



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 319**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) **A61K 45/00** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02700689 .9**

96 Fecha de presentación : **21.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1364660**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54

Título: **Sistema de liberación de fármaco del tipo polímero biodegradable.**

30

Prioridad: **27.02.2001 JP 2001-53035**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73

Titular/es: **SENJU PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
5-8, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP
Kakuji Tojo

72

Inventor/es: **Tojo, Kakuji y**
Fujikawa, Yoshiko

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 319 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).

DESCRIPCION

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable, particularmente a un sistema tal que utiliza un cierto polímero biodegradable para la liberación controlada de fármacos o los productos químicos agrícolas.

Antecedentes de la técnica

10 Son conocidos los sistemas para la liberación controlada de compuestos biológicamente activos, por ejemplo, aquellos que contienen un compuesto biológicamente activo en una base de polímeros biodegradables adecuados tales como poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico). Para producir tales sistemas, es necesario mezclar un polímero biodegradable con un compuesto biológicamente activo y moldear después la mezcla así preparada en ciertas formas, por ejemplo, en forma de varilla, en forma de lámina o en forma esférica, etc., apropiada para las maneras pretendidas respectivas de uso. Los procedimientos para moldear la mezcla en esas formas incluyen, generalmente, o la fusión por calor de la mezcla y verterla en un molde, seguido de enfriamiento y solidificación, o disolver la mezcla en un disolvente, vertiendo la solución en un molde, y evaporando después el disolvente. Sin embargo, se requieren altas temperaturas para fusión por calor, es decir, 140-175°C para poli(ácido DL-láctico) o poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico), y 190-220°C para poli(ácido D-láctico) o poli(ácido L-láctico). Muchos de los compuestos biológicamente activos no pueden resistir las altas temperaturas de este tipo. Por tanto, un método que incluye un proceso de fusión por calor de una mezcla de un compuesto biológicamente activo con un poli(ácido láctico) o poli(ácido glicólico) no es adecuado como método general para preparar un sistema de liberación de un fármaco. También, en un método que incluye un proceso de moldear poli(ácido láctico) o poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico) disolviéndolos después en un disolvente, llega a ser necesaria la eliminación completa del disolvente desde el producto moldeado, que en general es muy difícil, siendo tal método inadecuado como método general para preparar un sistema de liberación de un fármaco.

25 Por otra parte, la publicación de la solicitud de patente japonesa S61-172813 describe un material compuesto que se prepara mezclando mecánicamente un compuesto biológicamente activo con poli(ácido DL-láctico) que tiene un peso molecular de 1.000-5.000 o poli(ácido L-láctico o D-láctico) que tiene un peso molecular de 1.000, y ablandando por calor la mezcla a 30-50°C bajo la presión de 200 kgf/cm² (=1,96·10³ N/cm²). La publicación de la solicitud de patente japonesa nº S62-207227 describe un sistema de liberación que se prepara por tratamiento por calor de ácido poli(DL-láctico) (Mn= 15.000) a 40°C durante 10 segundos bajo la presión de 50 kgf/cm² (=4,9·10² N/cm²).

30 La solicitud de patente JP 04018035 describe la preparación de productos farmacéuticos de liberación sostenida que comprende los pasos: a) fundir por calor una mezcla de poli(ácido DL-láctico) y éster graso de sacarosa calentando a 70°C, b) pulverizar, c) mezclar el material en polvo con tripsina activa calentando a 60°C, d) moldeo por compresión a 60°C bajo 150 kgf/cm².

35 Sin embargo, en el método para preparar los sistemas descritos en estas publicaciones es, típicamente, el poli(ácido DL-láctico) el que se demuestra que es moldeable sin calentamiento, de acuerdo a lo que se describe en los ejemplos. Ejemplos que emplean uno de los isómeros ópticos, poli(ácido D-láctico o ácido L-láctico), solo se describen pero se limitan a los que tienen un peso molecular muy pequeño (1.000). Como se ha mencionado anteriormente, la temperatura de fusión de poli(ácido láctico) difiere dependiendo de si el poli(ácido láctico) es la forma DL-, D- o L-, entre los cuales también las temperaturas de ablandamiento difieren de forma natural. Las temperaturas de fusión y ablandamiento varían dependiendo del peso molecular; cuanto mayor es el peso molecular más difícil llegan a ser ablandar y fundir. Por ejemplo, un estudio realizado por los autores de la presente invención usando material en polvo directamente preparado por pulverización de poli(ácido L-láctico) que tiene un peso molecular medio ponderado de alrededor de 3.000, su compresión a temperatura ambiente no causó la fusión de las partículas, no siendo capaz de dar un producto moldeado.

45 Por encima de este antecedente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir un sistema de liberación de un fármaco conteniendo poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo, en el que el método no requiere ni calentamiento ni disolvente en el moldeo de la mezcla del compuesto biológicamente activo y del poli(ácido láctico).

Descripción de la Invención

50 Los autores de la presente invención encontraron que el material en polvo obtenido a través de un proceso en el que poli(ácido láctico) era una vez fundido por calor a una temperatura en un intervalo predeterminado, después enfriado hasta solidificar a una temperatura normal o inferior, y pulverizado a una temperatura normal se comporta de forma diferente bajo presión a partir del material en polvo que se obtenía pulverizando directamente poli(ácido láctico) que no se había sometido a un proceso de fusión por calor a una temperatura predeterminada. Más específicamente, aunque el material en polvo preparado por pulverización simple de poli(ácido L-láctico) no podía ser moldeado bajo presión a una temperatura normal, manteniendo así la forma de material en polvo, el material en polvo preparado pulverizando poli(ácido láctico) una vez que se había fundido por calor y enfriado hasta solidificar a una temperatura normal o inferior, permite la fácil fusión de partículas de poli(ácido láctico), dando por ello bajo suave presión un producto moldeado transparente a través de fácil fusión y unificación del material en polvo de poli(ácido láctico).

