



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 324 156**

⑤① Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **02738837 .0**
⑨⑥ Fecha de presentación : **28.06.2002**
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1399133**
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

⑤④ Título: **Composición de liberación sostenida que comprende copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y procedimiento para su producción.**

③⑩ Prioridad: **29.06.2001 JP 2001-199462**
06.11.2001 JP 2001-340980

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2009

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2009

⑦③ Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

⑦② Inventor/es: **Yamamoto, K.;**
Yamada, A. y
Hata, Yoshio

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 324 156 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de liberación sostenida que comprende copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y procedimiento para su producción.

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación de liberación sostenida de un péptido y a un procedimiento para producirla.

Técnica precedente

En el documento JP-A 60-100516, se describe una microcápsula de liberación sostenida de un fármaco hidrosoluble, que comprende una partícula de un diámetro medio de 2 a 200 μm que contiene un fármaco hidrosoluble disperso en una matriz que comprende un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 5.000 a 200.000, y que comprende aproximadamente 100 a 50% en peso de ácido láctico y aproximadamente 0 al 50% en peso de ácido glicólico, el cual se prepara mediante un método de secado en agua.

En el documento JP-A 62-201816, se describe una microcápsula de liberación sostenida caracterizada porque la viscosidad de una emulsión tipo A/O en la preparación de una emulsión de tipo A/O/A se ajusta a aproximadamente 0,15 a 10 Pa·s, y un procedimiento para prepararla.

En el documento JP-A 62-54760, se describe un éster polioxicarboxílico biodegradable que es un copolímero o un polímero que tiene un contenido de ácido oxicarboxílico hidrosoluble de menos de 0,01 moles/100 g, en términos de un ácido monobásico, y que tiene un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 2.000 a 50.000, y una microcápsula de liberación sostenida para inyección que contiene el polímero.

En el documento JP-A 61-28521, se describe un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 5.000 a 30.000, no contiene un catalizador, tiene una dispersibilidad (por un método de cromatografía de permeabilidad) de aproximadamente 1,5 a 2 y comprende aproximadamente del 50 al 95% en peso de ácido láctico y del 50 al 5% en peso de ácido glicólico, y un producto farmacéutico que contiene el polímero como una base.

En el documento JP-A 6-192068, se describe un procedimiento para preparar una microcápsula de liberación sostenida, que comprende calentar una microcápsula a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de un polímero, a la cual las respectivas partículas de la microcápsula no se adhieren entre sí.

En el documento JP-A 9-218528, se describe un método para purificar un poliéster alifático biodegradable, que comprende disolver un poliéster alifático biodegradable que contiene un polímero de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 1.000 o menos, en un disolvente orgánico, añadir agua para precipitar una sustancia polimérica, y separar un polímero de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 1.000, y se describe que se añade agua, de 50 a 150 (relación en volumen), respecto a 100 del disolvente orgánico.

El documento EP 1048301 se refiere a una composición de liberación sostenida que contiene una sal de ácido hidroxinaftóico de una sustancia biológicamente activa y un polímero biodegradable, a un método de su producción, y a una composición farmacéutica que contiene dicha composición de liberación sostenida.

Objetos de la invención

La presente invención es proporcionar una preparación de liberación sostenida que no contiene gelatina y que contiene una sustancia fisiológicamente activa en gran cantidad, y que puede lograr una velocidad de liberación estable durante aproximadamente un mes, suprimiendo toda liberación inicial excesiva de la sustancia fisiológicamente activa.

Sumario de la invención

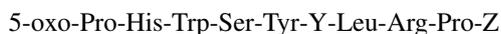
Con el fin de resolver el problema anteriormente mencionado, los presentes inventores estudiaron intensamente y, como resultado, hallaron una preparación de liberación sostenida que contiene un péptido en gran cantidad, sin contener gelatina y que puede suprimir cualquier liberación inicial excesiva del péptido para lograr una velocidad de liberación estable durante aproximadamente un mes, preparando un polímero que tenga una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de PLGA como una base de 1,40 a 1,90, o usando un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tenga un peso molecular medio ponderado de 11.600 a 140.000 o una sal suya, que da como resultado la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona:

(1) una composición de liberación sostenida que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de 1,40 a 1,90, o una sal suya, en la que el polímero tiene un peso molecular medio ponderado de 8.000 a 15.000, y tiene una relación molar

ES 2 324 156 T3

de ácido láctico respecto a ácido glicólico de 100:0 a 40:60, el polímero o su sal se produce mediante un método que comprende añadir agua a un disolvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 15.000, en una relación de 10 a 45 (relación en volumen) respecto a 100 del disolvente orgánico, y la composición comprende también una sustancia fisiológicamente activa, que es un péptido representado por la fórmula:



en la que Y significa DLeu, Dala, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z significa HN-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal suya,

(2) la composición de liberación sostenida descrita en (1), en la que la relación de la fracción del peso molecular, de bajo peso molecular, del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 3.000 o menos, es del 9% o menos,

(3) la composición de liberación sostenida descrita en (2), en la que la relación de la fracción del peso molecular, de bajo peso molecular, del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 3.000 o menos, es del 3% al 9%,

(4) la composición de liberación sostenida descrita en (1), en la que dicho polímero tiene una relación molar de ácido láctico respecto a ácido glicólico de 70:30 a 80:20,

(5) la composición de liberación sostenida descrita en (4), en la que el péptido está representado por la fórmula:



o su acetato,

(6) la composición de liberación sostenida descrita en (1), en la que el péptido, o una sal suya, está contenido de un 5% (peso/peso) a un 24% (peso/peso) en la composición de liberación sostenida,

(7) la composición de liberación sostenida descrita en (1), que es para inyección,

(8) la composición de liberación sostenida descrita en (1), que libera el péptido, o una sal suya, durante al menos dos semanas,

(9) la composición de liberación sostenida descrita en (1), que no contiene una sustancia que retenga un fármaco,

(10) la composición de liberación sostenida descrita en (1), que no contiene gelatina,

(11) un procedimiento para producir la composición de liberación sostenida descrita en (1), que comprende separar un disolvente de una mezcla que contiene el péptido, o una sal suya, y el polímero de ácido láctico-ácido glicólico descrito en (1),

(12) el procedimiento descrito en (11), que comprende mezclar y dispersar el péptido, o una sal suya, en una solución de un disolvente orgánico, que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, y separar el disolvente orgánico,

(13) el procedimiento descrito en (12), en el que el péptido, o una sal suya, se usa como una solución acuosa suya,

(14) un producto farmacéutico que comprende la composición de liberación sostenida descrita en (1),

(15) la composición farmacéutica descrita en (14), que es un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, y dismenorrea, o un anticonceptivo,

(16) la composición farmacéutica descrita en (14), que es un agente para prevenir la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico,

