



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 677**

51 Int. Cl.:

A61P 5/06 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 38/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08003261 .8**

96 Fecha de presentación : **28.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1949936**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54

Título: **Composición de liberación controlada y método para su producción.**

30

Prioridad: **29.06.2001 JP 2001-199484**
06.11.2001 JP 2001-340993

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

73

Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka 541-0045, JP

72

Inventor/es: **Yamamoto, Kazumichi;**
Yamada, Akiko y
Hata, Yoshio

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 677 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 controlada y método para su producción

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición de liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa, a un método para producirla y a un uso como medicina y similares.

Técnica anterior

10 Los polímeros biodegradables que tienen la propiedad de liberación controlada son útiles, por ejemplo, como materiales base de microcápsulas y similares para contener una sustancia fisiológicamente activa. Se sabe que, como tales polímeros biodegradables, son útiles los polímeros que contienen poli(ácido láctico), un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, y similares (JP-A N° 11-269094 y similares).

15 Como tales polímeros biodegradables, se han usado tal cuales los producidos por un método de síntesis convencional, sin embargo, se ha hallado que los así producidos tienen baja disponibilidad como material base de liberación controlada, ya que tienen un bajo contenido de grupos carboxilo finales. En consecuencia, se ha estudiado hidrolizar un polímero biodegradable como el descrito más arriba, que tiene alto peso molecular, para controlar el peso molecular medio ponderal del mismo a un nivel apropiado, antes de usarlo como un material de base para una preparación de liberación controlada.

20 Sin embargo, los polímeros que se obtienen por hidrólisis y lavado con agua tienden a causar una emisión inicial brusca de la sustancia biológicamente activa, que los convierte en inapropiados como material base de liberación controlada, aún si tienen un peso molecular medio ponderal y un contenido de grupos carboxilo terminales apropiados. En consecuencia, se desea una mejora de las condiciones presentes.

El documento JP-A N° 7-97334 describe una preparación de liberación controlada compuesta por un péptido fisiológicamente activo o una sal del mismo y un polímero biodegradable que tiene un grupo carboxilo libre final, y un método para producirlos.

25 Los documentos GB2209937, GB2234169, GB2234896, 6B2257909 y la EP62617OA2 describen una composición que contiene como material base un polímero biodegradable que contiene una sal insoluble en agua tal como pamoatos de péptido y proteína preparados por separado, y un método para producir esta composición.

El documento WO95/15767 describe un embonato (pamoato) de cetorelix (antagonista de la LH-RH) y un método para producirlo y describe simultáneamente que incluso si este pamoato está incluido en un polímero biodegradable, su propiedad de liberación del péptido es la misma que para el pamoato a solas.

30 El documento WO 01/05380 describe una composición de liberación controlada que comprende un co-polímero de ácido láctico-ácido glicólico. Además, la composición de liberación controlada contiene un ácido hidroxinaftoico que no está presente en la composición de liberación controlada de la presente invención. Esta solicitud no describe que la fracción de polímero que tiene pesos moleculares de 5.000 o menos debería ser 5% en peso o menos.

35 El documento EP 1 048 301 describe composiciones de liberación controlada adecuadas para derivados de LH-RH, que comprenden polímero de ácido DL-láctico con pesos moleculares medios ponderales dentro del intervalo de 15.000 a 50.000. No hay descripción alguna de polímeros de ácido láctico en los que el contenido de polímeros con pesos moleculares de 5.000 o menos debería ser 5% en peso o menos.

40 El documento WO 00/35990 describe un procedimiento para producir un polímero biodegradable que tiene un grupo carboxilo libre en el extremo ω. El procedimiento descrito en esta solicitud es diferente del procedimiento según el cual se puede preparar el polímero de la presente invención. Además, no se describe que la fracción de polímero con pesos moleculares de 5.000 o menos debería ser 5% en peso o menos.

El documento EP 1 310 517 describe polímeros de ácido láctico con peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, que se preparan para la administración de diferentes sustancias fisiológicamente activas.

45 El documento EP 0 202 065 describe polímeros biodegradables de alto peso molecular, por lo que describe copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico.

El documento EP 0 839 525 describe preparaciones de liberación controlada que comprenden un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 60.000.

Objetos la invención

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva composición que contiene una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido y capaz de lograr una velocidad de liberación estable durante un largo período, ya que suprimen la liberación inicial excesiva de la sustancia farmacéuticamente activa, y un método para producirla.