También se encontró que una mezcla preparada mezclando tal material en polvo a partir de poli(ácido láctico) fundido por calor con otros ingredientes, por ejemplo, un compuesto biológicamente activo, permite la fusión y unificación de poli(ácido láctico) bajo presión suave, dando así un producto moldeado que contiene un compuesto biológicamente activo dispersado. Se encontró además que un producto moldeado preparado en una manera de ese tipo libera un compuesto biológicamente activo de forma continua casi sin impulsión inicial, y a una velocidad sustancialmente constante (de orden cero), en oposición a una liberación de dos fases observada con un producto moldeado preparado por un método convencional de compresión con calentamiento. La presente invención se realiza a través de estudios adicionales acerca de varias aplicaciones basadas en estos descubrimientos.

Por eso, la presente invención proporciona un método para la producción de un producto moldeado por compresión del fundido basado en poli(ácido láctico) que comprende los pasos:

- 1) fundir por calor poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 a 140-220°C,
- 2) dejar que el poli(ácido láctico) fundido se enfríe hasta solidificar a una temperatura normal o inferior,
- 3) pulverizar el poli(ácido láctico) solidificado a una temperatura normal en material en polvo, y
- 4) mezclar, opcionalmente, el material en polvo con un material en polvo de un compuesto biológicamente activo, y
- 5) comprimir el material en polvo, o una mezcla del material en polvo preparada por adición de otro ingrediente al material en polvo soporte, en un molde a una temperatura normal para dar lugar a que el poli(ácido láctico) funda en un producto moldeado de una forma predeterminada.

El método de producción puede comprender además una etapa de producir uno o más productos moldeados de tamaño más pequeño cortando una longitud de producto moldeado preparado mediante los pasos anteriormente definidos en partes más cortas.

El método de producción puede comprender además un paso de producir uno o más sistemas de liberación de un fármaco de tamaño más pequeño cortando una longitud de sistema moldeado preparado mediante los pasos anteriormente definidos en partes más cortas.

En la presente invención, puede emplearse cualquier poli(ácido DL-láctico, D-láctico y L-láctico). En la presente invención, el intervalo de peso molecular en el que se logra una mejora de fusión de las partículas de poli(ácido láctico) particularmente notable es de 8.000-30.000 para poli(ácido DL-láctico) y 3.000-30.000 para poli(ácido D-láctico y L-láctico).

En la presente invención, el proceso de compresión puede ser conducido bajo tal presión que dará lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y se una en varios segundos o en varias docenas de segundos.

En la presente invención, para asegurar que tenga lugar la fusión y unificación de poli(ácido láctico) accionada por presión en la mezcla de poli(ácido láctico) y otro ingrediente o un compuesto biológicamente activo, la relación en peso de tal otro ingrediente o un compuesto biológicamente activo para poli(ácido láctico) es normalmente no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10, y particularmente preferiblemente no más que 1/9. En la medida en que estos intervalos de relación en peso se cumplen, la cantidad del otro ingrediente o compuesto biológicamente activo puede determinarse de acuerdo con el propósito del producto.

Un molde usado para el moldeo tiene, preferiblemente, una superficie interna cilíndrica, y la compresión de una mezcla en polvo constituida por poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo tiene lugar, preferiblemente, en la dirección del eje del molde. La superficie interna cilíndrica, que no es necesariamente la que tiene una sección transversal circular, puede tener una sección transversal elíptica o poligonal.

La presente invención proporciona además un método para la producción de un sistema de liberación de un fármaco basado en polímero biodegradable que comprende los pasos:

- 1) fundir por calor poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 a 140-220°C,
- 2) dejar que el poli(ácido láctico) fundido se enfríe hasta solidificar a una temperatura normal o inferior,
- 3) pulverizar el poli(ácido láctico) solidificado a una temperatura normal hasta material en polvo, y
- 4) comprimir, a una temperatura normal, el material en polvo o la mezcla en polvo preparada mezclando el material en polvo con un material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10, o de forma particularmente preferible no más que 1/9, en un molde que está provisto, de manera que se puede retirar, de un cilindro a modo de núcleo a modo de columna situado a lo largo del eje del molde, para formar el producto moldeado que define una zona hueca a modo de columna,

5) retirar el cilindro a modo de núcleo y o bien verter en la zona hueca una mezcla en polvo preparada mezclando el material en polvo producido a través de un proceso en el que el poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 se funde por calor a 140-220°C, después se enfría hasta solidificar a una temperatura normal o inferior y se pulveriza a una temperatura normal, y el material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10, o de forma particularmente preferible no más que 1/9, o bien insertar en la zona hueca un producto moldeado producido comprimiendo la mezcla de material en polvo a una temperatura normal, y

6) comprimir la mezcla en polvo, o el producto moldeado a partir de ella, en la zona hueca a una temperatura normal para dar lugar a que el poli(ácido láctico) en la mezcla en polvo funda y la mezcla en polvo sea moldeada prensada contra la pared interna de la zona hueca, obteniendo de ese modo un producto moldeado unido.

La etapa de verter en la zona hueca una mezcla preparada mezclando poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo, o de insertar en la zona hueca un producto moldeado producido comprimiendo la mezcla en polvo a una temperatura normal, puede realizarse por cualquier método deseado, tal como el método descrito en Yakuzaigaku, Vol. 49 (nº 2):p.116-126 (1989) u otros métodos conocidos por el público o métodos basados en ellos.

De acuerdo al método anterior, se obtiene un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable se obtiene en el que el núcleo constituido por una mezcla moldeada de un fármaco y poli(ácido láctico) se rodea de una cáscara externa moldeada constituida por un poli(ácido láctico) solo o por una mezcla de poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo. El método de producción puede comprender, además, un proceso de producir sistemas de liberación de un fármaco de tamaño más pequeño cortando una longitud de sistema moldeado producido por los pasos anteriormente definidos en partes más cortas. En el método de producción, cuando la cáscara externa contiene un compuesto biológicamente activo, la relación en peso del compuesto biológicamente activo frente a poli(ácido láctico) bien en la cáscara externa o bien en el núcleo puede escogerse dentro de los intervalos antes mencionados de acuerdo con un patrón de liberación pretendido. El núcleo y la cáscara externa pueden contener el mismo compuesto biológicamente activo u otros diferentes.