(17) el uso de la composición de liberación sostenida descrita en (1) para la elaboración de una composición farmacéutica para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, y dismenorrea, o un anticonceptivo,

(18) el uso de la composición de liberación sostenida descrita en (1) para la elaboración de una composición farmacéutica para prevenir la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico,

(19) un procedimiento para producir el polímero de ácido láctico-ácido glicólico descrito en (1), o una sal suya, descrito en el método de (1),

(20) el procedimiento para producir un polímero descrito en (19), en el que el disolvente orgánico es hidrófilo,

ES 2 324 156 T3

(21) el procedimiento para producir un polímero descrito en (20), en el que el disolvente orgánico hidrófilo es acetona,

5 (22) el procedimiento para producir un polímero descrito en (26), en el que la relación de agua respecto a 100 del disolvente orgánico es 40 (relación en volumen),

(23) el polímero de ácido láctico-ácido glicólico descrito en (1), o una sal suya, que se produce mediante el procedimiento descrito en (19),

10 (24) el uso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, descrito en (23), para producir la composición de liberación sostenida descrita en (1), que no incluye gelatina.

Descripción detallada de la invención

15 El péptido usado en la presente invención puede ser el propio péptido o puede ser una sal farmacológica suya.

20 Cuando el péptido tiene un grupo básico, como el grupo amino, los ejemplos de estas sales incluyen sales con ácidos inorgánicos (también referidos como ácido inorgánico libre) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y similares), y ácidos orgánicos (también referidos como ácido orgánico libre) por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y similares), cuando el péptido tiene un grupo ácido, como un grupo carboxílico y similares, los ejemplos de estas sales incluyen sales con base inorgánica (también referidas como base inorgánica libre) (por ejemplo, metal alcalino, como sodio, potasio y similares, metal alcalinotérreo como calcio, magnesio y similares), y bases orgánicas (también referidas como base orgánica libre) (por ejemplo aminas orgánicas, como trietilamina y similares, aminoácidos básicos, como arginina y similares). Además, el péptido puede formar un compuesto metálico complejo (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de cinc y similares).

30 Los ejemplos del péptido incluyen derivados de la LH-RH o sus sales, que son eficaces para las enfermedades de dependencia hormonal, en particular cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedad dependiente de las hormonas sexuales como prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de ovario multilocular y similares, anticoncepción (o, cuando se usa la actividad rebote después del cese de la administración, infertilidad), prevención de la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico. Además, los ejemplos incluyen derivados de la LH-RH o sus sales eficaces para tumores benignos o malignos que no dependen de la hormona sexual, pero que son sensibles a la LH-RH.

40 Los ejemplos específicos de los derivados de la LH-RH o sus sales incluyen péptidos descritos en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives (The Parthenon Publishing Group Ltd.) publicado en 1996, documentos JP-A 3-503165, JP-A 3-101695, JP-A 7-97334 y JP-A 8-259460.

El péptido fisiológicamente activo está representado por la fórmula general [III]:

45
$$5\text{-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z}$$

[en la que Y significa un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, Dser(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl), y Z significa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂]

50 o se usa una sal suya. En particular, es apropiado un péptido en el que Y es DLeu y Z es NH-C₂H₅ (es decir, el péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅; Leuprorelina) o una sal suya (por ejemplo, acetato).

55 Estos péptidos pueden prepararse por los métodos descritos en las publicaciones antes mencionadas, o en publicaciones de patente, o métodos similares.

60

65

ES 2 324 156 T3

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

Nombre abreviado	Nombre
N(4H ₂ -furoil)Gly	residuo de N-tetrahidrofuroilglicina
Nac	grupo N-acetilo
N2Nal	residuo de D-3-(2-naftil)alanina
D4C1Phe	residuo de D-3-(4-cloro)fenilalanina
D3Pa1	residuo de D-3-(3-piridil)alanina
NmeTyr	residuo de N-metiltirosina
Aph(Atz)	residuo de N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina
NMeAph(Atz)	residuo de N-metil-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina
DLys(Nic)	residuo de D-(e-N-nicotinoil)lisina
Dcit	residuo de D-citrulina
DLys(AzaglyNic)	residuo de D-(azaglicilnicotinoil)lisina
DLys(AzagliFur)	residuo de D-(azaglicilfuranil)lisina
DhArg(Et ₂)	residuo de D-(N,N'-dietil)homoarginina
Daph(Atz)	residuo de D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina
DhCi	residuo de D-homocitrulina
Lys(Nisp)	residuo de (e-N-isopropil)lisina
HArg(Et ₂)	residuo de (N,N'-dietil)homoarginina

Teniendo en cuenta otros ácidos, la abreviatura se expresa en base a las abreviaturas según la IUPAC-IUB (Commission on Biochemical Nomenclature) (European Journal of Biochemistry, Vol. 138, pág. 9-37 (1984)) o las abreviaturas convencionales en la técnica. Además, cuando un aminoácido puede tener un isómero óptico, esto significa L-aminoácido salvo que se indique otra cosa.

Como polímero de ácido láctico-ácido glicólico usado en la presente invención, se usa un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio ponderado del polímero de ácido láctico-ácido glicólico respecto al peso molecular medio numérico del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 1,40 a 1,90.

Un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico puede ser una sal. Los ejemplos de la sal incluyen sales con bases inorgánicas (por ejemplo, metal alcalino como sodio, potasio y similares, y metal alcalinotérreo como calcio, magnesio y similares) o bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas como trietilamina y similares, y aminoácidos básicos como arginina y similares), sales con metales de transición (por ejemplo, cinc, hierro, cobre y similares), y sales complejas.

Una relación constitucional del polímero de ácido láctico-ácido glicólico es de 100/0 a 40/60, preferiblemente, de 70/30 a 80/20.

Una relación de isómero óptico de ácido láctico, que es una de las unidades de mínima repetición del "polímero de ácido láctico-ácido glicólico" está, preferiblemente, en un intervalo de D-isómero/L-isómero (% en moles/% en moles) de 75/25 a 25/75. En particular, se usa frecuentemente la relación D-isómero/L-isómero (% en moles/% en moles) en un intervalo de 60/40 a 30/70.

Un peso molecular medio ponderado del "polímero del ácido láctico-ácido glicólico" es de 8.000 a 15.000.

ES 2 324 156 T3

Una relación de una fracción de bajo peso molecular, que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, del “polímero del ácido láctico-ácido glicólico” es, preferiblemente, el 9% o menos, más preferiblemente de 3% a 9% o menos.

5 El polímero de ácido láctico-ácido glicólico en la presente invención tiene una relación de peso molecular medio ponderado del polímero de ácido láctico-ácido glicólico respecto al peso molecular medio numérico del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 1,40 a 1,90, preferiblemente de 1,45 a 1,80.

