser poli (DL-lacturo-co-glicoluro) 50/50 que tiene un grupo carboxi Terminal; puede ser presente en aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso de la composición; y puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 23,000 a aproximadamente 45,000. Alternativamente, en otra realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de tres meses de acetato de leuprolida. En tal realización, el poliéster termoplástico biodegradable puede preferiblemente ser (DL-lacturo-co-glicoluro) 75/25 sin un grupo carboxi terminal. Puede ser presente en aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 50% en peso de la composición y puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 15,000 a aproximadamente 24,000.

El grupo carboxi terminal (DL-lacturo-co-glicoluro) 75/25 puede estar protegido con un grupo protector adecuado. Los grupos protectores carboxi adecuados son conocidos por aquellos expertos en la técnica (ver por ejemplo, T.W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981, y las referencias citadas allí). Ejemplos adecuados de grupos protectores carboxi incluyen alquilo (C_1-C_{12}) y (C_6-C_{10}) alquilo (C_1-C_{12}), en donde en alquilo o arilo pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, o 3) hidroxi. Los grupos protectores preferidos incluyen, por ejemplo, metil, dodecil, y 1-hexanol.

Peso molecular del poliéster termoplástico

El peso molecular del polímero utilizado en la presente invención puede afectar la taza de liberación de acetato de leuprolida en tanto que la composición fluible se ha utilizada como un intermedio. Bajo estas condiciones, el la medida en que el peso molecular del polímero se incrementa, la taza de liberación de acetato de leuprolida proveniente del sistema disminuye. Este fenómeno se puede utilizar ventajosamente en la formulación de sistemas para la liberación controlada de acetato de leuprolida. Para una liberación relativamente rápida del acetato de leuprolida, los polímeros de bajo peso molecular se pueden seleccionar para suministrar la taza de liberación deseada. Para la liberación de acetato de leuprolida durante un periodo de tiempo relativamente largo, se puede seleccionar un peso molecular de polímero superior. De acuerdo con esto, un sistema de polímeros se puede producir con un rango de peso molecular de polímero óptimo para la liberación de acetato de leuprolida durante una duración seleccionada de tiempo.

El peso molecular de un polímero puede variar mediante cualquiera de una variedad de métodos. La selección del método se determina típicamente por el tipo de composición de polímero. Por ejemplo, si un poliéster termoplástico se utiliza el cual es biodegradable mediante hidrólisis, el peso molecular puede variar mediante hidrólisis controlada, tal como un auto clave de vapor. Típicamente, el grado de polimerización se puede controlar, por ejemplo, al variar el número y el tipo de grupos reactivos y los tiempos de reacción.

Disolventes apróticos polares

Cualquier disolvente aprótico polar adecuado se puede emplear, siempre y cuando el disolvente aprótico polar adecuado sea miscible a dispersable en medio acuso o fluido del cuerpo. Los disolventes apróticos polares adecuados se describen, por ejemplo, en Aldrich Handbook of fine Chemical and Laboratory Equipment, Milwaukee, WI (2000); patentes U.S. Nos. 5,324,519; 4,938,763; 5,702,716; 5,744,153; y 5,990,194. El disolvente aprótico polar adecuado debe ser capaz de difundir hacia el fluido del cuerpo de tal manera que la composición fluible se coagula o solidifica. También es preferible que el disolvente aprótico polar para el polímero biodegradable sea no toxico o de otra manera biocompatible. El disolvente aprótico polar es preferiblemente biocompatible. Ejemplos de disolventes apróticos polares adecuados incluyen los disolventes apróticos polares que tienen un grupo, amida, un grupo éster, un grupo

carbonato, una cetona, un éter, un grupo sulfonilo, o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el disolvente aprótico polar puede ser N-mentil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, N,N-dimetilformanida, dimetil sulfóxido, propileno carbonato, caprolactama, triacetina, o cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente aprótico polar puede ser N-mentil-2-pirrolidona.

El disolvente aprótico polar puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, siempre y cuando el disolvente aprótico polar sea miscible a dispersable en medio acuoso o fluido del cuerpo. El tipo y cantidad del disolvente aprótico polar presente en la composición dependerá típicamente de las propiedades deseadas de implante de liberación controlada. Por ejemplo, el tipo y cantidad del disolvente aprótico polar biocompatible puede influenciar la duración de tiempo en la cual es liberado el acetato de leuprolida proveniente del implante de liberación controlada. Específicamente, en una realización de la presente invención, se puede utilizar la composición para formular un sistema de suministro de un mes de acetato de leuprolida. En tal realización, el disolvente aprótico polar puede biocompatible puede ser preferiblemente N-mentil-2-pirrolidona y puede estar preferiblemente presente en aproximadamente 60% en peso aproximadamente 70% en peso de la composición. Alternativamente, en otra realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de tres meses de acetato de leuprolida. En tal realización, el disolvente aprótico polar biocompatible puede preferiblemente ser N-mentil-2-pirrolidona y puede preferiblemente estar presente en aproximadamente 50% en peso aproximadamente 60% en peso de la composición.

La solubilidad de los poliésteres termoplásticos biodegradables en los varios disolventes apróticos polares diferirán dependiendo de sus cristalinidad, su hidrofilicidad, la unión-hidrógeno, y el peso molecular. Así, no todos los poliésteres termoplásticos biodegradables serán solubles en el mismo disolvente aprótico polar, pero cada polímero o copolímero termoplástico biodegradable debe tener su disolvente aprótico polar apropiado. Los polímeros de peso molecular más bajo se disolverán normalmente más fácilmente de los disolventes que en los polímeros de lato peso molecular. Como resultado, la concertación de un polímero disuelto en varios disolventes diferirá dependiendo del tipo de polímero y de su peso molecular.

Por el contrario, los polímeros de peso molecular mayor tenderán normalmente a coagularse o solidificarse más rápido que los polímeros de peso molecular más bajo.

Más aún los polímeros de peso molecular más alto tenderán a dar mayor viscosidad de solución que los materiales de peso molecular bajo.

Por ejemplo, el ácido poli láctico de bajo peso molecular mediante la condensación del ácido láctico se disolverá en N-mentil-2-pirrolidona (NMP) para dar 73% en peso de solución que aún fluye fácilmente a través de una aguja de jeringa calibre 23, mientras que un poli (DL-lacturo) (DL-PLA) de mayor peso molecular formado mediante la polimerización adicional de el DL-Lacturo da la misma viscosidad de solución cuando se disuelve en NMP en solamente 50% en peso. La solución de polímero de peso molecular mayor, tiene a coagularse muy lentamente cuando se coloca en el agua.