La presente invención proporciona además un método de producción del sistema antes mencionado de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable constituido por un núcleo y una cáscara externa, comprendiendo además el método los pasos:

1) verter en el molde sobre la cara final del producto moldeado con la zona hueca expuesta producida por los pasos 1-6 anteriores, el material en polvo producido por un proceso en el que el poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 se funde por calor a 140-220°C, después se enfría hasta solidificar a una temperatura normal o inferior y se pulveriza a una temperatura normal o una mezcla en polvo preparada mezclando dicho material en polvo y el material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10 o, de forma particularmente preferible, no más que 1/9, y

2) comprimir dicho material en polvo o la mezcla en polvo en la dirección del eje del molde a una temperatura normal para dar lugar a que el poli(ácido láctico) funda, moldeando de ese modo el material en polvo de poli(ácido láctico) o la mezcla en polvo, dando así el producto moldeado unido junto con el producto moldeado producido por los pasos 1-6.

De acuerdo con el método de producción, se obtiene un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable que tiene también una cáscara externa que reviste la zona hueca expuesta, cuyo interior ha sido completa o parcialmente rellenado con un producto moldeado constituido por una mezcla de poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo. En el método de producción, en el que se reviste la zona hueca expuesta con una mezcla de poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo, la relación en peso del compuesto biológicamente activo frente al poli(ácido láctico) en la mezcla es normalmente no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10 y, de forma particularmente preferible, no más que 1/9. La relación en peso puede ajustarse a la relación en peso del compuesto biológicamente activo contenido en la cáscara externa ya formada, aunque un ajuste de ese tipo no sea necesario. El núcleo y la cáscara externa pueden contener los mismos o diferentes compuestos biológicamente activos.

La presente invención proporciona además un método de producción de un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable que comprende los pasos:

1) fundir por calor poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 a 140-220°C,

2) dejar que el poli(ácido láctico) fundido se enfríe hasta solidificar a una temperatura normal o inferior,

3) pulverizar el poli(ácido láctico) solidificado a una temperatura normal hasta material en polvo, y

4) comprimir, a una temperatura normal, el material en polvo o una mezcla en polvo preparada mezclando el material en polvo con un material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da

una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10 o, de forma particularmente preferible, no más que 1/9, en un molde que está provisto, de manera que se puede retirar, de un cilindro a modo de núcleo a modo de columna situado a lo largo del eje del molde para formar un producto moldeado que define una zona hueca a modo de columna,

5 5) retirar el cilindro a modo de núcleo y verter en la zona hueca un compuesto biológicamente activo o una composición que contiene el mismo,

10 6) verter sobre la cara final del producto moldeado con la zona hueca expuesta, material en polvo producido por un proceso en el que el poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 se funde por calor a 140-220°C, después se enfría hasta solidificar a una temperatura normal o inferior y se pulveriza a una temperatura normal o una mezcla en polvo preparada mezclando dicho material en polvo y el material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, preferiblemente no más que 3/10 o, de forma particularmente preferible, no más que 1/9, y

15 7) comprimir dicha material en polvo o la mezcla en polvo en la dirección del eje del molde a una temperatura normal para dar lugar a que el poli(ácido láctico) funda, moldeando de ese modo el material en polvo de poli(ácido láctico) o la mezcla en polvo, dando por ello el producto moldeado unido que contiene en la zona hueca sellada herméticamente un compuesto biológicamente activo o una composición del mismo.

20 De acuerdo con el método de producción, se obtiene un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable en el que un compuesto biológicamente activo o una composición del mismo se recubre mediante una cáscara externa elaborada de poli(ácido láctico) o una mezcla constituida por poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo. El sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable obtenido de acuerdo con el método de producción puede contener en su interior un compuesto biológicamente activo en su forma pura o en altas concentraciones. El compuesto biológicamente activo contenido en la cáscara externa puede ser el mismo o diferente del compuesto biológicamente activo contenido en el interior.

25 También, en la producción del sistema antes mencionado de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable antes mencionado que tiene una estructura constituida por una cáscara externa y un núcleo, puede usarse cualquier poli(ácido DL-láctico, D-láctico y L-láctico). En el método de producción, el intervalo de peso molecular dentro del que se obtiene el beneficio más notable es 8.000-30.000 para poli(ácido DL-láctico) y 3.000-30.000 para poli(ácido D-láctico o L-láctico).

30 También, en la producción del sistema antes mencionado de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable constituido por una cáscara externa y un núcleo, normalmente puede llevarse a cabo un proceso de compresión bajo una presión que dé lugar a material en polvo de poli(ácido láctico) que funda y llegue a unirse.

35 Cualquier compuesto puede emplearse, si se desea, como otro ingrediente o un compuesto biológicamente activo en el producto antes mencionado moldeado por compresión del fundido a partir de poli(ácido láctico) o en cualquiera de los sistemas anteriormente mencionados de liberación de un fármaco basados en un polímero biodegradable. Ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, agentes antibióticos, antimicrobianos, antivíricos, supresores de la vascularización, agentes anti-glaucoma, anti-cataratas, agentes anti-neoplásicos, antígenos de vacunas y péptidos fisiológicamente activos.

40 La presente invención proporciona también productos moldeados por compresión del fundido a partir de poli(ácido láctico) o sistemas de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable del que se producen por cualquiera de los métodos de producción anteriormente mencionados. Tales sistemas pueden ser implantados en varias partes del cuerpo de acuerdo con el propósito de la aplicación, por ejemplo, bajo la piel, en el globo ocular, en el cerebro o similar.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 es un gráfico que ilustra la cantidad de indometacina liberada a lo largo del tiempo de los sistemas de liberación de un fármaco del Ejemplo 5 y de los Ejemplos Comparativos 1 y 2.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra la cantidad de indometacina liberada a lo largo del tiempo de los sistemas de liberación de un fármaco del Ejemplo 5 y de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 implantados en el centro del cuerpo vítreo de los conejos.

50

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la presente invención, la expresión "temperatura normal" quiere decir a temperatura de 20-30°C. Una temperatura menor que ésta se define por la expresión "temperatura inferior".