10 Además, se puede usar un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tenga un peso molecular medio ponderado de 11.600 a 14.000, o una sal suya.

15 Un peso molecular medio ponderado y un peso molecular medio numérico, en la presente memoria descriptiva, se refiere a un peso molecular en términos de poliestireno medido por cromatografía de permeabilidad en gel (GPC), usando como sustancia patrón diez clases de poliestireno monodisperso que tienen (GPC1) un peso molecular medio ponderado de 397.000, 189.000, 98.900, 37.200, 17.100, 9.490, 5.870, 2.500, 1.050 y 495.

20 Además, la cantidad de una fracción de bajo peso molecular del polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, indica la cantidad de una fracción que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, dentro de un modelo de distribución de peso molecular medio ponderado obtenido en la medición por GPC antes mencionada. Más específicamente, se calcula la cantidad de área por debajo de una curva de una parte correspondiente a un peso molecular de 3.000 o menos, respecto al área por debajo de la curva del modelo de distribución del peso molecular medio ponderado calculado. La medición se realiza usando una serie de aparatos de GPC de alta velocidad (fabricados por Toso, HLC-8120GPC, un método de detección es mediante el índice de refracción diferencial), TSKguardcolumn Super H-L (4,6 mm d.i. x 35 mm), TSKgel SuperH4000 (6 mm d.i. x 150 mm)x 2, y TSKgel SuperH2000 (6 mm d.i. x 150 mm) (Todas las columnas están fabricadas por Toso) y THF como una fase móvil, con un caudal de 0,6 ml/min.

25 Cuando una reacción entre el polímero de ácido láctico-ácido glicólico y el péptido es una interacción iónica, la interacción principal es entre el péptido y el ácido carboxílico terminal del polímero de ácido láctico-ácido glicólico. Cuando está contenida la fracción de bajo peso molecular en gran cantidad, el péptido interactúa fácilmente con el polímero de ácido láctico-ácido glicólico, de bajo peso molecular, que tiene elevada reactividad. En un agente de liberación sostenida para inyección, el péptido incluido en la pérdida tras la preparación y la liberación inicial es, principalmente, el péptido que interactúa con este polímero de ácido láctico-ácido glicólico de una fracción de bajo peso molecular. Con el fin de incrementar el contenido del péptido y suprimir la cantidad de su liberación inicial, es necesario que una relación de este polímero de ácido láctico-ácido glicólico, de una fracción de bajo peso molecular, se reduzca por debajo de un cierto nivel, y la relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico se reduzca por debajo de un cierto nivel. Por esta razón, por ejemplo, con el fin de obtener un polímero de ácido láctico-ácido glicólico para una preparación de liberación sostenida de tipo mensual, se usa un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, y el peso molecular medio ponderado antes mencionado es de 8.000 a 15.000, una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico es de 1,40 a 1,90, preferiblemente de 1,45 a 1,80, y la cantidad de una fracción de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio ponderado de 3.000 o menos, es del 9% o menos, preferiblemente del 3% al 9%.

40 El “polímero de ácido láctico-ácido glicólico” puede prepararse por policondensación por deshidratación, sin un catalizador, a partir de ácido láctico y ácido glicólico (documento JP-A 61-28521) o por polimerización por apertura de anillo a partir de lactida y un compuesto de diéster cíclico como glicolida y similares (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc, 1995).

45 Un polímero de ácido láctico-ácido glicólico obtenido por policondensación por deshidratación, sin un catalizador, a partir de ácido láctico y ácido glicólico tiene, en general, una gran cantidad de fracción de bajo peso molecular, y tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de aproximadamente 2 o más. El peso molecular medio ponderado de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico usado en la presente memoria descriptiva es de 5.000 a 15.000. La cantidad de la fracción de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio ponderado de 3.000 o menos, puede variar dependiendo del peso molecular medio ponderado y, cuando el peso molecular medio ponderado es de 10.000, la cantidad de fracción de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, es del 10% o más.

50 El polímero de ácido láctico-ácido glicólico resultante puede purificarse usando un disolvente orgánico para obtener un polímero final.

55 Los ejemplos de un disolvente orgánico usado en la presente invención incluyen, preferiblemente, un disolvente hidrófilo o un disolvente fácilmente soluble en agua como, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido y, entre otros, se usa preferiblemente la acetona.

60 La cantidad de agua y disolvente orgánico usada en la presente invención, que se va a añadir, no está limitada en particular. Sin embargo, cuando la cantidad de agua es demasiado grande, la reducción de la fracción de bajo peso molecular es insuficiente y, así, se hace difícil obtener un polímero final. Por otro lado, cuando la cantidad de agua es demasiado pequeña, se hace difícil que precipite el polímero y, en consecuencia, se deteriora la recuperación y se recupera solamente un polímero que tiene un peso molecular mayor que el peso molecular deseado. La cantidad de agua respecto de 100, de un disolvente orgánico, es de 5 a 50, preferiblemente de 10 a 45, preferiblemente de 24 a 40,

ES 2 324 156 T3

en particular preferiblemente de 40. Por ejemplo, se disuelven 10 g de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en 100 ml de acetona que es un disolvente orgánico, se agregan gradualmente 40 ml de agua purificada mientras se agita con un método apropiado, para precipitar un polímero final, el cual puede secarse con un método apropiado. Cuando no puede obtenerse un polímero final con un único paso de disolución y precipitación, debe repetirse este procedimiento.

En la preparación de liberación sostenida de la presente invención, una base es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de 1,40 a 1,90, o una sal suya, o un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 11.600 a 14.000 o una sal suya. Una relación molar constitucional de ácido láctico y ácido glicólico es de 100/0 a 40/60. El péptido está representado, preferiblemente, por la fórmula:



o su acetato. El contenido del péptido, o una sal suya, es preferiblemente del 5% (peso/peso) al 24% (peso/peso). Además es preferible que semejante preparación de liberación sostenida no contenga gelatina y libere el péptido, o su sal, durante al menos dos semanas.

Un método para preparar una microcápsula

El polímero de ácido láctico-ácido glicólico así obtenido puede usarse como una base para obtener una preparación de liberación sostenida. Se pone como ejemplo un método para preparar una composición de liberación sostenida, por ejemplo, una microcápsula que contiene el péptido o su sal, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya de la presente invención.

(I) Un método de secado en agua

(i) Método O/A

En el presente método, se prepara primero una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, en un disolvente orgánico. Es preferible que el disolvente orgánico usado para obtener una preparación de liberación sostenida de la presente invención tenga un punto de ebullición de 120°C o menos.

Como disolvente orgánico, por ejemplo, se usa un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono y similares), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), éster de ácido graso (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares), y acetónitrilo, y se usa un disolvente de la mezcla de los mismos. Como disolvente orgánico para un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, es preferible, entre otros, el diclorometano.