También se ha encontrado que las succiones que contienen concentraciones muy altas de polímeros de peso molecular alto se coagulan o solidifican algunas veces más lentamente que las soluciones más diluidas. E sospecha que la concertación alta del polímero impide la difusión del disolvente desde dentro la matriz de polímero y consecuentemente evita la permeaciones del agua hacia la matriz en donde esta pueda precipitar las cadenas de polímero así, existe un concertación optima en la cual el disolvente puede difundirse hacia afuera de la solución de polímero y el agua penetra dentro para coagular el polímero.

El acetato de leuprolida es preferiblemente liofilizado antes de uso.

Típicamente, el acetato de leuprolida se puede disolver en un solución acuosa que este filtra estéril, y liofilizada en una jeringa. La solución de polímero/disolvente se puede llenar en otra jeringa. Las dos jeringas se pueden entonces acoplar juntas y los contenidos se pueden llevar hacia atrás y hacia adelante entre las dos jeringas hasta que la solución de polímero/disolvente y acetato de leuprolida se mezclen efectivamente justos, formando una composición fluible. La composición fluible puede ser arrastrada hacia una jeringa. Las dos jeringas pueden ser entonces desconectadas. Una aguja se puede insertar en la jeringa que contiene la composición fluible. La composición fluible se puede entonces inyectar a través de la aguja en el cuerpo. La composición fluible se puede formular y administrar a un paciente como se describió en por ejemplo la patente U.S. Nos. 5,324,519;4,938,763;5,702,716;5,744,153; y 5,990,194; como se describió aquí. Una vez en el lugar, el disolvente se disipa, el polímero restante se solidifica y se forma una estructura sólida. El disolvente se disipa y el polímero se solidifica y atrapa o guarda el acetato de leuprolida dentro de la matriz sólida.

La liberación del acetato leuprolida de estos implantes sólidos seguirán las mismas reglas generales para la liberación de un fármaco proveniente de un dispositivo polimérico monolítico. La liberación del acetato de leuprolida se puede afectar por el tamaño y la forma del implante, la carga del acetato de leuprolida dentro del implante, los factores de impermeabilidad que involucran el acetato de leuprolida y el polímero particular, y la degradación del polímero. Dependiendo de la cantidad de acetato de leuprolida seleccionado para suministro, los parámetros anteriores se pueden ajustar por un experto en la técnica de suministro de fármaco para dar la taza deseada y la duración de liberación.

La cantidad de acetato de leuprolida incorporado en el implante formador de sólido fluible *in-situ*, depende del perfil de liberación deseado, la concertación de acetato de leuprolida requerido para un efecto biológico y la duración de tiempo que el acetato de leuprolida tiene para ser liberado para tratamiento. No existe un límite superior critico sobre la cantidad de acetato de leuprolida incorporado en la solución de polímero excepto para aquella de una solución aceptable o la viscosidad de dispersión de inyección a través de una aguja de jeringa. El límite inferior del acetato de leuprolida incorporado en el sistema de suministro es dependiente simplemente de la actividad del acetato de leuprolida y de la duración de tiempo necesario para el tratamiento. Específicamente, en una realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de un mes acetato de leuprolida. En tal realización, el acetato de leuprolida puede estar preferiblemente presente en aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 4% en peso de la composición. De manera alternativa, en otra realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular el sistema de suministro de tres meses de acetato de leuprolida. En tal realización, el acetato de leuprolida puede estar preferiblemente presente en aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 8% en peso de la composición. El implante sólido formado por el sistema fluible liberara el acetato de leuprolida contenido dentro de su matriz y una taza controlada hasta que el acetato de leuprolida sea efectivamente vaciado.

Dosis

La cantidad de composición fluida administrada dependerá típicamente de las propiedades deseadas del implante de liberación controlado. Por ejemplo, la cantidad de composición fluible puede influenciar la duración de tiempo en la cual se libera acetato de leuprolida proveniente del implante de liberación controlada.

Específicamente, en un realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de un mes de acetato de leuprolida. En tal realización, aproximadamente 0.20 mL a aproximadamente 0.40 mL de la composición fluible se puede administrar. Alternativamente, en otra realización de la presente invención, la composición se puede utilizar para formular un sistema de suministro de tres meses de acetato de leuprolida. En tal realización, aproximadamente 0.30 mL a aproximadamente 0.50 mL de la composición fluible se pueden administrar.

De manera sorprende, se ha descubierto que las composiciones poliméricas líquidas de acuerdo con la presente invención son más afectivas para suministrar acetato de leuprolida que el Lupron®Depot. Específicamente, como se muestra en los ejemplos de adelante, los niveles de testosterona obtenidos con las composiciones poliméricas líquidas de la presente invención contendrán el acetato de leuprolida son más bajas en tiempos prolongados en perros comparados con el Lupron®Depot y también en el punto de los seis meses en humanos, comprado con el valor reportado en la literatura para Lupron®Depot (Sharifi, R.,J Urology, Vol. 143, Jan., 68(1990)).

Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patentes se incorporan mediante referencia aquí, incorporado individualmente así mediante referencia. La invención se ilustrara ahora con los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Poli(DL-lacturo-co-glicoluro) que tiene una proporción 50/50 de lacturo glicoluro y el grupo carboxilo Terminal (RG 504H de Behringer Ingelheim) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (NMP) para dar un 34% en peso de la solución de polímero. Esta solución de polímero ATRIGEL® se lleno en unas jeringas de 1.25 cc de polipropileno con un accesorio de seguro hembra en un volumen de 330 mL y terminalmente esterilizado mediante la exposición a irradiación gamma a 20 kilograys. El peso molecular del polímero después de la irradiación gamma fue de 32,000 daltons.

Se disolvió acetato de leuprolida en agua, se filtro estéril a través de un filtro de 0.2 mm. y se llenó en una jeringa de polipropileno de 1.00 cc con un accesorio de seguro luer macho. La solución acuosa se congeló y el agua se removió bajo vacio para dar 10.2 mg de torta liofilizada del péptido. La dos jeringas se acoplaron justo antes de ser usadas y los contenidos se mezclaron hacia atrás y hacia delante entre las dos jeringas durante 30 ciclos. La formulación fue retro arrastrada hacia la jeringa con el acoplamiento macho, las dos jeringas separadas, y se unión una aguja calibre 20 de media pulgada. Los contenidos de la jeringa se inyectaron substancialmente en 7 perros machos beagle para dar un total de 250 mg de formación de polímero que contiene 7.5 mg de acetato de leuprolida. Las microesferas Lupron®Depot con 7.5 de acetato de leuprolida se inyectaron intramuscularmente en un segundo conjunto de 7 perros beagle. Las muestras de suero se recolectaron de todos los perros de la línea base y los días 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 55, 63, 77 y 91.