Compendio de la invención

Los autores de la presente invención han estudiado de forma intensa a la vista de las condiciones anteriormente mencionadas, y como resultado han logrado producir un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que no causa fácilmente una liberación inicial excesiva, en base a reducir el contenido de un polímero compuesto solamente por ácido láctico de bajo peso molecular, en particular, de peso molecular medio ponderal de 5.000 o menos, en un polímero biodegradable, y han encontrado que una preparación de liberación controlada que contiene este polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo puede incorporar una sustancia fisiológicamente activa en un contenido inesperadamente alto y que se puede lograr una velocidad de liberación estable durante un largo período al suprimir la liberación inicial en exceso.

Por lo tanto, la invención de acuerdo con las reivindicaciones se refiere a:

(1) Una composición de liberación controlada para inyección, que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 30.000 en el que el contenido de la fracción de polímero que tiene pesos moleculares de 5.000 o menos es 5% en peso o menos, en donde la sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma es un derivado de LH-RH que es un péptido de fórmula:



en donde Y representa DLeu, DAla, DTRp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal del mismo.

(2) Una composición de liberación controlada según (1), caracterizada porque la fracción de polímero que tiene pesos moleculares de 3.000 o menos es 1,5% en peso o menos.

(3) Una composición de liberación controlada según cualquiera de (1) a (2), caracterizada porque la fracción de polímeros que tiene pesos moleculares de 1.000 o menos es 0,1% en peso o menos.

(4) Una composición de liberación controlada según (1) en donde el derivado de LH-RH o sal del mismo está contenido en una cantidad de 3% (p/p) a 24% (p/p) en la composición de liberación controlada.

(5) Una composición de liberación controlada según (1), caracterizada porque no contiene ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo.

Además, los autores de la presente invención han encontrado que si se incorpora una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido en una composición permitiendo que una sustancia fisiológicamente activa y ácido hidroxinaftoico coexistan cuando se forma la composición y además ambos están incluidos en un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo, entonces, la sustancia fisiológicamente activa es liberada a una velocidad diferente de la velocidad de liberación de una sustancia fisiológicamente activa desde una composición formada por una sustancia fisiológicamente activa y ácido hidroxinaftoico preparada en ausencia de un polímero de ácido láctico o una sal del mismo, y la velocidad de liberación puede ser controlada por la propiedad del polímero biodegradable y la cantidad añadida de ácido hidroxinaftoico, e incluso a alto contenido, la liberación excesiva inicial puede ser suprimida eficazmente y se puede obtener una liberación controlada durante un periodo de tiempo muy largo.

Los presentes inventores han realizado estudios adicionales en base a estos conocimientos, y como resultado han completado la presente invención.

Es decir, en el contexto de la presente invención se describe:

(1). Una composición de liberación controlada que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente 14% (p/p) a aproximadamente 24% (p/p) con respecto al peso total de la composición, (2) ácido hidroxinaftoico seleccionado del grupo que consiste en ácido 3-hidroxi-2-naftoico y ácido 1-hidroxi-2-naftoico o una sal del mismo, y (3) un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, en el que el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares medios ponderales de 5.000 o menos es de aproximadamente 5% en peso o menos, en donde la razón molar del ácido hidroxinaftoico o la sal del mismo a la sustancia fisiológicamente activa o la sal de la misma es de 3:4 a 4:3,

(2). La composición de liberación controlada según (1), en la que el polímero compuesto solamente por ácido láctico tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 30.000,

(3). La composición de liberación controlada según (1), en la que la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH,

(4). La composición de liberación controlada según (3), en la que el derivado de la LH-RH es un péptido de la fórmula:

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

[en la que, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂], o una sal del mismo.

5 (5). La composición de liberación controlada según (1), en la que la sustancia fisiológicamente activa o su sal es un derivado de la LH-RH de fórmula:

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

o una sal acetato del mismo, y el ácido hidroxinaftoico es ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico,

(6). Una medicina que comprende la composición de liberación controlada según (1),

10 (7). Un fármaco preventivo o curativo para cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o un agente anticonceptivo, que comprende la composición de liberación controlada según (3),

(8). Un agente para prevenir la recurrencia del cáncer de mama después de la operación de un cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación controlada según (3),

15 (9). La composición de liberación controlada según (3) para uso en un método para prevenir o curar cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama, o en un método anticonceptivo, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición de liberación controlada según (3) a mamíferos,

20 (10). La composición de liberación controlada según (3) para uso en un método para prevenir la recurrencia de cáncer de mama después de la operación de un cáncer de mama premenopáusico, que comprende administrar a un mamífero una dosis eficaz de la composición de liberación sostenida según (3).