Un compuesto biológicamente activo y un poli(ácido láctico) se mezclan a temperatura normal. Sin embargo, si un compuesto biológicamente activo es líquido a temperatura normal puede mezclarse a una temperatura más baja para permitir que el compuesto solidifique durante el proceso de mezclado.

5 La presente invención ha permitido la fusión completa y la unificación de partículas de poli(ácido láctico) bajo una pequeña presión como resultado de proporcionar los pasos de fusión por calor y enfriamiento para solidificación de poli(ácido láctico) antes de la pulverización y después realizar la pulverización de poli(ácido láctico) a una temperatura normal, no a una temperatura inferior. Por eso, como la presente invención no requiere ningún calentamiento durante el moldeo, es adecuada para la producción de un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable que emplea un compuesto biológicamente activo que es sensible al calor. También, como sólo se
10 necesita una pequeña presión para dar lugar a que las partículas de poli(ácido láctico) se fundan en la presente invención, también es adecuado cuando se emplea un compuesto biológicamente activo que es sensible a la presión. Adicionalmente, como la presente invención no necesita disolvente en el moldeo de poli(ácido láctico), tiene la ventaja de que no se necesita un proceso de eliminación del disolvente, y que se obtiene un producto más seguro que por un método de producción que utiliza un disolvente.

15 Entre los sistemas de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable producidos de acuerdo con la presente invención, pueden usarse aquellos con una estructura más simple para liberar un compuesto biológicamente activo de forma continua y a una velocidad casi constante durante un tiempo prolongado.

Entre los sistemas de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable producidos de acuerdo con la presente invención, aquellos constituidos por un núcleo y una cáscara externa pueden usarse para liberar un
20 compuesto biológicamente activo en diferentes patrones de liberación a través del ajuste exacto de las dimensiones relativas del núcleo y de la cáscara externa así como la relación en peso del compuesto biológicamente eficaz contenido en el núcleo y en la cáscara externa, y también de acuerdo con si la cara final del núcleo está expuesta o está cubierta con una cáscara constituida o que comprende poli(ácido láctico). Por ejemplo, sistemas que tienen una cáscara externa hecha de poli(ácido láctico) puro y cuyo núcleo expuesto en la cara final está también cubierto con la cáscara puede
25 usarse para liberar de forma continua un compuesto biológicamente activo a una velocidad constante sólo después de un lapso de cierto espacio de tiempo durante el que no tiene lugar ninguna liberación del compuesto biológicamente activo, dando los que son útiles para aplicaciones médicas tales como inoculación de vacunas o en el campo de la agricultura (por ejemplo, plantas avícolas) y similares. Usando un sistema que contiene un compuesto biológicamente activo, también en la cáscara externa, es posible lograr la liberación de un compuesto biológicamente activo a una
30 velocidad constante hasta que el lapso de un cierto período de tiempo y después, después del lapso del período, a otra velocidad constante. Además, empleando un núcleo/cáscara externa multiestratificado, la presente invención puede proporcionar fácilmente un sistema que libere un compuesto biológicamente activo en un patrón pulsado. Para proporcionar un núcleo/cáscara externa multiestratificado la etapa de formación del núcleo, por ejemplo pero sin limitación, puede incluir un paso adicional, en el que un segundo cilindro a modo de núcleo más estrecho se emplea
35 para definir una zona hueca más estrecha en el núcleo, y una mezcla de poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo está comprimido en la zona hueca para fundir y llegar a unirse.

Si se usan compuestos biológicamente activos diferentes en la cáscara externa y el núcleo, respectivamente, se obtendrá un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable que libera de forma continua
40 el fármaco contenido en la cáscara a una velocidad constante hasta el lapso de un período de tiempo predeterminado y entonces, después del lapso del período, libera de forma continua el fármaco contenido en el núcleo a una velocidad constante. También, en el caso de un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable en el que el núcleo está expuesto en la cara final del sistema, además de diferente compuesto biológicamente activo en la cáscara y el núcleo, respectivamente, da un sistema de liberación de un fármaco que libera de forma continua ambos
45 compuestos biológicamente activos al mismo tiempo y a velocidades constantes, evitando el contacto directo de ambos compuestos. Este método es útil, particularmente cuando, por ejemplo, ambos compuestos biológicamente activos son desestabilizados químicamente por su contacto directo.

Además, puede proporcionarse un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable en el que un compuesto biológicamente activo o una composición del mismo está encapsulado en una cáscara que está
50 constituida por poli(ácido láctico) o una mezcla de poli(ácido láctico) y un compuesto biológicamente activo, para liberar un compuesto biológicamente activo en un impulso sólo después del lapso de un cierto período de tiempo durante el que no se libera el compuesto biológicamente activo. Usando un sistema de este tipo, puede incrementarse sin dificultad el contenido de compuesto biológicamente activo, ya que tal sistema puede contener un compuesto puro biológicamente activo o una composición que contiene una alta concentración del compuesto.

55 En la presente invención, puede proporcionarse un producto moldeado por compresión del fundido o un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable en cualquiera de las diversas formas que se requieran, por ejemplo, en forma de varilla, en forma de lámina, en formas esféricas, etc., de acuerdo con el propósito de uso, y la forma y estructura de un molde puede determinarse de conformidad con la forma proyectada de un producto. Además, definiendo un taladro pasante o una indentación en un sistema con forma de varilla o esférico, etc.,
60 puede proporcionarse un sistema de la presente invención que puede ligarse a otro cuerpo soporte tal como un elemento de soporte de lente intraocular.

La presente invención se describirá con mayor detalle en los Ejemplos referenciados. Sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a los Ejemplos.

Ejemplo 1

5 Poli(ácido L-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 5.000 se calentó para fundir a 150°C, después se dejó enfriar hasta solidificar y se pulverizó en un mortero a una temperatura normal. El material en polvo del poli(ácido L-láctico) pulverizado se vertió en un tubo de Teflón de aproximadamente 1 mm de diámetro interno. Varillas de acero inoxidable de aproximadamente 1 mm de diámetro se insertaron en ambos extremos del tubo y el poli(ácido L-láctico) se apretó suavemente durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura ambiente. Esto da lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y llegue a unirse en una varilla transparente de poli(ácido L-láctico) (1 mm de diámetro, 3 mm de longitud).