Las muestras de suero se analizaron para testosterona utilizando un método RIA. Los resultados dados en la tabla 1 muestran que ambos productos son efectivos en disminuir las concentraciones de testosterona por debajo del nivel de castrado humano de 0.5 ng/mL después de aproximadamente 14 días, y mantener este efecto hasta el día 42. En total, parece que los niveles de testosterona obtenidos con el Lupron®Depot fueran ligeramente inferiores que aquellos observados con el sistema de polímero de ATRIGEL®.

TABLA 1

Datos de testosterona en el suero en niveles de testosterona de los perros, ng/mL

Tiempo, Días	ATRIGEL®	Lupron®Depot
1	2.23	3.52
3	5.50	4.85
7	0.47	1.05
14	0.60	0.39
21	0.36	0.07
28	0.24	0.08
35	0.15	0.07
42	0.51	0.31
49	2.09	0.30
55	2.85	1.08
63	4.95	0.77
77	4.82	1.22
91	2.23	2.84

Ejemplo 2

La misma solución de polímero como se describió en el Ejemplo 1 fue filtrada estéril a través de un filtro de 0.2 mm para dar una formulación de polímero con un peso molecular de 48,000 daltons. La solución de polímero estéril fue entonces cargada asépticamente en las jeringas de polipropileno hembras. También, la misma solución de polímero de masa antes de la filtración estéril se dividió en cuatro diferentes muestras, se llenó en jeringas de polipropileno y se expuso a irradiación gamma a 4 niveles de irradiación para irradiar el polímero a diferentes pesos moleculares. El polímero después de irradiación en diferentes niveles de dosis tenía pesos moleculares de 33,500, 26,500, 23,000, y 20,00, daltons. Todas las cinco formulaciones se combinaron con acetato de leuprolida como se describió anteriormente y se inyectaron subcutáneamente en los perros beagle machos. La determinación de la testosterona de suero durante el periodo de 45 días mostró que todas las formulación fueron efectivas para reducir las concentraciones de testosterona por debajo de los niveles de castrado excepto para la formulación con el peso molecular más bajo de 20,000 daltons. Así, la formación de polímero de ATRIGEL® que contiene acetato de leuprolida es efectiva para reducir la testosterona durante un mes sobre un rango de pesos moleculares de polímero que varían desde 23,000 a 45,000 daltons.

Ejemplo 3

La formulación de polímero de descrita en el Ejemplo 1 después de la radiación gamma a 20 kilograys se combino con acetato de leuprolida y se inyectó subcutáneamente en 8 perros beagle machos. El Lupron®Depot que contiene 7.5 mg de acetato de leuprolida se inyectó intramuscularmente en 8 perros beagle machos.

Las muestras se suero fueron recolectadas en la línea base y en los días 1, 2, 3, 7, 14, 22, 28, 30, 32, 34 y 36. Las muestras de suero se analizaron para testosterona en el suero y para leuprolida en el suero mediante RIA. Los valores para las concentraciones de testosterona en el suero dadas en la Tabla 2 muestran que ambos productos fueron efectivos en perros para reducir la testosterona por debajo de los niveles de castrado humano con un producto Lupron®Depot que parece ser ligeramente más efectivo en puntos de tiempos posteriores. Se creyó que la razón para esta diferencia eran los niveles superiores de leuprolida en el suero para el producto Lupron®Depot en los puntos de tiempo intermedios como se muestra en la Tabla 3.

Con base en estos datos, se anticipo que el producto ATRIGEL® con leuprolida seria efectivo, pero quizás no tan eficaz como el producto Lupron®Depot. 2: 58.

TABLA 2

Datos de testosterona en el suero en los niveles de testosterona en perros, ng/mL

Tiempo, Días	ATRIGEL®	Lupron®Depot
1	4.56	5.09
2	5.81	6.19
3	6.69	4.99
7	0.55	1.90
14	0.66	0.24
22	0.96	0.15
28	0.49	0.11
30	1.01	0.17
32	0.90	0.25
34	1.53	0.35
36	0.98	0.27

TABLA 3

Datos de leuprolida en el suero en niveles de leuprolida en perros, ng/mL

Tiempo, Días	ATRIGEL®	Lupron®Depot
1	3.98	1.94
2	2.34	1.41
3	0.81	0.93
7	1.01	1.55
14	0.29	1.99
22	0.58	2.11
28	0.47	0.70
30	0.68	0.49
32	0.51	0.31
34	0.41	0.53
36	0.25	0.18

Ejemplo 4

La formulación de polímero descrita en el Ejemplo 1 se preparó bajo condiciones GMP, cargadas en jeringas, e irradiadas a 20 kilograys. La solución de polímero estéril se combinó entonces con acetato de leuprolida que había sido filtrado estéril en otra jeringa. Las dos jeringas se acoplaron los contenidos mezclados juntos durante 30 ciclos, y los contenidos inyectados subcutáneamente en los pacientes con cáncer de próstata que se habían orquiectomizado. Las muestras del suero fueron recolectadas durante 28 días y analizadas para concertación de leuprolida utilizando un método RIA validado. Los datos dados en la tabla 4 muestran una explosión inicial de fármaco seguido por niveles aproximadamente constantes durante 28 días. Cuando estos datos son comparados con aquellos de Lupron®Depot publicado en la literatura, los valores son muy similares, y se espera que ambos productos suministren la misma eficacia en los pacientes de cáncer de próstata.

TABLA 4

Datos de leuprolida en el suero en niveles de leuprolida en suero humano ng/mL

Tiempo, Días	ATRIGEL®	Lupron®[1]
0.167	25.26	20
14	0.28	.
17	-	0.8
21	0.37	-
28	0.42	0.36

[1]Sharifi

Ejemplo 5

El producto ATRIGEL® leuprolida descrito en el Ejemplo 4 se inyectó subcutáneamente (S. C.) en los pacientes con cáncer de próstata en un ensayo clínico pivote. Cada 28 días, a los pacientes se les suministro otra inyección del producto hasta que hayan recibido 6 inyecciones. Las muestras de suero fueron recolectadas en varios tiempos y analizadas para concertación de testosterona mediante un método RIA validado.