(11). Una composición de liberación controlada que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma, y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15000 a 50000 en el que el contenido de polímeros con pesos moleculares de 5000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos,

25 (12). Una composición de liberación controlada que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15000 a 50000 en el que el contenido de polímeros con pesos moleculares de 5000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos,

30 (13). La composición de liberación controlada según (11) que comprende (1) una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente 3% (p/p) a aproximadamente 24% (p/p) basado en el peso total de la composición, y (2) un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15000 a 50000 en el que el contenido de polímeros con pesos moleculares de 5000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos,

35 (14). La composición de liberación controlada según cualquiera de (11) a (13) en la que polímero compuesto solamente por ácido láctico tiene un contenido de polímeros con pesos moleculares de 3000 o menos es aproximadamente 1,5% en peso o menos,

(15). La composición de liberación controlada según cualquiera de (11) a (13) en la que polímero compuesto solamente por ácido láctico tiene un contenido de polímeros con pesos moleculares de 1000 o menos es aproximadamente 0,1% en peso o menos,

40 (16). La composición de liberación controlada según cualquiera de (11) a (15) en la que polímero compuesto solamente por ácido láctico tiene un peso molecular medio ponderal de 15000 a 40000,

(17). La composición de liberación controlada según cualquiera de (11) a (15) en la que polímero compuesto solamente por ácido láctico tiene un peso molecular medio ponderal de 17000 a 26000,

45 (18). La composición de liberación controlada según (12) en la que el ácido hidroxinaftoico es ácido 3-hidroxi-2-naftoico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico,

(19). La composición de liberación controlada según (11) o (13) en la que la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo,

(20). La composición de liberación controlada según (12) en la que la sustancia fisiológicamente activa es un péptido fisiológicamente activo,

50 (21). La composición de liberación controlada según (19) en la que la sustancia fisiológicamente activa es un deriva-

do de LH-RH,

(22). La composición de liberación controlada según (20) en la que la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LH-RH,

5 (23). La composición de liberación controlada según (21) o (22) en la que el derivado de LH-RH es un péptido de fórmula:

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

[en la que, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂], o una sal del mismo.

10 (24). La composición de liberación controlada según (21) en la que el derivado de LH-RH o su sal está contenido en una cantidad de 3% (p/p) a 24% (p/p) en la composición de liberación controlada,

(25). La composición de liberación controlada de acuerdo con (22) en la que la razón molar del ácido hidroxinaftoico o su sal a derivado de LH-RH o su sal es de 3:4 a 4:3,

(26). La composición de liberación controlada según (22) en la que el derivado de LH-RH o su sal está contenido en una cantidad de 14% (p/p) a 24% (p/p) en la composición de liberación controlada,

15 (27). La composición de liberación controlada según cualquiera de (11) a (13), que se usa para inyección,

(28). Un método para producir la composición de liberación controlada según (11), que comprende separar un disolvente de una solución mixta de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15000 a 50000 en donde el contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos,

(29). Un método para producir la composición de liberación controlada según (12), que comprende separar un disolvente de una solución mixta de una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo, y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15000 a 50000 en donde el contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos,

(30). El método para producir una composición de liberación controlada según (29), que comprende mezclar y dispersar una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en una solución en un disolvente orgánico que contiene ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo, y un polímero compuesto solamente de ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular 15000 a 50000 en donde el contenido de polímeros que tiene pesos moleculares de 5000 o menos es aproximadamente 5% en peso o menos, y después separar dicho disolvente orgánico,

(31). El método para producir una composición de liberación controlada según (30) en donde la sustancia fisiológicamente activa o su sal es una solución acuosa que contiene una sustancia fisiológicamente activa o su sal,

(32). El método de producción según (30) en el que la sal de una sustancia fisiológicamente activa es una sal con una base o un ácido libre,

35 (33). Una medicina que comprende la composición de liberación controlada según cualquiera de (11) a (13),

(34). Un fármaco preventivo o curativo para cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o como agente anticonceptivo, que comprende la composición de liberación controlada según (21) o (22),

40 (35). Un agente para prevenir la recurrencia de cáncer de mama después de la operación de un cáncer de mama premenopáusico, que comprende la composición de liberación controlada según (21) o (22),

(36). La composición de liberación controlada según (21) a (22) para uso en un método para prevenir o curar cáncer de próstata, hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea o cáncer de mama o como agente anticonceptivo, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición de liberación controlada según (21) o (22), a mamíferos, y

45 (37). La composición de liberación controlada según (21) a (22) para uso en un método para prevenir la recurrencia de cáncer de mama después de la operación de un cáncer de mama premenopáusico, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición de liberación controlada según (21) o (22), a mamíferos.