La concentración de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico en solución de un disolvente orgánico puede variar dependiendo del peso molecular de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico y del tipo de disolvente orgánico. Por ejemplo, cuando se usa diclorometano como disolvente orgánico, la concentración se selecciona en general del 0,5 al 70% en peso, más preferiblemente del 1 al 60% en peso, de particular preferencia, del 2 al 50% en peso.

El péptido, o una sal suya, se añade y se disuelve o se dispersa en la solución de polímero de ácido láctico-ácido glicólico así obtenida en un disolvente orgánico. Luego, la solución resultante en un disolvente orgánico que contiene una composición que comprende el péptido o una sal suya, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, se añade a una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), un disolvente en una fase oleosa se volatiliza o se difunde en una fase acuosa para preparar una microcápsula. Después de esto, se selecciona, en general, un volumen de una fase acuosa de 1 a 10.000 veces, más preferiblemente de 5 a 50.000 veces, en particular, preferiblemente, de 10 a 2.000 veces un volumen de fase oleosa.

Se puede añadir un emulsionante a una fase acuosa además de los componentes antes mencionados. Puede usarse cualquier emulsionante, ya que puede formar, generalmente, una emulsión O/A estable. Específicamente, por ejemplo, se usan agentes tensioactivos aniónicos (oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares), agentes tensioactivos no iónicos (ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (Tween 80, Tween 60, fabricado por Atlas Powder), derivado de aceite de ricino polioxietileno (HCO-60, HCO-50, fabricado por Nikko Chemical), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vínflico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico. Pueden usarse solos o en combinación de algunos de ellos. La concentración para el uso está, preferentemente, dentro de un intervalo del 0,0001 al 10% en peso, más preferiblemente, dentro de un intervalo del 0,001 al 5% en peso.

Se puede añadir un agente regulador de la presión osmótica a una fase acuosa además de los componentes antes mencionados. Puede emplearse cualquier agente regulador de la presión osmótica, ya que se produce presión osmótica cuando se formula en una solución acuosa.

ES 2 324 156 T3

Los ejemplos del agente regulador de la presión osmótica incluyen alcoholes polihidroxiados, alcoholes monohidroxiados, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos o sus derivados.

5 Como alcoholes polihidroxiados se usan, por ejemplo, alcoholes trihidroxilados como glicerina y similares, alcoholes pentahidroxiados como arabitol, xilitol, adonitol y similares, y alcoholes hexahidroxiados como manitol, sorbitol, dulcitol y similares. Entre otros, son preferibles los alcoholes hexahidroxiados, en particular, es apropiado el manitol.

10 Los ejemplos de los alcoholes monohidroxiados incluyen metanol, etanol y alcohol isopropílico y, entre otros, es preferible el etanol.

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

Como oligosacáridos se usan, por ejemplo, trisacáridos como maltotriosa, rafinosa y similares, y tetrasacáridos como estaquiosa y similares y, entre ellas, son preferibles los trisacáridos.

20 Como derivados de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos se usan, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico y ácido galacturónico.

Como aminoácidos, puede usarse cualquier L-aminoácido, y los ejemplos de los mismos incluyen glicina, leucina y arginina. Entre ellos, es preferible la L-arginina.

25 Estos agentes reguladores de la presión osmótica pueden usarse solos o en combinación.

30 Estos agentes reguladores de la presión osmótica se usan en una concentración tal que la presión osmótica de una fase acuosa externa es de 1/50 a 5 veces, preferiblemente de 1/25 a 3 veces la presión osmótica de una solución salina fisiológica. Cuando se usa manitol como un agente regulador de la presión osmótica, su concentración es, preferiblemente, de 0,5% a 1,5%.

35 Como método de separación del disolvente orgánico, se usa el método conocido *per se*, o un método similar. Los ejemplos del método incluyen un método para evaporar un disolvente orgánico a una presión normal o reducir la presión hasta presión reducida, en forma gradual, mientras se agita con un agitador de tipo hélice, un agitador magnético o un aparato generador de ultrasonido, un método para evaporar un disolvente orgánico mientras se regula el grado de vacío usando un evaporador rotativo, y un método para separar gradualmente un disolvente orgánico usando una membrana de diálisis.

40 La microcápsula así obtenida se centrifuga o se filtra para recuperar el péptido libre o una sal suya, una sustancia que retiene el fármaco y un emulsionante que se unen a la superficie de una microcápsula, se lavan con agua destilada varias veces, y se dispersan nuevamente en agua destilada, que se liofiliza.

45 Ya que una microcápsula de la presente invención usa como base un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de 1,40 a 1,90, o una sal suya, o un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 11.600 a 14.000, o una sal suya, la microcápsula puede contener un fármaco en alto contenido y, por eso, no es necesario que la microcápsula contenga una sustancia que retenga un fármaco, como la gelatina, ni un agente espesante.

50 Estos polímeros se pueden usar, preferiblemente, para fabricar una composición de liberación sostenida que libere un fármaco durante al menos dos semanas.

55 Durante la etapa de preparación, puede añadirse un agente de prevención de la agregación con el fin de prevenir la agregación de partículas. Como agente de prevención de la agregación se usa, por ejemplo, un polisacárido hidrosoluble como el manitol, lactosa, glucosa y almidones (por ejemplo, almidón de maíz y similares), un aminoácido como la glicina, y una proteína como la fibrina y el colágeno. Entre ellos, es apropiado el manitol.

60 Después de la liofilización, si es necesario, se puede separar el agua y un disolvente orgánico en la microcápsula, calentado dentro de las condiciones en las que las microcápsulas no se funden. Preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura próxima, o ligeramente superior, a una temperatura de transición vítrea intermedia de una microcápsula obtenida por calorimetría diferencial de barrido en las condiciones de una velocidad de aumento de temperatura de 10 a 20°C por minuto. Más preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura próxima a la temperatura de transición vítrea intermedia de una microcápsula, o dentro del intervalo de temperatura desde la temperatura de transición vítrea intermedia de una microcápsula a una temperatura superior en 30°C a la temperatura de transición vítrea intermedia de la misma. Preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo dentro del intervalo desde una temperatura próxima a la temperatura de transición vítrea intermedia de una microcápsula y la superior en 65 10°C a la temperatura de transición vítrea intermedia de la misma, mas preferiblemente, dentro del intervalo de una temperatura próxima a la temperatura de transición vítrea intermedia y la superior en 5°C a la temperatura de transición vítrea intermedia.

ES 2 324 156 T3

El tiempo de calentamiento puede variar dependiendo de la cantidad de microcápsulas y es, generalmente, de 12 horas a 168 horas, preferiblemente de 24 a 120 horas, en particular, preferiblemente de 48 horas a 96 horas, después de que la temperatura de la microcápsula misma alcance la temperatura prescrita.