Los valores dados en la Tabla 5 muestran que las composiciones testosterona en el suero alcanzaron valores de castrado de 50 ng/dL (0.5 ng/mL) en 21 días. Las concentraciones de testosterona declinaron entonces a 7.77 ng/dL en el día 56 y permanecieron en este nivel durante todo el resto de estudio. Una comparación de las concentraciones de testosterona los valores publicados obtenidos con Lupron®Depot como se da en la tabla 5 muestran el producto ATRIGEL® leuprolida es más efectivo en la medida en que este produce un nivel de testosterona más bajo en humanos.

TABLA 5

Datos de testosterona en el suero en niveles de testosterona de suero humano ng/mL

Tiempo, Días	ATRIGEL®[1]	Lupron®[2]
0	397.8	370.6
4	523.0	552.7
28	23.02	33.8
56	7.77	17.0
84	7.77	≤15.0
112	6.93	≤15.0
140	7.41	≤15.0
168	7.58	≤15.0

[1]=36 pacientes

[2]=56 pacientes

Ejemplo 6

Poli (DL-lacturo-co-glicoluro) con un porción molecular del lacturo glicoluro de 75/25 (Birmingham Polymer, Inc.) se disolvió en NMP para dar una solución con un 45% en peso de polímero. Esta solución se llenó en 3.0 cc de jeringas de polipropileno con un accesorio de seguro luer macho y terminalmente esterilizado mediante exposición a irradiación gamma a 23.2-24.6 kilograys. El peso molecular del polímero después de irradiación fue de 15,094 daltons. El acetato de leuprolida se disolvió en agua, se filtro estéril a través de 0.2 mm y se lleno en una jeringa de polipropileno con un accesorio de seguro luer macho. La solución acuosa se congeló y el agua se removió y se produjo vacio a la torta liofilizada leuprolida. Las dos jeringas estuvieron conectadas juntas con un intermedio acoplador antes de uso y los contenidos de las jeringas se mezclaron al mover el material hacia adelante y hacia atrás entre las dos jeringas durante 40 siglos para suministrar una formulación con 6% de acetato de leuprolida. El producto fue puesto después en la jeringa con un accesorio de seguro luer macho y se conecta una aguja calibre 20 de media pulgada.

La formulación que contiene el acetato de leuprolida se inyectó subcutáneamente en 5 perros beagle machos a una dosis blanco de 25.6 mg/kg/día. Los micros esferas Lupron®Depot comercialmete disponibles 3 meses se inyectaron intramuscularmente en 5 perros beagle machos en la misma dosis blanco. Las dosis actuales fueron 31.4 mg/kg/día para la formulación de ATRIGEL® con leuprolida y 25.3 mg/kg/día para el producto Lupron®Depot.

En la línea base y en los días 1, 2, 3, 4, 7, 14, 28, 35, 49, 63, 71, 81, 91, 105, 120, 134, y 150, el suero se recolectó en cada uno de los perros y se analizó para testosterona mediante RIA y para concertación de leuprolida mediante LC/MS/MS.

Los datos mostraron que los niveles de leuprolida en el suero fueron de hecho superiores para el ATRIGEL® comparado con el producto Lupron®Depot durante los primeros 3° días, pero entonces declinaron a los mismos niveles que el producto Lupron®Depot durante los siguientes 20 días (Figura 1). Sin embrago, los niveles de testosterona fueron comparables a los dos productos durante los 70 días, pero entonces el producto Lupron®Depot falló en mantener los niveles de la testosterona. Este resultado fue sorprendente con base en los niveles de leuprolida comparables de los dos productos durante los últimos puntos de tiempo.

Ejemplo 7

La nueva formulación de polímero como se describió en el Ejemplo 6 se preparó y se llenó en jeringas de polipropileno de 1.25 cc con un accesorio de seguro luer hembra en volumen de 440 mL. El producto se esterilizó terminalmente mediante la exposición a radiación gamma en 23-25 kilograys. El peso molecular del polímero después de la radiación fue de 14,800 daltons. Se disolvió el acetato de leuprolida en agua, se filtro estéril utilizando 0.2 mm de filtro, y se lleno en una jeringa de polipropileno de 1.00 cc con un accesorio de seguro luer macho. La solución acuosa se congelo y el agua se removió mediante vacio para dar una torta liofilizada de 28.2 mg de acetato de leuprolida. Inmediatamente antes de utilizar, las jeringas se acoplaron juntas y los contenidos se mezclaron al mover los materiales hacia atrás y hacia delante entre las dos jeringas durante 40 ciclos para suministrar una mezcla homogénea con 6% en peso de acetato de leuprolida. La formulación se empujo hacia la jeringa con el accesorio de seguro luer macho, las jeringas se desconectaron, y se unió una aguja de calibre 20 de media pulgada.

La formulación se inyectó subcutáneamente en 8 perros beagle macho para dar una dosis de suministro total de 22.5 mg de acetato de leuprolida. Los micros esferas Lupron®Depot de 3 meses comercialmente disponibles se inyectaron intramuscularmente en los 8 perros beagle macho. A las 6 y 12 horas en los días 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 49, 64, 77, y 91 se recolectaron muestras de suero para el análisis de concentración de testosterona-leuprolida. En el día 91, se inyectaron los animales de nuevo con las formulaciones y se recolecto suero a las 6 y 12 horas en el día 91 y de nuevo en los días 92, 93, 94, 99 y 105. Las concentraciones medias de leuprolida en el suero fueron muy superiores para el producto Lupron®Depot que la formulación de ATRIGEL® en puntos de tiempo extendidos como se muestra en la Tabla 6 y la Figura 3. Sin embargo, las concertación de testosterona fueron de hecho inferiores para la formulación de ATRIGEL® como se muestra en la Tabla 7 y la Figura 4.