Además, la presente invención proporciona

50 (38). La composición de liberación controlada según (12), donde la cantidad de ácido hidroxinaftoico o su sal que se compone es de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a

aproximadamente 2 moles basada en 1 mol de un péptido fisiológicamente activo o una sal del mismo,

(39). El método para producir la composición de liberación controlada según la reivindicación (29) que comprende producir una emulsión de tipo W/O en la que el líquido que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma es una fase acuosa interna y una solución que contiene un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo y ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo es una fase oleosa, y después separar un disolvente,

(40). El método para producir la composición de liberación controlada según la reivindicación (29) que comprende producir una emulsión de tipo W/O en la que el líquido que contiene ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo es una fase acuosa interna y una solución que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo y ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo es una fase oleosa, y después separar un disolvente,

(41) El método para producir la composición de liberación controlada según (39) o (40), en donde el método de separar un disolvente es un método de secado del agua interna.

Descripción detallada de la invención

La sustancia fisiológicamente activa descrita en el contexto de la presente invención no está particularmente restringida con tal que sea una sustancia farmacéuticamente útil y puede ser un compuesto no peptídico o un compuesto peptídico. Como compuesto no peptídico, se enumeran agonistas, antagonistas, y compuestos que tienen una acción de inhibición de enzimas. Como compuesto peptídico, son preferibles, por ejemplo, los péptidos fisiológicamente activos, y se mencionan péptidos fisiológicamente activos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 300 a aproximadamente 40.000, preferiblemente de aproximadamente de 400 a aproximadamente 30.000, más preferiblemente aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000.

Como péptido fisiológicamente activo, se mencionan, por ejemplo, la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH), insulina, somastatina, hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH), peolactina, eritropoyetina, hormona adenocorticotrópica, hormona estimuladora de los melanocitos, hormona liberadora de la hormona tiroidea, hormona estimuladora del tiroides, hormona luteinizante, hormona estimuladora de los folículos, vasopresina, oxitocina, calcitonina, gastrina, secretina, pancreozimina, colecistoquinina, angiotensina, lactógeno placentario humano, gonadotropina coriónica humana, encefalina, endorfina, Kiotorfina, tuftsina, timopoyetina, timosina timozimrina, factor humoral del timo, factor de timo sanguíneo, factor de necrosis de tumor, inductor de colonias, motilina, dinorfina, bombesina, neurotensina, ceruleína, bradiquinina, factor natriurético auricular, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento celular, factor nutricional nervioso, péptidos y similares que tienen una acción antagonista de endoserina, y derivados de los mismos, además, fragmentos de los mismos o derivados de fragmentos.

La sustancia fisiológicamente activa usada en la presente invención puede ser ella misma o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.

Como sal de la misma, cuando la sustancia fisiológicamente activa anteriormente mencionada tiene un grupo básico, tal como un grupo amino, se citan sales con ácidos inorgánicos (también denominados ácidos inorgánicos libres) (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bórico) y ácidos orgánicos (también denominados ácidos orgánicos libres) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico y ácido trifluoroacético).

Cuando la sustancia fisiológicamente activa tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo, se citan sales con bases inorgánicas (también denominadas bases inorgánicas libres) (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio y potasio, metales alcalinotérreos como calcio y magnesio) y bases orgánicas (también denominadas bases orgánicas libres) (por ejemplo, aminas orgánicas como trietilamina, aminoácidos básicos como arginina). El péptido fisiológicamente activo puede formar un compuesto de complejo metálico (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de cinc).

Como ejemplos más específicos del péptido fisiológicamente activo, se mencionan los derivados de la LH-RH o sus sales eficaces en las 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), enfermedades dependientes de las hormonas sexuales como hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome ovárico multilocular, y anticoncepción (o infertilidad, cuando se produce efecto rebote posterior al cese de la administración). Además, se mencionan los derivados de la LH-RH o sus sales que son eficaces sobre los tumores benignos o malignos sensibles a la LH-RH, a pesar de ser independientes de las hormonas sexuales.