- 5 El método de calentamiento no está particularmente limitado por la agregación de las microcápsulas siempre que se caliente uniformemente mediante el método.

Como método de calentamiento y secado se usa, por ejemplo, un método de calentamiento y secado en una cámara termostática, una cámara de lecho fluidizado, una cámara de lecho móvil o un horno, y un método de calentamiento y
10 secado con un microondas. Entre ellos, es preferible un método de calentamiento y secado en una cámara termostática.

(ii) Método A/O/A

En primer lugar, se prepara una solución de un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya en un
15 disolvente orgánico, y se hace referencia a la solución de disolvente orgánico así obtenida como fase oleosa. El método de preparación es el mismo que el descrito en la anterior sección (I) (i). La concentración del polímero de ácido láctico-ácido glicólico en un disolvente orgánico puede variar dependiendo del peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico y el tipo de disolvente orgánico y, por ejemplo, cuando se usa diclorometano como disolvente orgánico, la concentración se selecciona, en general, del 0,5 al 70% en peso, más preferiblemente, del 1 al 60% en
20 peso, en particular preferiblemente, del 2 al 50% en peso.

A continuación, se prepara una solución o una dispersión del péptido, o una sal suya, [el disolvente es agua o una mezcla de agua y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares)].

- 25 La concentración del péptido, o una sal suya, que se va a añadir es, en general, de 0,001 mg/ml a 10 g/ml, más preferentemente, de 0,1 mg/ml a 5 g/ml, más preferentemente, de 10 mg/ml a 3 g/ml.

Cuando el péptido anteriormente descrito tiene un grupo básico, como un grupo amino, las sales del péptido incluyen una sal con ácido inorgánico (también referido como ácido inorgánico libre) (por ejemplo, ácido carbónico, carbonato ácido, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, etc.), ácido orgánico (también referido
30 como ácido orgánico libre) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc.).

Cuando el péptido tiene un grupo ácido, como el grupo carboxilo, las sales del péptido incluyen una sal con base inorgánica (también referida como base inorgánica libre) (por ejemplo, metales alcalinos como el sodio, potasio; metales alcalinotérreos, como el calcio, magnesio, etc.), base orgánica (también referida como base orgánica libre) (por
35 ejemplo, aminas orgánicas, como la trietilamina; aminoácidos básicos, como la arginina, etc.). Además, los péptidos pueden formar un compuesto metálico complejo (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de cinc, etc.). Se añade preferiblemente, en particular, ácido acético.

- 40 Como agente solubilizante y agente estabilizante, pueden usarse los ya conocidos. Con el fin de disolver o dispersar el péptido o un aditivo, el calentamiento, batido y agitación pueden llevarse a cabo de tal modo que la actividad no se pierda, y la solución acuosa así obtenida se menciona como una fase acuosa interna.

La fase acuosa interna obtenida de esta manera y la fase oleosa se emulsionan mediante métodos conocidos, como
45 una homogeneización y ultrasonido, para formar una emulsión A/O.

El volumen de la fase oleosa que se va a mezclar es de 1 a 1.000 veces, preferiblemente de 2 a 100 veces, más preferiblemente, de 3 a 10 veces el volumen de la fase acuosa interna.

- 50 El intervalo de la viscosidad de la emulsión A/O resultante es, en general, de 0,01 a 10 Pa-s, preferiblemente, de 0,1 a 5 Pa-s, en particular, preferiblemente, de 0,5 a 2 Pa-s, de 12 a 25°C.

Luego, la emulsión A/O resultante, que comprende el péptido o una sal suya y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, se añade a una fase acuosa para formar una A (fase acuosa interna)/O (fase oleosa)/A (fase acuosa externa), un disolvente en una fase oleosa se volatiliza o se difunde en una fase acuosa externa para preparar
55 una microcápsula. Después de esto, se selecciona un volumen de una fase acuosa externa, en general, de 1 vez a 10.000 veces, más preferiblemente de 5 veces a 50.000 veces, en particular preferiblemente, de 10 veces a 2.000 veces el volumen de una fase oleosa.

- 60 Puede añadirse un emulsionante y un agente regulador de la presión osmótica a la fase acuosa, además de los componentes anteriormente mencionados, y los métodos de preparación, de ahora en adelante, son los mismos que los descritos en la anterior sección (I) (i).

(II) Método de separación de fases

65 Cuando se prepara una microcápsula por el presente método, se añade gradualmente un agente coacervante a una solución de un disolvente orgánico que contiene el péptido o una sal suya, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, descrito en un método de secado en agua en la sección (I), mientras que se agita, para precipitar

ES 2 324 156 T3

y solidificar una microcápsula. El volumen de agente coacervante puede ser de 0,01 a 1.000 veces, preferiblemente, de 0,05 a 500 veces, en particular preferiblemente, de 0,1 a 200 veces el volumen de la fase oleosa.

El agente coacervante no está particularmente limitado, siempre que pertenezca a una serie de polímeros, una serie de aceites minerales o a una serie de aceites vegetales que sean compatibles con un disolvente orgánico, y no disuelvan el complejo del péptido, o una sal suya, ni el polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya. Específicamente se puede usar, por ejemplo, aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de coco, aceite de semillas de lino, un aceite mineral, n-hexano o n-heptano. Éstos pueden usarse mezclando dos o más de ellos.

La microcápsula así obtenida se recupera, se lava repetidamente con heptano, o similares, para separar el agente coacervante de la composición que comprende el péptido o una sal suya, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, que luego se seca a presión reducida. Como alternativa, el lavado se lleva a cabo de la misma manera que la descrita para un método de secado en agua en la anterior sección (I) (i), que se liofiliza y luego se calienta y se seca.

(III) Método de secado por pulverización

Cuando una microcápsula se prepara por el presente método, se pulveriza, usando una boquilla, una solución de disolvente orgánico que contiene el péptido o una sal suya, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico o una sal suya, descrito en un método de secado en agua en la sección (I) en una cámara de secado de un secador por pulverización, y se volatiliza un disolvente orgánico en gotitas finamente divididas en un tiempo extremadamente corto para preparar una microcápsula. Los ejemplos de la boquilla incluyen un tipo de boquilla para fluidos, un tipo de boquilla a presión, un tipo de disco de rotación. Según esto, de ser necesario, la microcápsula puede lavarse, liofilizarse y después calentarse y secarse por el mismo método que el descrito en un método de secado en agua en la sección (I).

Como forma de dosificación distinta a la microcápsula antes mencionada, se seca una solución de disolvente orgánico que contiene el péptido, o una sal suya, y un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, descrita en un método de secado en agua, en un método de preparación de una microcápsula (I), por evaporación de un disolvente orgánico y agua mientras que se regula el grado de vacío usando, por ejemplo, un evaporador rotativo, que se puede moler con un molino a chorros para obtener un polvo fino (también referido como micropartícula).