TABLA 6

Niveles de medios de Leuprolida en el suero (SD) (ng/ml) en perros (n=8) después de administración de ATRIGEL® y Lupron® 3 meses

Tiempo, Día	Media, LA (ATRIGEL)	Media, LA (Lupron)
0	0.1	0.1
0.25	221.38	21.5
0.5	54.13	5.99
1	24.29	4.43
2	9.01	3.43
3	6.23	1.61
7	1.25	1.08
14	0.99	1.16
21	0.35	4.16
28	0.31	1.24
35	0.27	1.73
49	0.45	1.04
64	0.34	1.78
77	0.29	1.59
91	0.17	0.78
91.25	254	25.15
91.5	84.74	6.85
92	17.61	4.63
93	7.32	4.36
94	5.27	4.11
99	2.04	2.48
105	0.85	1.35

TABLA 7

Niveles de medios de testosterona en el suero (SD) (ng/ml) en perros (n=8) después de administración de ATRIGEL® y Lupron® 3 meses

Tiempo, Día	Base, T	Media T (ATRIGEL)	Media T (LUPRON)
0	2.29	1.42	3.38
0.25	2.29	3.45	5.25
0.25	2.29	2.29	5.67
1	2.29	2.99	6.35
2	2.29	4.14	5.74
3	2.29	3.98	6.92
7	2.29	1.51	3.46
14	2.29	0.17	0.95
21	2.29	0.06	1.38
28	2.29	0.14	1.13
35	2.29	0.29	1.11
49	2.29	0.2	0.07
64	2.29	0.05	0.07
77	2.29	0.05	0.08
91	2.29	0.06	0.34
91.25	2.29	0.06	0.22
91.5	2.29	0.05	0.22
92	2.29	0.05	0.14
93	2.29	0.09	0.22
94	2.29	0.07	0.22
99	2.29	0.06	0.08
105	2.29	0.05	0.08

Ejemplo 8

Tres formaciones de polímeros que contienen 45% en peso de Poli (DL-lacturo-co-glicoluro) 75/25 que tienen diferentes pesos moleculares se prepararon y rellenaron en jeringas de propileno de 1.25 cc con accesorios de seguro luer hembra en un volumen de 440 mL. Las jeringas se esterilizaron Terminalmente mediante exposición a irradiación gamma 23-25 kilograys. Los pesos moleculares de los tres polímeros después de la irradiación fueron 11,901,13,308, y 21,268. Estas soluciones de polímero se combinaron con acetato de leuprolida liofilizado y en la otra jeringa se inyectaron subcutáneamente a los perros una dosis de 22.5 mg como se describió en el Ejemplo 7. Las muestras de base se recolectaron en la línea base de los días 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 56, 70, 84, 98, 112, y 126. El suero se analiza para concertación de testosterona mediante RIA. Los datos mostraron que las dos formulaciones de polímero de más bajo peso molecular no suprimieron las concentraciones de testosterona por debajo del castro para los 90 días completos mientras que el polímero de peso molecular de 21,268 fue efectivo durante los 3 meses evaluados.

Ejemplo 9

Dos formaciones de polímeros que contienen 45% en peso de Poli (DL-lacturo-co-glicoluro) 75/25 que tienen diferentes pesos moleculares se prepararon y rellenaron en jeringas de propileno de 1.25 cc. Las jeringas se esterilizaron Terminalmente mediante exposición a irradiación gamma en 24-27 kilograys. Los pesos moleculares de los dos polímeros después de irradiación fueron 14,864 y 26,234 daltons.

Estas soluciones de polímeros se combinaron con acetato de leuprolida liofilizado en otra jeringa de polipropileno 1.25 cc y se mezclo hacia atrás y hacia delante durante 40 siclos para producir una mezcla homogénea con acetato de leuprolida al 6% en peso. Los contenidos fueron entonces empujados hacia una jeringa, la jeringa se desconectó, y se

unió una aguja calibre 20 de media pulgada. La formulación correspondiente con acetato de leuprolida fue entonces inyectada subcutáneamente en 5 ratas por grupo a una dosis de 100 mg/kg/día (12 mg/kg). En la línea base y en los días 3, 7, 21, 35, 49, 63, 70, 80, 91, 105, 120, y 132 se recolectaron muestras de suero de todos los animales y se analizaron apara concertación de testosterona utilizando un método RIA. Los datos mostrados en la Figura 5 indican que ambas formulaciones de peso molecular de polímero fueron efectivas para suprimir la testosterona por debajo del nivel de castrado humano durante 132 días.

REIVINDICACIONES

1. Una composición fluible adecuada para uso como un implante de liberación controlado, la composición comprende:

(a) Un poliéster termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuoso o fluido del cuerpo que es un copolímero de lacturo y glicoluro que tiene un grupo protector carboxi;

(b) Un disolvente aprótico polar biocompatible seleccionado del grupo que consiste de una amida, un éster, un carbonato, una cetona, un éter, y un sulfonilo; en donde el disolvente aprótico polar biocompatible es miscible a dispersable en medio acuoso o fluido del cuerpo; y

(c) Acetato de leuprolida.

2. La composición de la reivindicación 1 en donde el grupo protector carboxi es un alquilo C_1-C_{12} sustituido con uno o dos hidroxilos.

3. La composición de la reivindicación 2 en donde el alquilo es sustituido por dos hidroxilos

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, en donde el poliéster termoplástico biodegradable está presente en una cantidad de 30% a 50% en peso, preferiblemente en 40% a 50% en peso de la composición.

5. La composición de la reivindicación 1, 2, 3, en donde el poliéster termoplástico biodegradable tiene un peso molecular promedio de 15,000 a 45,000 preferiblemente de 32,000 a 45,000.

6. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el disolvente aprótico polar biocompatible es N-mentil-2-pirrolidona, 2 -pirrolidona, N,N-dimetilfonamida, dimetil sulfóxido, propileno carbonado, caprolactama, tri acetina, o cualquier combinación de ellos.

7. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el disolvente aprótico polar biocompatible es N-mentil-2-pirrolidona.

8. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el disolvente aprótico polar biocompatible está presente en aproximadamente 60% en peso aproximadamente 70% en peso de la composición.

9. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el disolvente aprótico polar biocompatible está presente en aproximadamente 45% en peso aproximadamente 55% en peso de la composición.

10. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el acetato de leuprolida está presente en aproximadamente 2% en peso aproximadamente 4% en peso de la composición.

11. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el acetato de leuprolida está presente en aproximadamente 4% en peso aproximadamente 8% en peso de la composición.

12. La composición de la reivindicación 1, 2 o 3, que se formula como un sistema de suministro subcutáneo inyectable.

13. La composición de la reivindicación 12 que tiene un volumen de aproximadamente 0.20 mL a aproximadamente 0.40 mL.

14. La composición de la reivindicación 12 que tiene un volumen de aproximadamente 0.30 mL a aproximadamente 0.50 mL.

15. La composición de la reivindicación 12 que se formula para administración aproximadamente una vez cada cuatro meses a aproximadamente una vez cada seis meses.