Ejemplo 2

15 Una varilla de Teflón de 1 mm de diámetro y 2 cm de longitud se insertó en un tubo de Teflón de 2 mm de diámetro interior a lo largo del eje central del mismo. Ambos extremos del tubo de Teflón se taponaron con tubos separadores (de Teflón) de 1 mm de diámetro interior y 2 mm de diámetro exterior, con la varilla de Teflón sobresaliendo de ambos extremos del tubo de Teflón insertado en los tubos separadores, permitiendo de ese modo fijar la varilla de Teflón a lo largo del eje central del tubo de Teflón de 2 mm de diámetro interior. Uno de los separadores se retiró, el mismo material en polvo de poli(ácido láctico) que se usó en el Ejemplo 1 se vertió en el espacio definido por el tubo de Teflón y la varilla de Teflón, y el separador que había sido retirado se acopló de nuevo. El material en polvo de poli(ácido láctico) se prensó suavemente desde ambos extremos usando los separadores colocados en ambos extremos durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura ambiente para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y llegue a unirse, formando de ese modo un producto moldeado transparente de poli(ácido L-láctico) que tiene un paso a través de la zona hueca. Sólo la varilla de Teflón usada como un cilindro a modo de núcleo fue después retirada, una mezcla en polvo constituida por poli(ácido láctico) usada en el Ejemplo 1 e indometacina [poli(ácido láctico):indometacina 9:1, en peso] se vertió en la zona hueca del producto moldeado de poli(ácido láctico), y se apretó suavemente por ambos extremos usando varillas de acero inoxidable de 1 mm de diámetro durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura ambiente, dando lugar a que la mezcla en polvo solidificara. El producto que comprende un núcleo, constituido por el poli(ácido láctico) y el fármaco, y el poli(ácido láctico) circundante se retiró y se cortó en 3 mm de longitud.

Ejemplo 3

30 Un moldeado producido de 2 mm de diámetro exterior y 3 mm de longitud preparado en el Ejemplo 2 se insertó en un tubo de Teflón de 2 mm de diámetro interior. En ambos extremos del producto moldeado se vertió el mismo material en polvo de poli(ácido láctico) que se usó en el Ejemplo 1, y el material en polvo se apretó suavemente con varillas de acero inoxidable de 2 mm de diámetro durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura ambiente para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y llegue a unirse, dando un producto moldeado.

Ejemplo 4

40 Una varilla de Teflón de 1 mm de diámetro y 2 cm de longitud se insertó en un tubo de Teflón de 2 mm de diámetro interior a lo largo del eje central del mismo. Ambos extremos del tubo de Teflón se taponaron con tubos separadores (de Teflón) de 1 mm de diámetro interior y 2 mm de diámetro exterior, con la varilla de Teflón sobresaliendo de ambos extremos del tubo de Teflón insertado en los tubos separadores, fijando de ese modo la varilla de Teflón a lo largo del eje central del tubo de Teflón de 2 mm de diámetro interior. Uno de los separadores se retiró, el mismo material en polvo de poli(ácido láctico) que se usó en el Ejemplo 1 se vertió en el espacio definido por el tubo de Teflón y la varilla de Teflón, y el separador que había sido retirado se acopló de nuevo. El material en polvo de poli(ácido láctico) se apretó suavemente usando los separadores durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura ambiente para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y llegue a unirse, formando de ese modo un producto moldeado transparente de poli(ácido L-láctico) que tiene un paso a través de la zona hueca. Sólo la varilla de Teflón usada como un cilindro a modo de núcleo fue después retirada. El material en polvo de indometacina se vertió en la zona hueca del producto moldeado de poli(ácido láctico), y el mismo material en polvo de poli(ácido láctico) usado en el Ejemplo 1 se vertió después en ambos extremos del producto moldeado y se apretó suavemente con varillas de acero inoxidable de 2 mm de diámetro durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura ambiente para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda, dando de ese modo un producto moldeado unido que encierra la indometacina en la zona hueca del mismo.

Ejemplo 5

55 Novecientos mg de poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 5.000 se calentaron hasta fundir a 180°C, después se dejaron enfriar durante un minuto hasta solidificar, y se pulverizaron en un mortero durante cinco minutos a temperatura normal. El material en polvo de poli(ácido láctico) así obtenido se mezcló con indometacina a una relación en peso de 9:1. La mezcla en polvo se vertió en un tubo de Teflón de aprox. 1 mm de diámetro interior hasta una altura de aprox. 1 cm. Varillas de acero inoxidable de aprox. 1 mm de diámetro se insertaron en ambos

extremos del tubo y el material en polvo de poli(ácido láctico) se apretó suavemente durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a una temperatura normal para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y se complete como una varilla de poli(ácido láctico) (1 mm de diámetro, 3 mm de longitud) conteniendo indometacina. La varilla se colocó en cinco ml de tampón fosfato (pH 7), y se agitó mediante sacudidas durante 36 días a 37°C a 180 cpm. Durante el período de agitación, todo el volumen del fluido se cambió a lo largo del tiempo, y la concentración de indometacina en la solución se determinó por HPLC para calcular la cantidad de de indometacina liberada en la solución. Los resultados se muestran en la Figura 1 como la cantidad acumulada de indometacina liberada. Como se evidencia de la Figura 1, se observa que la indometacina se liberó a una velocidad sustancialmente constante (de orden cero), sustancialmente sin un impulso inicial, durante 20 días hasta casi su completa liberación.

10 Ejemplo 6

15 Novecientos mg de poli(ácido L-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 5.000 se calentaron hasta fundir a 180°C, después se dejaron enfriar durante un minuto hasta solidificar, y se pulverizaron en un mortero durante cinco minutos a una temperatura normal. El material en polvo de poli(ácido láctico) así obtenido se mezcló con indometacina a una relación en peso de 10:3. La mezcla en polvo se vertió en un tubo de Teflón de aprox. 1 mm de diámetro interior hasta una altura de aprox. 1 cm. Varillas de acero inoxidable de aprox. 1 mm de diámetro se insertaron en ambos extremos del tubo y el material en polvo de poli(ácido láctico) se apretó suavemente durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a temperatura normal para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y se complete como una varilla de poli(ácido láctico) (1 mm de diámetro, 3 mm de longitud) conteniendo indometacina.