Además, el polvo fino molido se puede lavar con mismo método que el descrito en un método de secado en agua, en el método de preparación de la microcápsula (I), liofilizar y, además, se puede calentar y secar.

La microcápsula así obtenida o el polvo fino puede conseguir la liberación de un fármaco que corresponde con la velocidad de degradación del polímero de ácido láctico-ácido glicólico usado.

La composición de liberación sostenida de la presente invención puede estar en cualquier forma, como una microesfera, una microcápsula, un polvo fino (micropartícula), y es apropiada una microcápsula.

La composición de liberación sostenida de la presente invención puede usarse tal como es, o la composición como un material crudo puede formularse en una variedad de formas de dosificación, y puede administrarse como un agente inyectable o un agente que se puede implantar para su administración intravenosa, subcutánea e intraorgánica, como un agente transmucosal, un agente oral (por ejemplo, cápsula (por ejemplo cápsula dura, cápsula blanda y similares)), preparaciones sólidas tal como un gránulo, un polvo y similares, o un agente líquido como un jarabe, una emulsión, una suspensión y similares, para su administración nasal, rectal o uterina.

Por ejemplo, para formular la composición de liberación sostenida de la presente invención en un agente inyectable, se formula en una suspensión acuosa junto con un dispersante (por ejemplo, agentes tensioactivos tales como Tween 80, HCO-60 y similares, y polisacáridos como el hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa, arginato de sodio y similares), un agente conservante (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), un agente isotónico (cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa y prolina), o se dispersa en una suspensión oleosa junto con un aceite vegetal, como el aceite de sésamo o el aceite de maíz, para obtener un agente de inyección, de liberación sostenida, que pueda ser usado en la realidad.

El diámetro de partícula de una composición de liberación sostenida de la presente invención puede estar, cuando se usa como un agente de inyección en suspensión, en un intervalo tal que satisfaga un grado de dispersión y la propiedad de penetración de la aguja. Por ejemplo, un diámetro medio de partícula está en el intervalo de 0,1 a 300 μm , preferiblemente de 0,5 a 150 μm , más preferiblemente de 1 a 100 μm .

Con el fin de formular una composición de liberación sostenida de la presente invención en una preparación aséptica, los métodos incluyen, pero no se limitan a un método para llevar a cabo todas las etapas de forma aséptica en su preparación, un método para esterilizar con rayos gamma, un método para añadir un antiséptico y, similares.

Ya que puede usarse una composición de liberación sostenida de la presente invención de baja toxicidad como un medicamento seguro para un mamífero (por ejemplo, seres humanos, vacas, cerdos, perros, gatos, ratones, ratas, conejos, y similares), la dosis de la composición de liberación sostenida de la presente invención puede variar dependiendo

ES 2 324 156 T3

del tipo y del contenido del péptido, de la forma de dosificación, del tiempo de duración de la liberación de la sustancia fisiológicamente activa, de la enfermedad objeto del tratamiento y del animal objeto del tratamiento, y de la cantidad eficaz del péptido. Una dosificación única del péptido puede seleccionarse, preferiblemente de manera apropiada, a partir de un intervalo de 0,01 mg a 10 mg/kg de peso, más preferiblemente de 0,05 mg a 5 mg/kg de peso por adulto, por ejemplo, cuando se usa en una preparación de liberación sostenida para una preparación de seis meses.

Una dosis única de una composición de liberación sostenida puede seleccionarse, preferiblemente de manera apropiada, de 0,05 mg a 50 mg/kg de peso, más preferiblemente, de 0,1 mg a 30 mg/kg de peso, por adulto.

Puede seleccionarse de manera apropiada el tiempo de administración dependiendo, como base, del tipo y del contenido del péptido, de la forma de dosificación, del tiempo de duración de la liberación del péptido, de la enfermedad objeto del tratamiento y del animal objeto del tratamiento, tal como una vez cada pocas semanas, una vez al mes, una vez cada pocos meses (por ejemplo, tres meses, cuatro meses, seis meses, etc.) y similares.

Una composición de liberación sostenida de la presente invención puede usarse como un agente para prevenir o tratar una diversidad de enfermedades dependiendo del tipo de péptido contenido, por ejemplo, puede usarse para prevenir o tratar enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedades dependientes de las hormonas sexuales tal como prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares, como un agente para prevenir o tratar la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico, como un agente para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer o enfermedades autoinmunes, y como anticonceptivo (o, un agente para prevenir o tratar la infertilidad, cuando se utiliza la actividad de rebote después del cese de la administración). Además, también puede usarse como agente para prevenir o tratar tumores benignos o malignos que se sabe que son independientes de las hormonas sexuales pero sensibles al péptido.

Por lo tanto, se pueden prevenir o tratar enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedades dependientes de las hormonas sexuales tal como prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular y similares; y se puede prevenir el embarazo administrando a un mamífero una dosis eficaz del agente preventivo o de tratamiento según esta invención, y también se puede prevenir por ello, la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico.

35 Ejemplos

La presente invención será explicada más específicamente por medio de Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos Experimentales, pero la presente invención no se halla limitada por ellos.

40 Ejemplo A1

Se disuelven en 100 ml de acetona, 10 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, que tiene un peso molecular medio ponderados de 9.700 y un peso molecular medio numérico de 5.030, sintetizado mediante policondensación por deshidratación de ácido láctico y ácido glicólico, y se añaden, gota a gota, mientras se agita, 40 ml de agua purificada, para precipitar un polímero. Se separa por decantación la solución distinta al polímero, similar a un jarabe pegajoso de almidón precipitado, y el polímero resultante se seca a vacío. El polímero después de secarlo tiene un total de 8,37 g, un peso molecular medio ponderado de 10.500, y un peso molecular medio ponderado de 6.700.

Ejemplo A2

Se disuelven 4,87 g del polímero obtenido en el Ejemplo A1 en 8,03 g de diclorometano en una fase oleosa. La fase oleosa se mezcla en una fase acuosa en la que se disuelven 0,597 g de acetato de péptido A en 0,6 ml de agua purificada, que se emulsiona principalmente a 25.000 rpm usando un Polytron, para obtener una emulsión A/O. Esta emulsión A/O se añade a 1.000 ml de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1%, a 15°C, que se convierte en una emulsión A/O/A a 7.000 rpm usando un homomezclador. Se solidifica la microcápsula por desolvatación con un agitador de hélice durante tres horas, se recuperan luego las microcápsulas que han pasado por un tamiz de malla 200, y se liofilizaron después de haber añadido 0,48 g de manitol. Tras la liofilización, la cantidad de microcápsulas resultantes es de 3,92 g y el contenido del péptido A es del 10,18%.