16. La composición de la reivindicación 12 que se formula para administración aproximadamente cada cuatro o aproximadamente una vez cada tres meses.

17. Un método para formar una composición falible para uso como un implante de como un implante de liberación controlado, que comprende la etapa de mezclar, en cualquier orden;

(a) Un poliéster termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un medio acoso o fluido del cuerpo que es un copolímero de lacturo y glicoluro que tiene un grupo protector carboxi;

(b) Un disolvente aprótico polar biocompatible seleccionado del grupo que consiste de una amida, un Ester, un carbonato, una cetona, un Éter, y un sulfonilo; en donde el disolvente aprótico polar biocompatible es miscible a dispersable en medio acuoso o fluido del cuerpo; y

(c) Acetato de leuprolida.

En donde la mezcla se efectúa durante un periodo suficiente de tiempo efectivo para formar la composición fluible para uso como un implante de liberación controlado.

18. El método de la reivindicación 17 en donde el poliéster biocompatible y el disolvente aprótico a polar biocompatible se mezclan juntos para formar una mezcla y la mezcla luego se mezcla con el acetato de leuprolida para formar la composición fluible.

19. Uso de una composición se comprende un poliéster termoplástico biodegradable, disolvente aprótico a polar biocompatible y acetato de leuprolida para la elaboración de un medicamento para uso del tratamiento de cáncer en donde la composición es un implante biodegradable *in situ* de liberación controlada que solidifica una vez que se inyecta en el paciente formando un implante biodegradable; el poliéster termoplástico es un copolímero de lacturo y glicoluro que tiene un grupo protector carboxilo, el disolvente aprótico polar biocompatible es una amida, un Ester, un carbonato, una cetona, un Éter, y un sulfonilo, una combinación de los mismos y miscible o dispersable en medio acuso o fluido del cuerpo; y el tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición a un paciente.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el paciente es un humano.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el cáncer es cáncer de próstata.

22. Un kit que comprende:

(a) Un primer recipiente que comprende una composición que comprende un poliéster termoplástico biodegradable que es al menos sustancialmente insoluble en un medio acuso o fluido del cuerpo que es un copolímero de lacturo y glicoluro que tiene un grupo protector carboxilo, el disolvente aprótico polar biocompatible seleccionado de un grupo que consiste de una amida, un éster, un carbonato, una cetona, un éter, y un sulfonilo; en donde el disolvente aprótico polar biocompatible es miscible a dispersable en medio acuso o fluido del cuerpo; y

(b) Un segundo recipiente que comprende acetato de leuprolida.

23. El kit de la reivindicación 22 en donde el primer y segundo recipiente son jeringas.

24. El kit de la reivindicación 22 o 23 en donde el acetato de leuprolida es liofilizado.

25. El kit de la reivindicación 22, 23 o 24 en donde el primer recipiente se puede conectar al segundo recipiente directamente.

26. Un implante sólido que comprende:

(a) Un poliéster termoplástico biocompatible que es al menos sustancialmente insoluble en medio en medio acuso o fluido del cuerpo que es un copolímero de lacturo y glicoluro que tiene un grupo protector carboxilo

(b) Acetato de leuprolida en donde el implante sólido tiene una matriz microporosa solida o gelatinosa, la matiz es un núcleo rodeado por una piedra.

27. El implante sólido de la reivindicación 26 que comprende además un disolvente orgánico biocompatible que es miscible a dispersable en fluido dispersable en medio acuso o fluido del cuerpo y disuelve el poliéster termoplástico.

28. El implante sólido de la reivindicación 27 en donde la cantidad de disolvente orgánico biocompatible es mínima.

29. El implante sólido de la reivindicación 27 en donde la cantidad de disolvente orgánico biocompatible disminuye durante el tiempo.

Figura 1. Niveles de leuprolida en suero en perros después de administración de ATRIGEL® - 6% p/p de fármaco y formulaciones de LUPRON®