Los ejemplos específicos de los derivados de la LH-RH o sus sales incluyen péptidos descritos en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives [publicado por The Parthenon Publishing Group Ltd., 1996], Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa (expuesta al público) N° 3-503165, y JP-A, números, 3-101695, 7-97334 y B-259460, y similares.

Como derivado de la LH-RH, se mencionan un agonista de la LH-RH y un antagonista de la LH-RH, y como antagonista de la LH-RH se mencionan, por ejemplo, péptidos fisiológicamente activos de la fórmula general [I]

X-D2Nal-D4C1Phe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH₂

- 5 [en la que, X representa N(4H2-furoil)Gly o NAc, A representa un resto seleccionado de NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) y NMeAph(Atz), B representa un resto seleccionado de DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et₂), DAph(Atz) y DhCi, y C representa Lys(Nisp), Arg o hArg(Et₂), respectivamente.]

o sus sales.

Como agonista de la LH-RH se usan, de acuerdo con la invención reivindicada, péptidos fisiológicamente activos de la fórmula general [II]

- 10 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

[en la que, Y representa un resto seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, respectivamente] o sus sales. En particular, es apropiado un péptido en el que Y representa DLeu y Z representa NH-C₂H₅ (es decir, el péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅; leuprolina) o sus sales (por ejemplo, acetato).

- 15 Estos péptidos pueden producirse por métodos descritos en la bibliografía o las publicaciones antes mencionadas, o métodos relacionados con ellos.

Las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva tienen los siguientes significados.

Abreviatura	Nombre
	N(4H ₂ -furoil)Gly: resto de N-tetrahidrofuroilglicina
20	NAc: grupo N-acetilo
	D2Nal: resto de D-3-(2-naftil)alanina
	D4ClPhe: resto de D-3-(4-cloro)fenilalanina
	D3Pal: resto de D-3-(3-piridil)alanina
	NmeTyr: resto de N-metiltirosina
25	Aph(Atz): resto de N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina
	NMeAph(Atz): resto de N-metil-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina
	DLys(Nic): resto de D-(e-N-nicotinoil)lisina
	Dcit: resto de D-citrulina
	DLys(AzaglyNic): resto de D-(azaglicilnicotinoil)lisina
30	DLys(AzaglyFur): resto de D-(azaglicilfuranil)lisina
	DhArg(Et ₂): resto de D-(N,N'-dietil)homoarginina
	DAph(Atz): resto de D-N-[5'-(3'-amino-1'H-1',2',4'-triazolil)]fenilalanina
	DhCi: resto de D-homocitrulina
	Lys(Nisp) resto de (e-N-isopropil)lisina
35	hArg(Et ₂) resto de (N,N'-dietil)homoarginina

Cuando otros aminoácidos están representados por abreviaturas, se basan en las abreviaturas de la IUPAC-IUB Commission of Biochemical Nomenclature (European Journal of Biochemistry), vol. 138, págs. 9 a 37 (1984) y las abreviaturas convencionales en la técnica, y cuando los aminoácidos tienen isómeros ópticos, están en forma de L-aminoácidos, salvo que se especifique otra cosa.

- 40 El ácido hidroxinaftoico usado en la presente invención se prepara uniendo un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo a diferentes carbonos de naftaleno. Por lo tanto, están presentes 14 isómeros en total en los que la posición del grupo hidroxilo varía para grupos carboxilo situados en la posición 1 en la posición 2 de un anillo de naftaleno. Se puede usar cualquier isómero entre ellos, y también se puede utilizar una mezcla de ellos en cualquier proporción. Como se

describe más adelante, son preferibles los que tienen constantes de disociación elevadas, o los que tienen valores de pKa bajos ($pK_a = -\log_{10}K_a$, K_a representa la constante de disociación del ácido). Son preferibles los que tienen poca solubilidad en agua.

5 Además, son preferibles los que son solubles en alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol y similares). La expresión "soluble en alcoholes" significa que la solubilidad en metanol es 10 g/L o más.

10 En cuanto al pKa del isómero de ácido hidroxinaftoico mencionado anteriormente, solamente se conoce el valor para el ácido 3-hidroxi-2-naftoico ($pK_a = 2,708$, Chemical Handbook, Basic II, The Chemical Society of Japan, publicado el 25 de setiembre de 1969), sin embargo, se obtiene conocimiento útil comparando pKas de tres clases de isómeros de ácido p-hidroxibenzoico. A saber, los pKas de ácido m-hidroxibenzoico y ácido p-hidroxibenzoico son 4 o más, mientras que el pKa del ácido o-hidroxibenzoico (ácido salicílico) es extramadamente bajo ($= 2,754$). Por lo tanto, entre los 14 isómeros mencionados anteriormente, son preferibles el ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico y ácido 2-hidroxi-1-naftoico en el que un grupo carboxilo y un grupo hidroxilo están unidos a átomos de carbono adyacentes en un anillo de naftaleno. Además, es adecuado el ácido 3-hidroxi-2-naftoico en el que un grupo hidroxilo está unido a carbono en posición 2.