60 Ejemplo Comparativo A1

Una microcápsula obtenida usando un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico del Ejemplo A1, según la misma manera que en el Ejemplo A2, tiene una cantidad de 3,97 g, y un contenido de péptido A del 9,50%.

65 Ejemplo Experimental A1

Las microcápsulas obtenidas en el Ejemplo A2 y en el Ejemplo comparativo A1 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada en la que se disolvieron 0,25 mg de carboximetilcelulosa, 0,5 mg de Polisorbato

ES 2 324 156 T3

80 y 25 mg de manitol) en una cantidad de 2,25 mg en términos del péptido A, que se administraron a una rata macho SD, de 7 semanas de edad, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 22G, respectivamente. Al cabo de un tiempo prescrito, posterior a la administración, se sacrificaron las ratas, se separaron las microcápsulas que quedaban en el sitio de administración y se cuantificó el péptido A restante, que se dividió por cada contenido inicial para obtener un índice residual tal como se indica en la Tabla 1. Además, en la Tabla se describe el Mw/Mn (peso molecular medio ponderado/peso molecular medio numérico) de los polímeros usados en el Ejemplo A2 y el Ejemplo Comparativo A1.

TABLA 1

	Ejemplo Comparativo A1	Ejemplo A2
Mw/Mn	1,93	1,57
1 día	84,64%	91,17%
2 semanas	32,2%	54,31%
4 semanas	2,54%	10,28%

A partir de la Tabla 1, resulta evidente que cuando un polímero usado en el Ejemplo A2 y que tiene un Mw/Mn de 1,90 o menos, logrado por un tratamiento con acetona se usa para preparar una microcápsula, se suprime la cantidad de liberación inicial del péptido A desde una microcápsula, y se asegura la liberación sostenida durante un período prolongado de cuatro semanas.

Ejemplo A3

Se disolvieron 185,7 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tenía un peso molecular medio ponderado de 10.600 y un peso molecular medio numérico de 6.600, en 300,1 g de diclorometano, y se ajustó la temperatura a 29,5°C. Se pesaron 330,2 g de esta solución de disolvente orgánico, se mezcló luego con una disolución acuosa que había sido obtenida disolviendo 15,62 g de acetato del péptido A en 15,31 g de agua destilada que había sido calentada hasta 54,3°C, y se agitó durante 1 minuto para obtener una emulsión cruda, la cual se emulsionó a continuación en las condiciones de 10.000 rpm, durante dos minutos, usando un homogeneizador para formar una emulsión A/O. Luego, esta emulsión A/O se enfrió a 17,8°C, se vertió en 25 litros de una solución acuosa de poli (alcohol vinílico) al 0,1% (peso/peso) (EG-40, fabricado por Nihongoiseikagaku) que había sido ajustada previamente a 17,9°C, durante 1 minuto y 16 segundos, y se agitó a 7.005 rpm usando un HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó durante 3 horas para volatilizar el diclorometano o difundir el diclorometano en una fase acuosa exterior, se solidificó una fase oleosa, se filtró por un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, y se depositó una microcápsula, en forma continua, a 2.000 rmp, usando una centrífuga (H-6005, fabricada por Kokusanenshinki) y se recogió. La microcápsula recogida se volvió a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, se filtró por un tamiz que tenía una abertura de 90 µm, que se disolvió por la adición de 17,2 g de manitol y se liofilizó para obtener un polvo. La microcápsula tenía un índice de recuperación del 76,46% y un contenido de péptido A en la microcápsula del 8,79%.

Ejemplo Experimental A2

Se dispersaron aproximadamente 26 mg de una microcápsula, descrita en el Ejemplo A3, en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada en la que se disolvieron 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polisorbato 80 y 15 mg de manitol), que se administraron a una rata macho SD, de 7 semanas de edad, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 22G. Al cabo de un tiempo prescrito, posterior a la administración, se sacrificó la rata, se retiró la microcápsula que quedaba en el sitio de administración, se cuantificó el péptido A en ella, que se dividió por cada contenido inicial para obtener un índice residual tal como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

Tiempo	1 día	1 semana	1 semana	1 semana	1 semana	1 semana
Índice restante	90,29%	68,06%	36,63%	12,75%	4,48%	1,12%

Tal como resulta evidente a partir de la Tabla 2, aun cuando la preparación se incrementó a escala, a pesar de que la microcápsula descrita en el Ejemplo A3 contiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido, el índice restante de una sustancia fisiológicamente activa un día después de la administración es notablemente tan alto como el 90%. En consecuencia, cuando una relación Mw/Mn de un polímero es un valor bajo, de aproximadamente

ES 2 324 156 T3

1,6, se ejerce el efecto de suprimir considerablemente la liberación inicial excesiva de una sustancia fisiológicamente activa. Además, esta microcápsula logra la liberación de la sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un largo período.

5 Ejemplo Comparativo B1

Se disolvieron 197,7 g de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, que tiene un peso molecular medio ponderado de 12.600 y un peso molecular medio numérico de 6.400, en 320,1 g de diclorometano, se filtró a presión usando un filtro de 0,2 μm (EMFLOW, DFA4201FRP), y se ajustó la temperatura a aproximadamente 30,0°C. Se pesaron 330,1 g, se mezclaron con una solución acuosa que se había obtenido disolviendo 15,68 g de acetato del péptido A en 15,31 g de agua destilada y calentada a 56,0°C, se agitó durante 1 minuto para obtener una emulsión cruda que se emulsionó luego bajo la condición de 10.000 rpm durante dos minutos, para obtener una emulsión A/O. Después, esta emulsión A/O se enfrió a 18,2°C, se vertió en 25 litros de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (peso/peso) (EG-40, fabricado por Nihongoseikagaku) que se había ajustado previamente a 18,4°C, durante 1 minuto y 46 segundos, se agitó a 7.007 rpm usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushukika) para obtener una emulsión A/O/A. Esta emulsión A/O/A se agitó durante 3 horas para volatilizar el diclorometano o difundirlo en una fase acuosa externa, luego se solidificó la fase oleosa, se filtró usando un tamiz que tenía una abertura de 75 μm , y se depositó la microcápsula en forma continua a 2.000 rpm usando una centrífuga (H-600S, fabricada por Kokusanenshinki) y se recogió. La microcápsula recogida se volvió a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, se filtró usando un tamiz que tenía una abertura de 90 μm , luego se disolvió mediante la adición de 17,2 g de manitol y se liofilizó para obtener un polvo. La microcápsula tenía un índice de recuperación del 73,47% y un contenido de péptido A en la microcápsula de 8,43%.