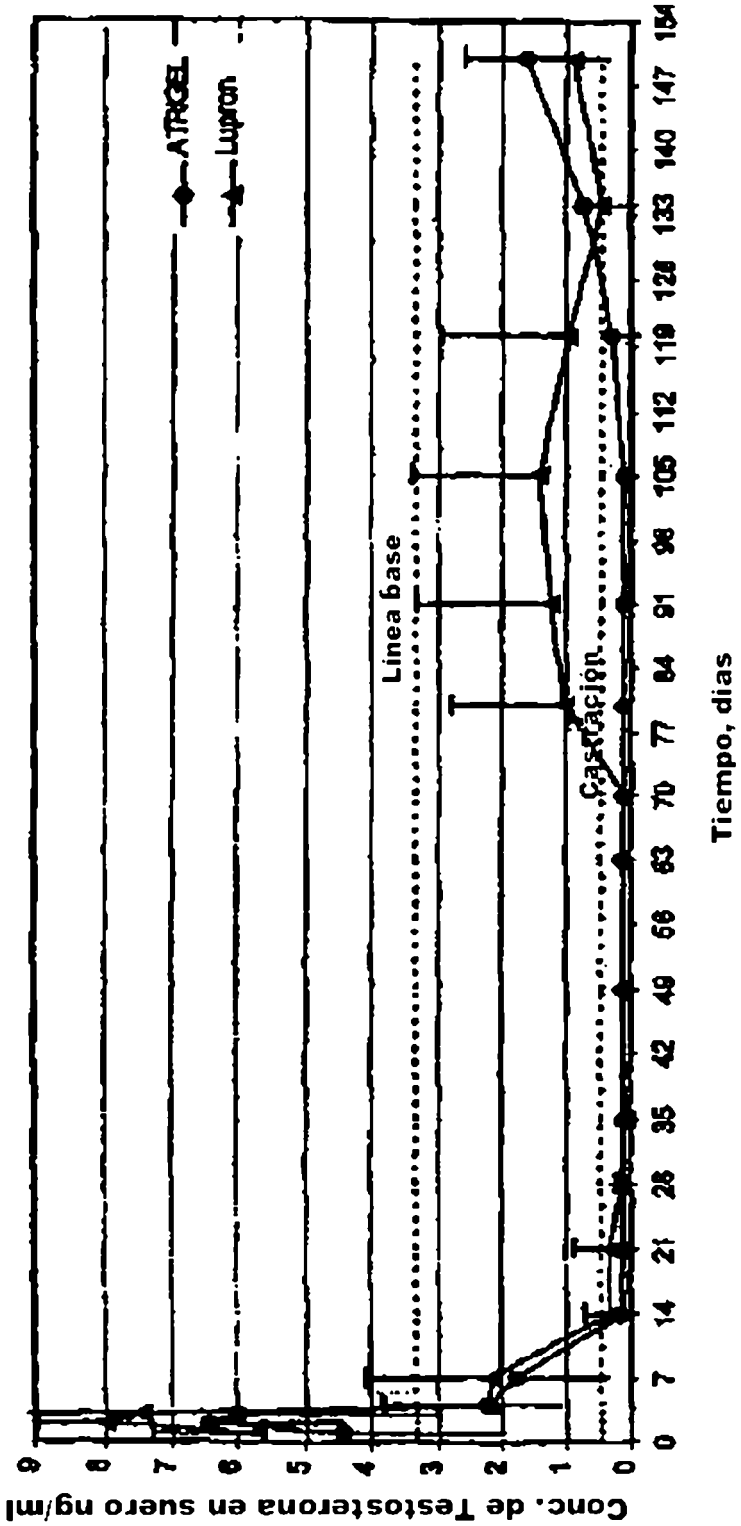

Figura 2. Supresión de Testosterona en Perros w/ formulaciones de 90 dias de ATRIGEL y Lupron

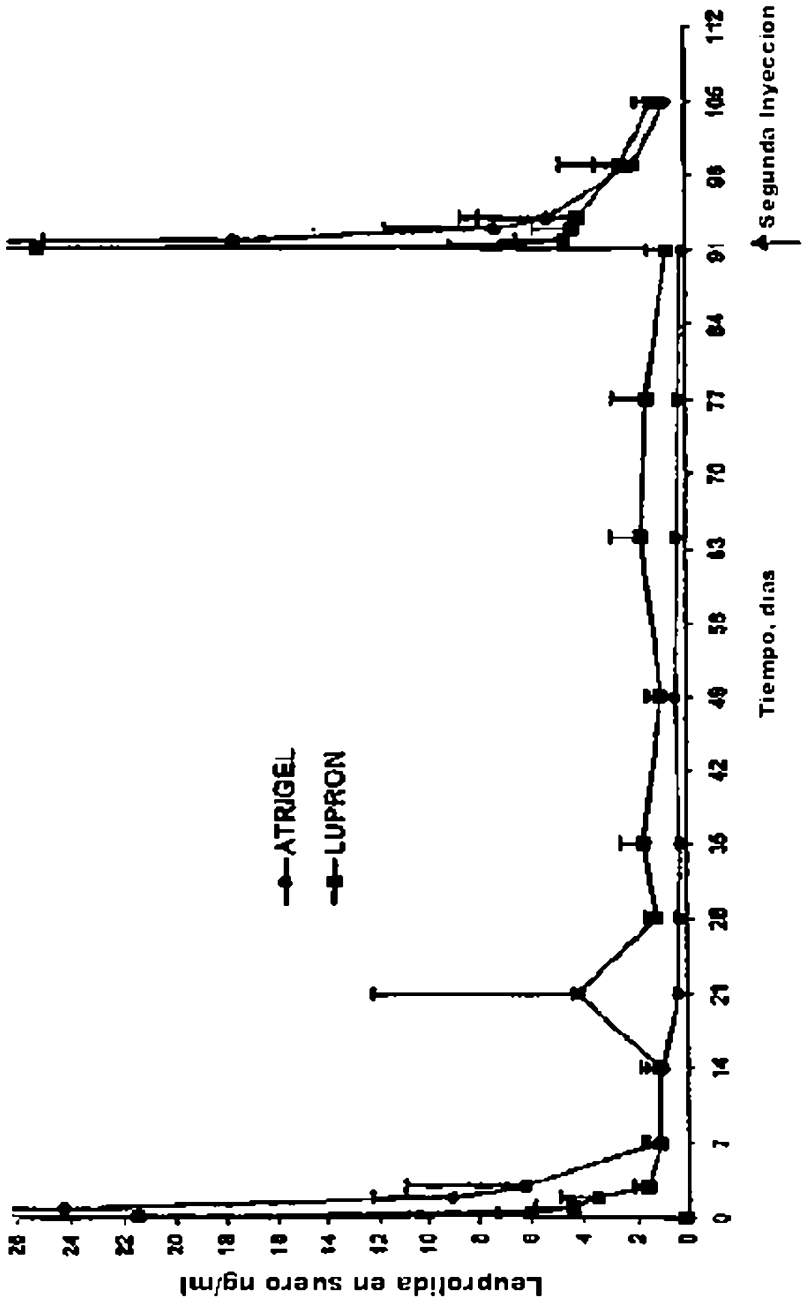

Figura 3. Niveles de Leuprolida en Suero después de Administración de Formulaciones de 90 días de ATRIGEL y LUPRON en Perros (n=8), Dosis en 22.5 mg LA