15 El ácido hidroxinaftoico puede ser una sal. Como sal, se mencionan, por ejemplo, las sales con bases inorgánicas (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio, potasio, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares) y bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trietilamina, aminoácidos básicos tales como arginina, o sales y sales complejas con metales de transición (por ejemplo, zinc, hierro, cobre).

20 Un método para preparar un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa es el ejemplificado a continuación.

(1) Una solución de ácido hidroxinaftoico en disolvente orgánico que contiene agua se hace pasar a través de una columna de intercambio iónico débil que se adsorbe y se satura. Después, el ácido hidroxinaftoico en exceso se separa haciendo pasar a través de ella un disolvente orgánico que contiene agua, después se efectúa el intercambio iónico a través de una solución de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en un disolvente orgánico que contiene agua, puede separarse ventajosamente un disolvente del efluente resultante. Como disolvente orgánico en este disolvente orgánico que contiene agua, se usan alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahydrofurano, dimetilformamida. En cuando al método de separación del disolvente para depositar la sal, se usan métodos bien conocidos por se y otros métodos.

30 (2) Un intercambio iónico en una columna de intercambio iónico básica fuerte se intercambia previamente a un ion hidróxido, y una solución de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma en un disolvente orgánico que contiene agua se hace pasar a través de ella para convertir el grupo básico en un grupo de tipo hidróxido. Se añade una cantidad de ácido hidroxinaftoico que no supere a la cantidad equivalente y se disuelve en el efluente recuperado, después la solución se concentra para precipitar una sal que se lava con agua si es necesario y se seca.

35 El polímero de ácido láctico usado en la presente invención (de aquí en adelante, abreviado como polímero de ácido láctico de la presente invención, en algunos casos) incluye un polímero compuesto solamente por ácido láctico y tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5.000 o menos de aproximadamente el 5% en peso o menos, y un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3.000 o menos de aproximadamente el 1,5 % en peso o menos, más preferiblemente, tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5.000 o menos de aproximadamente el 5 % en peso o menos, un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3.000 o menos de aproximadamente el 1,5 en peso o menos y un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 1.000 o menos de aproximadamente el 0,1 en peso o menos.

45 El polímero compuesto solamente por ácido láctico como se menciona en el contexto de la presente invención tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000. De acuerdo con las reivindicaciones, tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 30.000, más preferiblemente de 17.000 a 26.000, en particular preferiblemente de 17.500 a 25.500.

Además, cuando el ácido hidroxinaftoico no está contenido en la preparación de liberación controlada mencionada en el contexto de la presente invención, el polímero compuesto solamente por ácido láctico tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, más específicamente de 15.000 a 40.000.

50 El polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular, que es un material de partida del polímero compuesto solamente por ácido láctico como se menciona en el contexto de la presente invención puede ser un producto que se puede conseguir comercialmente o un polímero polimerizado por un método conocido, y tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 500.000, más específicamente de 30.000 a 100.000. Como método de polimerización conocido, se mencionan, por ejemplo, los métodos en los que el ácido láctico se polimeriza por condensación, por ejemplo, un método en el que el láctido se polimeriza por apertura de anillo usando un catalizador como ácidos de Lewis o sales metálicas como, por ejemplo, dietilcinc, trietil-aluminio, octilato de estaño, un método en el que el láctido se polimeriza por apertura de anillo en presencia adicional de un derivado de ácido hidroxicarboxílico cuyo grupo carboxilo está protegido, en el método anteriormente mencionado (por ejemplo, Publicación de Patente Internacional WO 00/35990), adicionalmente, un método en donde se agrega un catalizador bajo calenta-

miento al láctido para provocar la polimerización por apertura de anillo (por ejemplo, J. Med. Chem., 16, 897 (1973) y otros métodos.