20 Ejemplo 7

25 Novecientos mg de poli(ácido L-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 5.000 se calentaron hasta fundir a 180°C, después se dejaron enfriar durante un minuto hasta solidificar, y se pulverizaron en un mortero durante cinco minutos a una temperatura normal. El material en polvo de poli(ácido láctico) así obtenido se mezcló con indometacina a una relación en peso de 5:2. La mezcla en polvo se vertió en un tubo de Teflón de aprox. 1 mm de diámetro interior hasta una altura de aprox. 1 cm. Varillas de acero inoxidable de aprox. 1 mm de diámetro se insertaron desde ambos extremos del tubo y el material en polvo de poli(ácido láctico) se apretó suavemente durante varios segundos hasta varias docenas de segundos a una temperatura normal para dar lugar a que el material en polvo de poli(ácido láctico) funda y llegue a unirse en forma de una varilla de poli(ácido láctico) (1 mm de diámetro, 3 mm de longitud) conteniendo indometacina.

30 Ejemplo Comparativo 1

35 Novecientos mg de poli(ácido L-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 5.000 se pulverizaron en un mortero durante cinco minutos a una temperatura normal. El material en polvo de poli(ácido láctico) así obtenido se mezcló con indometacina a una relación en peso de 9:1, se transfirieron a una cápsula Petri y se fundieron completamente a 170-180°C. Después de enfriar y solidificar, la mezcla se pulverizó en un mortero durante cinco minutos a una temperatura normal. La mezcla en polvo se vertió en un tubo de Teflón de aprox. 1 mm de diámetro interior hasta una altura de aprox. 1 cm. Varillas de acero inoxidable de aprox. 1 mm de diámetro se insertaron por ambos extremos del tubo y la mezcla en polvo se moldeó por compresión a una temperatura normal para formar una varilla de poli(ácido láctico) (1 mm de diámetro, 3 mm de longitud) conteniendo indometacina. La varilla se colocó en cinco ml de tampón fosfato (pH 7), y se agitó mediante sacudidas durante 36 días a 37°C a 180 cpm. Durante el período de agitación, todo el volumen del fluido se cambió a lo largo del tiempo, y la concentración de indometacina en la solución se determinó por HPLC calculando la cantidad de indometacina liberada en la solución. Los resultados se muestran en la Figura 1 en forma de cantidad acumulada de indometacina liberada. Como se evidencia de la Figura 1, se observa que la liberación de indometacina de esta varilla de este Ejemplo Comparativo muestra un impulso inicial.

Ejemplo Comparativo 2

45 Novecientos mg de poli(ácido L-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 5.000 se pulverizaron en un mortero durante cinco minutos a una temperatura normal. El material en polvo de poli(ácido láctico) así obtenido se mezcló con indometacina a una relación en peso de 9:1, y se vertió en un tubo de Teflón hasta una altura de aprox. 1 cm. Varillas de acero inoxidable de aprox. 1 mm de diámetro se insertaron por ambos extremos del tubo y el moldeo por compresión se llevó a cabo mientras se ablandaba por calor a 80-100°C para formar una varilla de poli(ácido láctico) (1 mm de diámetro, 3 mm de longitud) conteniendo indometacina. La varilla se colocó en cinco ml de tampón fosfato (pH 7), y se agitó mediante sacudidas durante 25 días a 37°C a 180 cpm. Durante el período de agitación, todo el volumen del fluido se cambió a lo largo del tiempo, y la concentración de indometacina en la solución se determinó por HPLC calculando la cantidad de indometacina liberada en la solución. Los resultados se muestran en la Figura 1 en forma de cantidad acumulada de indometacina liberada. Como se evidencia de la Figura 1, se observa que la liberación de indometacina de esta varilla de este Ejemplo Comparativo mostraba un típico modelo de dos fases con impulsos en las etapas inicial y última.

Ejemplo de Ensayo de Implantación

Características de liberación de Varilla de Polímero Implantable Biodegradable Intraocular en el Humor Vítreo del Conejo

5 Preparación del Ensayo: Se usaron varillas de poli(ácido láctico) conteniendo indometacina del Ejemplo 5 y de los Ejemplos Comparativos 1 y 2.

Animales de Ensayo: Se usaron conejos albinos japoneses (peso corporal de 1,8 a 2 kg), divididos en tres grupos.

10 Procedimiento de Ensayo: A los conejos se les suministró anestesia general y se les implantó un preparado de ensayo en el centro del cuerpo vítreo, usando una aguja de jeringuilla de 1 mm de diámetro interior, a través de la esclerótica en un lugar alejado tres mm del limbo. Los conejos se sacrificaron secuencialmente a 1, 3, 7, 14, 21, 28 y 35 días después de la implantación, y se les extrajeron los ojos que fueron congelados a -80°C. La preparación implantada se separó y el contenido del fármaco en el preparado se determinó por HPLC.

15 Resultados: Los resultados se muestran mediante el gráfico de la Figura 2. El contenido de indometacina en el preparado del Ejemplo 5 se encontró que disminuía gradualmente a lo largo de aproximadamente 20 días hasta que la mayor parte del fármaco había desaparecido, indicando que el fármaco era liberado de forma constante desde el preparado durante el período. Por otra parte, en el preparado del Ejemplo Comparativo 2, el contenido de indometacina disminuía rápidamente después de la implantación del preparado, pero permanecía sustancialmente sin cambios durante el período siguiente de desde uno a tres días, y después empezaba a disminuir de nuevo. Así, se ve que la liberación de indometacina desde el preparado del Ejemplo Comparativo 2 mostraba el típico modelo de liberación de 2 fases, es decir, una liberación rápida inmediatamente después de la implantación, una parada más tarde, seguida de reanudación de la liberación. Como para el preparado del Ejemplo Comparativo 1, toda la indometacina se liberaba sustancialmente 14 días después de la implantación, lo que aparentemente indicaba una liberación más rápida que la del preparado del Ejemplo 5. Estos descubrimientos indican que el impulso inicial encontrado en el ensayo de liberación en el tampón fosfato es probable que tenga lugar también con los preparados de los Ejemplos Comparativos cuando se implantan en el cuerpo vítreo.