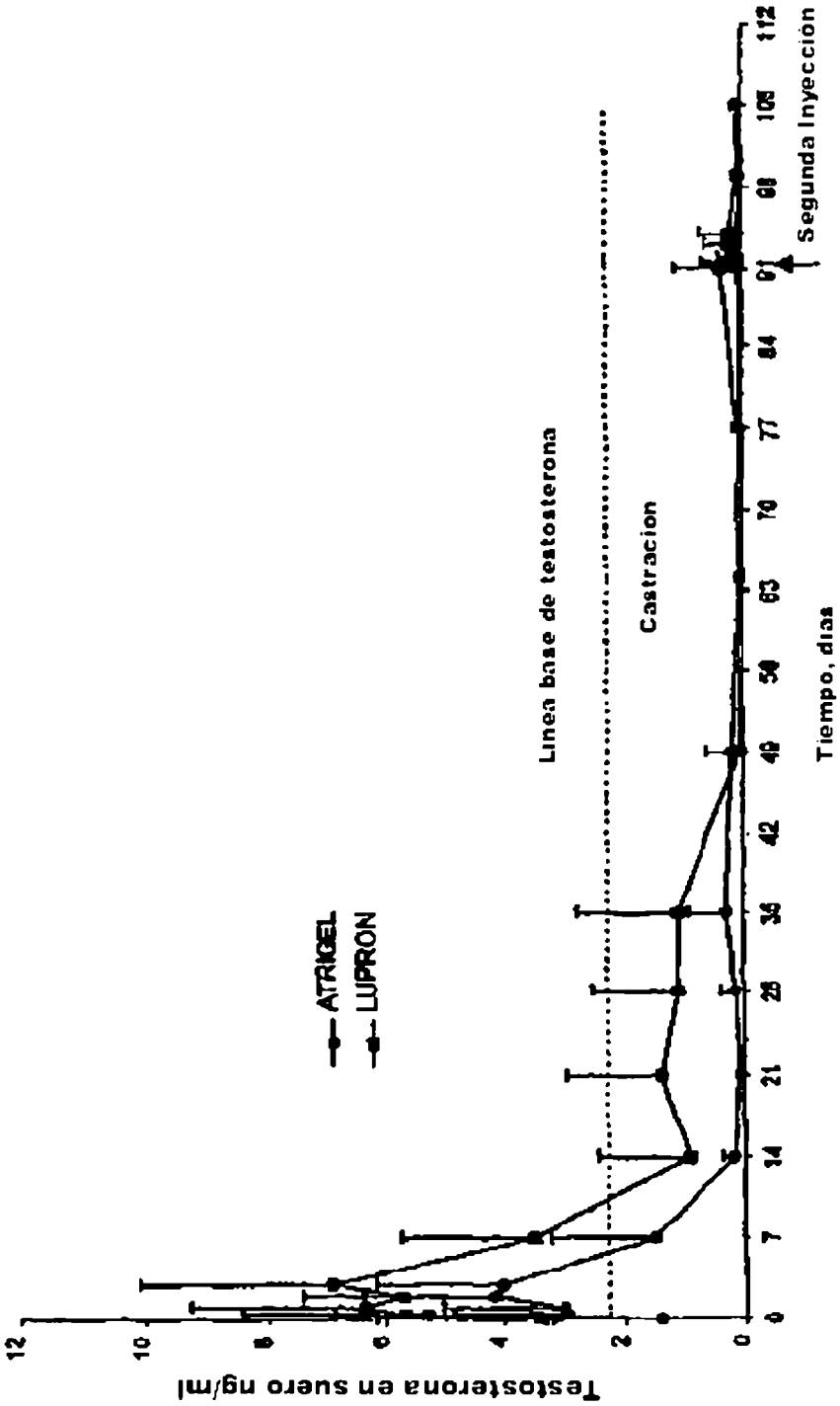

Figura 4. Niveles de Testosterona en Suero después de Administración de Formulaciones de 90 días de ATRIGEL y LUPRON en Perros (n=8), Dosis en 22.5 mg LA
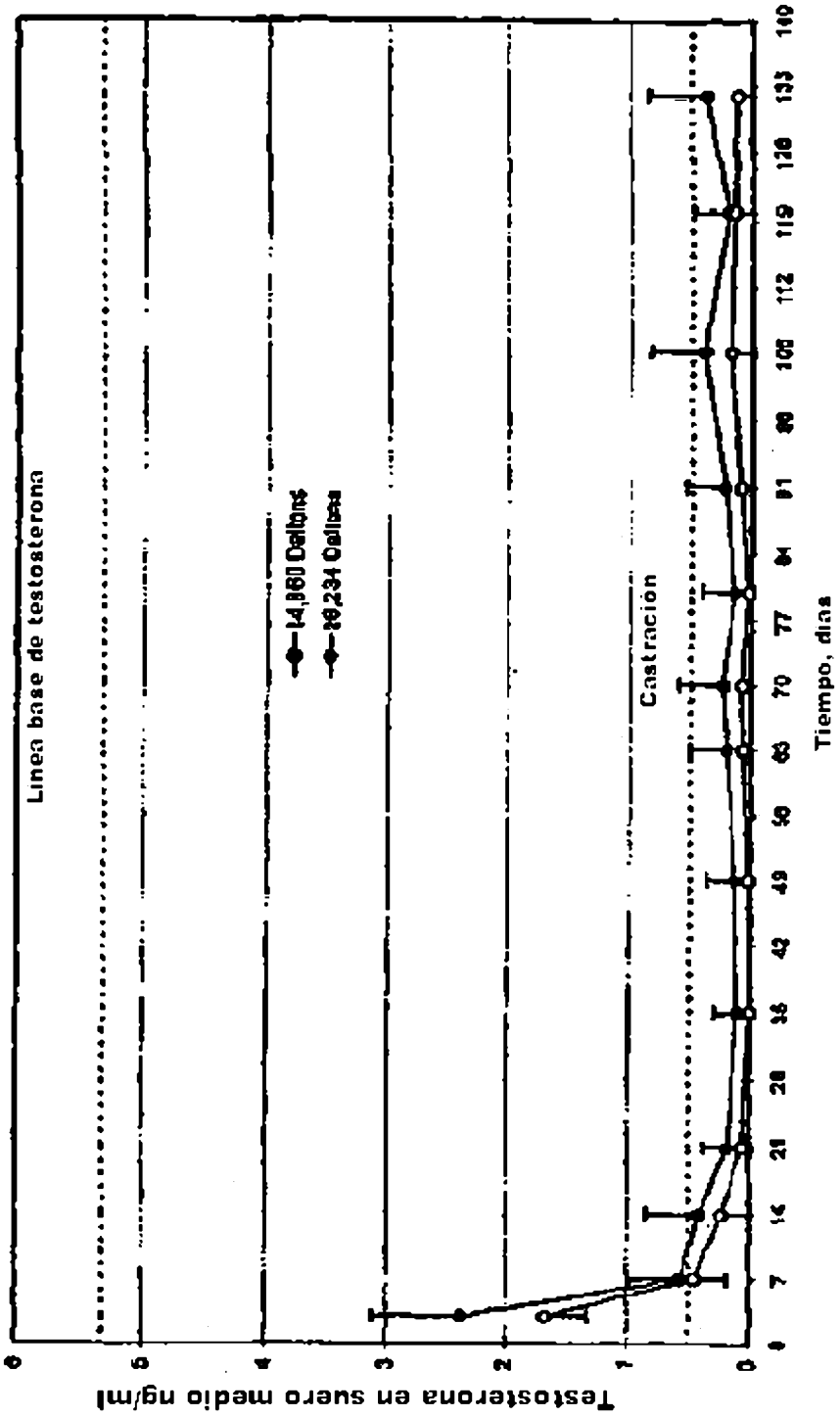
Figura 5.
Niveles de Testosterona en Suero en Ratas - Formulaciones de 4 Meses
14,960 Daltons vs 26,234 Daltons