5 Como modo de polimerización, se mencionan la polimerización en masa en la cual el láctido se derrite y se somete a una reacción de polimerización, y la polimerización en solución en la cual el láctido se disuelve en un disolvente apropiado y se somete a una reacción de polimerización, y entre otras cosas, desde un punto de vista de la producción industrial, es preferible utilizar un polímero obtenido por polimerización en solución como material de partida de un polímero de ácido láctico de la presente invención.

Como disolvente que disuelve el láctido en la polimerización en solución, por ejemplo, se mencionan hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, decalina, dimetilformamida.

10 Para la hidrólisis del polímero de ácido láctico de alto peso molecular obtenido tal como se describió con anterioridad, se usa un método de hidrólisis conocido per se, por ejemplo, resulta ventajoso que el polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular se disuelva en un disolvente apropiado, luego se agregue agua y, si es necesario, un ácido para provocar una reacción.

15 El disolvente para disolver el polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular puede ser ventajosamente aquél capaz de disolver este polímero en una cantidad de 10 veces en peso o menos, del polímero compuesto solamente por ácido láctico y, específicamente, se mencionan hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, hidrocarburos aromáticos como, por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno y similares, éteres cíclicos como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida. Cuando un disolvente que puede usarse en la hidrólisis de un polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular se usa en la polimerización de un polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular, pueden realizarse operaciones de polimerización e hidrólisis en forma sucesiva sin aislar el polímero de ácido láctico polimerizado de alto peso molecular.

La cantidad de uso del disolvente que disuelve un polímero de ácido láctico de alto peso molecular es, normalmente, de 0,1 a 100 veces, preferiblemente de 1 a 10 veces basado en un polímero de ácido láctico que es un soluto.

25 La cantidad de agua a añadir es, normalmente, de 0,001 a 1 vez en peso, preferiblemente de 0,01 a 0,1 vez en peso basado en un polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular.

Como ácido añadido, si es necesario, se mencionan, por ejemplo, ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y se menciona preferiblemente el ácido láctico.

30 La cantidad de ácido que se va a añadir es, normalmente de 0 a 10 veces en peso, preferiblemente de 0,1 a 1 vez en peso, basado en un polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular.

La temperatura de reacción para la hidrólisis es, normalmente de 0 a 150°C, preferiblemente de 20 a 80°C.

35 El tiempo de reacción de hidrólisis difiere dependiendo también del peso molecular medio ponderal del polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular y la temperatura reacción, y es normalmente de 10 minutos a 100 horas, preferiblemente de 1 a 20 horas.

40 El período de terminación del tratamiento por hidrólisis se juzga en base al peso molecular medio ponderal de un producto hidrolizado. Es decir, se efectúa apropiadamente un muestreo en el tratamiento por hidrólisis, se mide el peso molecular medio ponderal del producto hidrolizado en la muestra por cromatografía de permeabilidad del gel (GPC), y se detiene el tratamiento por hidrólisis si se confirma que el peso molecular es de aproximadamente 15.000 a 50.000, preferiblemente, de aproximadamente 15.000 a 30.000, más preferiblemente, de aproximadamente 17.000 a 26.000, en particular preferiblemente de 17.500 a 25.500.

45 Como método para precipitar el polímero pretendido compuesto solamente por ácido láctico contenido, en el seno de una solución que contiene un producto hidrolizado obtenido al someter un polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular a una operación de hidrólisis tal como se describió con anterioridad, se menciona un método en el que la solución que contiene este producto hidrolizado se pone en contacto con un disolvente capaz de precipitar el polímero pretendido compuesto solamente por ácido láctico allí contenido, y otros métodos más.

50 Como realización preferible de la solución que contiene el producto hidrolizado, se mencionan aquellas que se obtienen disolviendo aproximadamente 10 a 50% en peso de un polímero compuesto solamente por ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, preferiblemente de 15.000 a 30.000 como se reivindica, más preferiblemente de 17.000 a 26.000, en particular preferiblemente, de 17.500 a 25.500 en un disolvente capaz de disolver un polímero compuesto solamente por ácido láctico de alto peso molecular, como un grupo hidrocarburo halogenado como, por ejemplo, cloroformo, diclorometano y similares, un grupo hidrocarburo aromático como, por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, un éter cíclico como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, N,N-dimetilformamida, diclorometano, xileno. Cuando el ácido hidroxinaftoico no está contenido en la composición de liberación controlada mencionada en el contexto de la presente invención, se mencionan aquellos que contienen

aproximadamente de 10 a 50% en peso de polímeros compuestos solamente por ácido láctico disueltos que tienen pesos moleculares de 15000 a 50000, más específicamente de 15000 a 40000.