Ejemplo Experimental Comparativo B1

Aproximadamente 26,7 mg de la microcápsula descrita en el Ejemplo Comparativo B1 se dispersaron en 0,3 mg del medio de dispersión (agua destilada en la que se disolvieron 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polisorbato 80 y 15 mg de manitol), y se administraron a una rata macho SD, de 7 semanas de edad, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 22G. Al cabo de un tiempo prescrito después de la administración se sacrificó la rata y se cuantificó la microcápsula que quedaba en el sitio de administración, y el péptido A en ella, que se dividió por cada contenido inicial para obtener un índice residual como se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3

Tiempo	1 día	1 semana				
Índice restante	82,43%	68,33%	47,07%	23,58%	9,05%	2,08%

Como resulta evidente a partir de la Tabla 3, la microcápsula descrita en el Ejemplo Comparativo B1 podría contener una sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido incluso cuando no esté incluida la gelatina, y se suprime notablemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa y, esta microcápsula liberó una sustancia fisiológicamente activa, durante un largo periodo de tiempo.

Ejemplo Experimental Comparativo B2

Aproximadamente 44,6 mg de una microcápsula descrita en el Ejemplo Comparativo B1 se dispersaron en 1,0 ml de un medio de dispersión (agua destilada en la que se disolvieron 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polisorbato 80, y 15 mg de manitol), que se administró a un perro *beagle*, que pesaba de 7 a 12 kg, en la parte trasera por vía subcutánea con una aguja de inyección 23G. Al cabo de un tiempo prescrito, después de la administración, se extrajo sangre de una vena de la pata delantera, se cuantificaron las concentraciones de péptido A y testosterona, y los resultados se indican en la Tabla 4.

TABLA 4

Tiempo	1 día	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	5 semanas
Péptido A	2,21%	0,398	0,525	0,433	0,603	0,358
Testosterona	2,79	0,57	0,35	0,35	0,30	0,39

Como resulta evidente a partir de la Tabla 4, una microcápsula descrita en el Ejemplo Comparativo B1 libera una sustancia fisiológicamente activa durante un largo período de tiempo, y se mantuvo la concentración en sangre de la

ES 2 324 156 T3

sustancia fisiológicamente activa. Además, no se perdió la actividad de la sustancia fisiológicamente activa liberada en la sangre y se conservó la eficacia del fármaco.

Aplicabilidad industrial

5

Una preparación de liberación sostenida de la presente invención, que tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de PLGA, como una base, de 1,40 a 1,90, o que usa un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 11.600 a 14.000, o una sal suya como una base, contiene un péptido en alto contenido aun cuando no se incluya gelatina, y se suprime la excesiva liberación inicial y, de esta manera, se puede lograr una velocidad de liberación estable durante aproximadamente un mes.

10

Es decir, la preparación según esta invención, tiene tales efectos útiles que el procedimiento de fabricación y el coste pueden ser reducidos porque no hay necesidad de usar una sustancia que retenga el fármaco, como por ejemplo la gelatina, ni un agente espesante, dando como resultado unos aditivos reducidos, y que la preparación pueda contener un fármaco en una alta concentración sin usar una sustancia que retenga el fármaco ni un agente espesante; se puede producir una sustancia de liberación sostenida que libere un fármaco durante al menos dos semanas; y se puede producir la preparación que tiene alta estabilidad debido al aumento de la temperatura de transición vítrea.

15

20

25

30

35

40

45

50

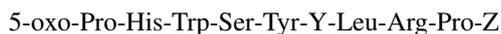
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una relación de peso molecular medio ponderado respecto al peso molecular medio numérico de 1,40 a 1,90, o una sal suya, en la que el polímero tiene un peso molecular medio ponderado de 8.000 a 15.000, y tiene una relación molar de ácido láctico respecto al ácido glicólico de 100:0 a 40:60, el polímero o la sal suya se produce mediante un método que comprende añadir agua a un disolvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene un peso molecular medio ponderado de 5.000 a 15.000 en una relación de 10 a 45 (relación en volumen) respecto a 100 del disolvente orgánico, y la composición comprende también una sustancia fisiológicamente activa que es un péptido representado por la fórmula:



en la que Y significa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Na1 DHis(ImBz1), y Z significa HN-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal suya.

2. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la relación de la fracción de bajo peso molecular del peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 3.000 o menos, es del 9% o menos.

3. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 2, en la que la relación de la fracción de bajo peso molecular del peso molecular del polímero de ácido láctico-ácido glicólico de 3.000 o menos, es del 3% al 9%.

4. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la dicho polímero tiene una relación molar de ácido láctico respecto a ácido glicólico de 70:30 a 80:20.

5. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 4, en la que el péptido está representado por la fórmula



o su acetato.

6. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el péptido, o una sal suya, está contenido del 5% (peso/peso) al 24% (peso/peso) en la composición de liberación sostenida.

7. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que es para inyección.

8. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que libera el péptido o una sal suya, durante al menos dos semanas.

9. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que no contiene una sustancia que retenga el fármaco.

10. La composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que no contiene gelatina.

11. Un procedimiento para producir la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende separar un disolvente de una mezcla que contiene el péptido o una sal suya, y el polímero de ácido láctico-ácido glicólico según la reivindicación 1, o una sal suya, estando producido dicho polímero mediante un método según la reivindicación 1.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, que comprende mezclar y dispersar el péptido, o una suya, en una solución de disolvente orgánico que contiene un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, y separar el disolvente orgánico.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el péptido o una sal suya, se usa como una solución acuosa suya.

14. Un producto farmacéutico que comprende la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1.

15. El producto farmacéutico según la reivindicación 14, que es un agente para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrófibroma, pubertad precoz, y dismenorrea, o un anticonceptivo.

16. El producto farmacéutico según la reivindicación 14, que es un agente para prevenir la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico.

ES 2 324 156 T3

17. El uso de la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1 para la fabricación de un producto farmacéutico para prevenir o tratar cáncer de próstata, prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, metrofibroma, pubertad precoz, y dismenorrea, o de un anticonceptivo.
- 5 18. El uso de la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1 para la fabricación de un producto farmacéutico para prevenir la reaparición del cáncer de mama después de la operación del cáncer de mama premenopáusico.
- 10 19. Un procedimiento para producir un polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, según el método de la reivindicación 1.
20. El procedimiento para producir un polímero según la reivindicación 19, en el que el disolvente orgánico es hidrófilo.
- 15 21. El procedimiento para producir un polímero según la reivindicación 20, en el que el disolvente orgánico hidrófilo es acetona.
- 20 22. El procedimiento para producir un polímero según la reivindicación 19, en el que la relación de agua respecto a 100 del disolvente orgánico es 40 (relación en volumen).
23. El polímero de ácido láctico-ácido glicólico de la reivindicación 1, o una sal suya, que se produce mediante el procedimiento según la reivindicación 19.
- 25 24. El uso del polímero de ácido láctico-ácido glicólico, o una sal suya, según la reivindicación 23, para producir la composición de liberación sostenida según la reivindicación 1 que no incluye gelatina.

30

35

40

45

50

55

60

65