20

25

Aplicabilidad Industrial

30 La presente invención es particularmente adecuada para la producción de un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biológicamente degradable que emplea un compuesto biológicamente activo que es sensible al calor o a la presión, para la presente invención permite fundir fácil y completamente y unir las partículas de poli(ácido láctico) aplicando pequeña presión, eliminando de ese modo totalmente la necesidad de calentar durante el moldeo. También, como no se emplea disolvente en el moldeo de poli(ácido láctico), la presente invención elimina asuntos relacionados con el disolvente que queda en el producto final.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción de un sistema de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable que comprende los pasos:
- 5 1) fundir por calor poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 a 140-220°C,
- 2) dejar que el poli(ácido láctico) fundido se enfríe hasta solidificar a una temperatura de 20-30°C o a una temperatura inferior,
- 3) pulverizar el poli(ácido láctico) solidificado a una temperatura de 20-30°C hasta material en polvo, y
- 10 4) mezclar, opcionalmente, el material en polvo con un material en polvo de un compuesto biológicamente activo, y
- 5) comprimir el material en polvo obtenido en el paso 3) o la mezcla de material en polvo obtenida en el paso 4) en un molde a una temperatura de 20-30°C para dar lugar a que el poli(ácido láctico) funda en un producto moldeado de una forma predeterminada.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que el poli(ácido láctico) es poli(ácido DL-láctico), poli(ácido D-láctico) o poli(ácido L-láctico).
3. El método de la reivindicación 1, en el que el poli(ácido láctico) es poli(ácido DL-láctico) y el peso molecular medio ponderado del poli(ácido láctico) es 8.000-30.000.
4. El método de la reivindicación 1, en el que el poli(ácido láctico) es poli(ácido D-láctico) o poli(ácido L-láctico).) y el peso molecular medio ponderado del poli(ácido láctico) es 3.000-30.000.
- 20 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la relación en peso del otro ingrediente del compuesto biológicamente activo frente a poli(ácido láctico) no es más que 2/5 en la mezcla en polvo.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el molde tiene una superficie interna cilíndrica y la mezcla en polvo se comprime en la dirección del eje del molde.
- 25 7. El método de la reivindicación 1, en el que en el paso opcional 4) la relación en peso del material en polvo del compuesto biológicamente activo frente al polvo obtenido en la etapa 3) no es más que 2/5 y
- en el que en el paso 5) el polvo o la mezcla en polvo se comprime en un molde que está provisto, de forma que se puede retirar, de un cilindro a modo de núcleo a modo de columna colocado a lo largo del eje del molde, para formar el producto moldeado que define una zona hueca a modo de columna,
- 30 6) retirar el cilindro a modo de núcleo y o bien verter en la zona hueca una mezcla en polvo preparada mezclando el material en polvo producido a través de un proceso en el que el poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 se funde por calor a 140-220°C, después se enfría hasta solidificar a una temperatura de 20-30°C o a una temperatura inferior y se pulveriza a una temperatura de 20-30°C, y el material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, o bien insertar en la zona hueca un producto moldeado producido comprimiendo la
- 35 mezcla en polvo a una temperatura de 20-30°C, y
- 7) comprimir la mezcla en polvo, o el producto moldeado a partir de ella, en la zona hueca a una temperatura de 20-30°C para dar lugar a que el poli(ácido láctico) en la mezcla en polvo funda y la mezcla en polvo sea moldeada presionada contra la pared interna de la zona hueca, obteniendo de ese modo un producto moldeado unido.
8. El método de la reivindicación 7, que comprende además los pasos:
- 40 8) verter en el molde sobre la cara final del producto moldeado con la zona hueca expuesta producida de acuerdo con la reivindicación 7 polvo producido por un proceso en el que el poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 se funde por calor a 140-220°C, después se enfría hasta solidificar a una temperatura de 20-30°C o a una temperatura inferior y se pulveriza a una temperatura de 20-30°C o una mezcla de material en polvo preparada mezclando dicho material en polvo y material en polvo de un compuesto biológicamente
- 45 activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, y
- 9) comprimir dicha material en polvo o la mezcla en polvo en la dirección del eje del molde a una temperatura de 20-30°C para dar lugar a que el poli(ácido láctico) funda, moldeando de ese modo el material en polvo de poli(ácido láctico) o la mezcla en polvo, dando así el producto moldeado unido junto con el producto moldeado
- 50 producido de acuerdo con la reivindicación 7.

9. El método de la reivindicación 1, en el que en el paso opcional 4) la relación en peso del material en polvo del compuesto biológicamente activo frente al polvo obtenido en el paso 3) no es más que 2/5, y
- 5 en el que en el paso 5) el polvo o la mezcla en polvo se comprime en un molde que está provisto, de forma que se puede retirar, de un cilindro a modo de núcleo a modo de columna colocado a lo largo del eje del molde, para formar el producto moldeado que define una zona hueca a modo de columna,
- 6) retirar el cilindro a modo de núcleo y verter en la zona hueca un compuesto biológicamente activo o una composición que contiene el mismo,
- 10 7) verter sobre la cara final del producto moldeado con la zona hueca expuesta, polvo producido por un proceso en el que el poli(ácido láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-40.000 se funde por calor a 140-220°C, después se enfría hasta solidificar a una temperatura de 20-30°C o a una temperatura inferior y se pulveriza a una temperatura de 20-30°C o una mezcla en polvo preparada mezclando dicho material en polvo y material en polvo de un compuesto biológicamente activo en una cantidad que da una relación en peso del último material en polvo frente al precedente de no más que 2/5, y
- 15 8) comprimir dicho material en polvo o la mezcla en polvo en la dirección del eje del molde a una temperatura de 20-30°C para dar lugar a que el poli(ácido láctico) funda, moldeando de ese modo el material en polvo de poli(ácido láctico) o la mezcla en polvo, dando así el producto moldeado unido que contiene en la zona hueca herméticamente sellada un compuesto biológicamente activo o una composición del mismo.
- 20 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que el poli(ácido láctico) es seleccionado del grupo constituido por poli(ácido DL-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 8.000-30.000 y poli(D-láctico o L-láctico) con un peso molecular medio ponderado de 3.000-30.000.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la densidad en masa del producto moldeado de poli(ácido láctico) es 700-4.000 mg/cm³ en el sistema producido de liberación de un fármaco basado en un polímero biodegradable.
- 25 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los demás ingredientes o el compuesto biológicamente activo se selecciona del grupo constituido por agentes antibióticos, antimicrobianos, antivíricos, supresores de vascularización, anti-glaucoma, agentes anti-cataratas, agentes antineoplásicos y antígenos de vacunas.

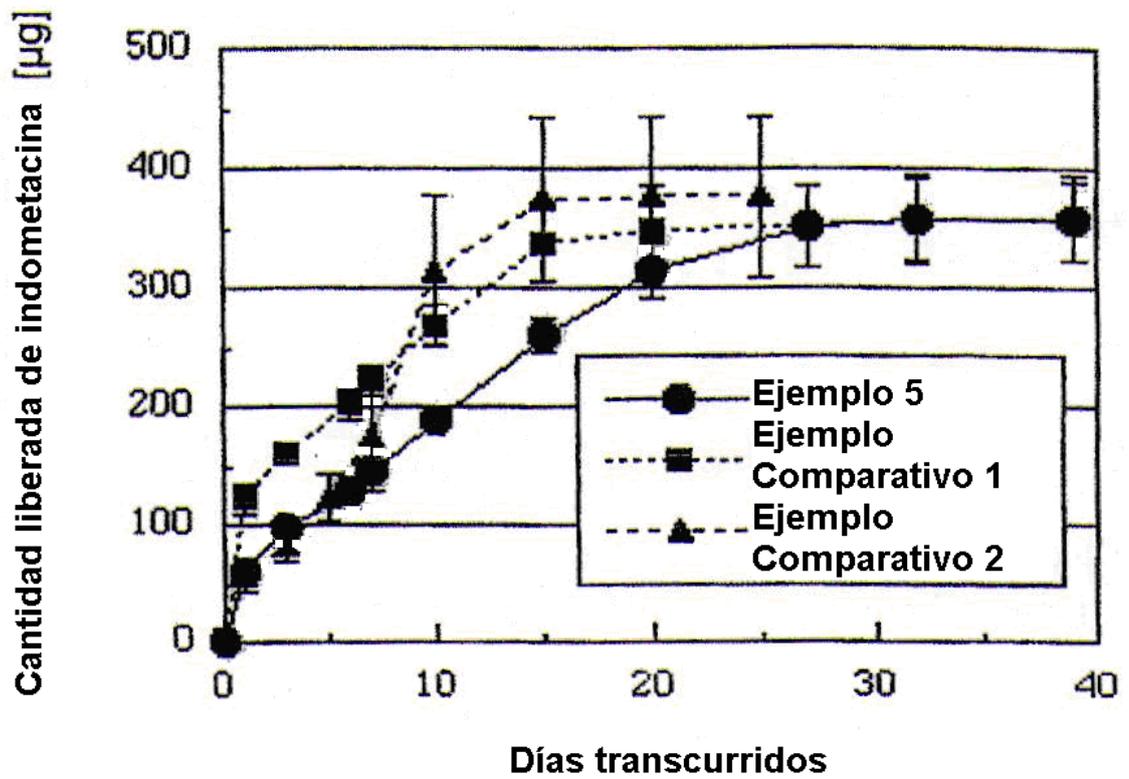


Figura 1

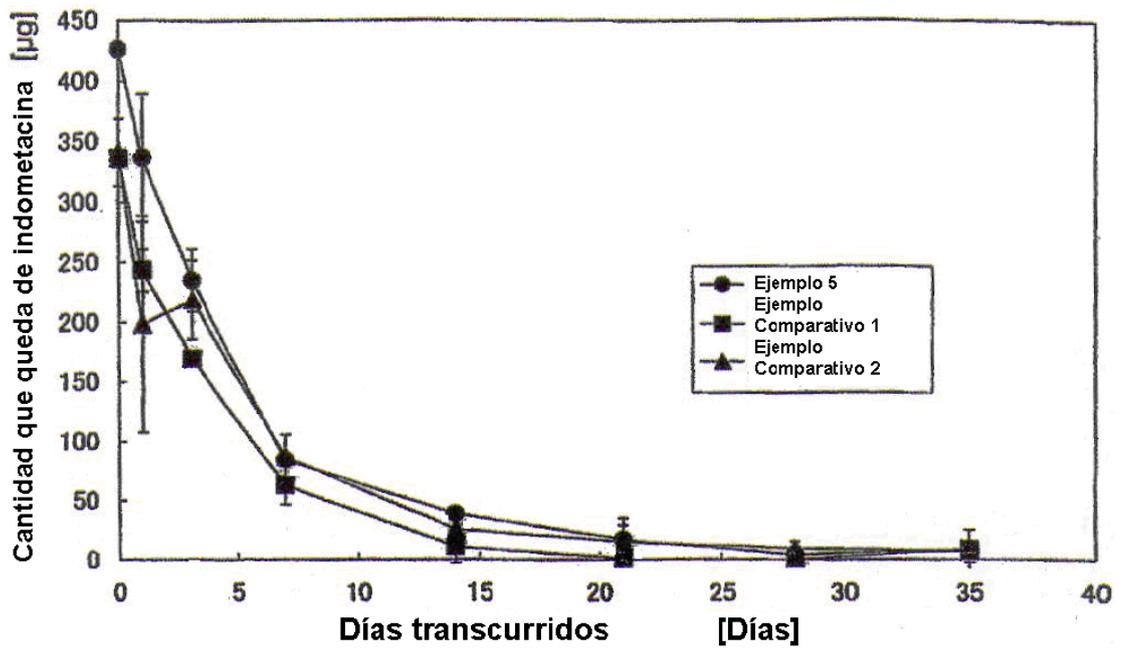


Figura 2