5 Como disolvente que puede depositar el polímero de ácido láctico pretendido contenido en una solución que contiene el producto hidrolizado, se mencionan alcoholes como, por ejemplo, metanol, etanol, éteres de cadena como, por ejemplo, éter isopropílico, hidrocarburos alifáticos como, por ejemplo, hexano, y agua.

La cantidad de uso del disolvente que puede depositar el polímero compuesto solamente por ácido láctico pretendido es, normalmente de 0,1 a 100 veces en peso, preferiblemente de 1 a 10 veces en peso basado en el disolvente de una solución que contiene el producto hidrolizado.

10 Como ejemplo específico preferible de las combinaciones de este tipo de disolventes y la cantidad de uso de los mismos, se mencionan, por ejemplo, una realización en la que a una solución que contiene el producto hidrolizado usando como disolvente diclorometano en una cantidad de 1 a 5 veces en peso, basado en el soluto, se usa éter isopropílico como disolvente para reducir la solubilidad en una cantidad de 2 a 10 veces en peso basado en este diclorometano, y otras realizaciones.

15 La temperatura del disolvente cuando el disolvente que puede depositar el soluto de polímero pretendido compuesto solamente por ácido láctico se pone en contacto con una solución que contiene el producto hidrolizado es, normalmente, de -20 a 60°C, preferiblemente, de 0 a 40°C, y la temperatura de la solución que contiene el producto hidrolizado es, normalmente de 0 a 40°C, preferiblemente de 10 a 30°C.

20 Como método para poner en contacto un disolvente con una solución que contiene el producto hidrolizado, se mencionan un método en el que una solución que contiene el producto hidrolizado se añade de golpe en un disolvente, un método en el que una solución que contiene el producto hidrolizado se vierte por goteo en un disolvente, un método en el que un disolvente se añade de golpe en una solución que contiene el producto hidrolizado, un método en el que un disolvente se vierte por goteo en una solución que contiene el producto hidrolizado, y similares.

25 El polímero compuesto solamente por ácido láctico de la presente invención obtenido como se describió con anterioridad es apropiado como material de base para una composición de liberación controlada, ya que la cantidad de grupos carboxilo finales está dentro del intervalo adecuado para un material de base para una composición de liberación controlada.

30 La relación en peso de una sustancia fisiológicamente activa en la composición de la presente invención difiere dependiendo del tipo de sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacéutico deseado y el período de duración del efecto, y en el caso de un péptido fisiológicamente activo o de una sal del mismo, es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente, aproximadamente 0,02 a aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, aún más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 24% en peso, muy preferiblemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 24% en peso, y en el caso de una sustancia fisiológicamente aceptable no peptídica, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, en base a la composición total.

35 La relación en peso de una sustancia fisiológicamente activa en la composición de la presente invención que contiene ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo varía dependiendo de la clase de sustancia fisiológicamente activa, el efecto farmacéutico deseado y el período de duración del efecto, y en el caso de una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo y el polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo, la relación en peso es, en el caso de un péptido fisiológicamente activo o sal del mismo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 14 a aproximadamente 24% en peso, y en el caso de una sustancia fisiológicamente activa no peptídica o sal de la misma, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, basado en la suma de tres componentes.

40 Incluso si está contenido un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa, se aplica la misma relación en peso. En el caso de una composición de liberación controlada que contiene una sal de un péptido fisiológicamente activo que contiene una sal de un péptido fisiológicamente activo (llamado temporalmente (A)) y ácido hidroxinaftoico (llamado temporalmente (B)), la razón en peso de (A) es habitualmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 85% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 80% en peso, de modo particularmente preferible de aproximadamente 30 a aproximadamente 80% en peso, basado en la sal de (A) y (B).

55 En el caso de una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma, ácido hidroxinaftoico o sal del mismo y polímero compuesto solamente por ácido láctico o sal del mismo, la cantidad en la composición de ácido hidroxinaftoico o sal del mismo es de aproximadamente 1/2 a aproximadamente 2 en moles, aproximadamente 3/4 a aproximadamente 4/3 en moles, de modo particularmente preferible de aproximadamente 4/5 a aproximadamente 6/5 en moles, basada en un mol de sustancia fisiológicamente o su sal.

El diseño de una composición de la presente invención se describirá más abajo en una composición de liberación controlada que contiene una sustancia fisiológicamente activa, ácido hidroxinaftoico y un polímero compuesto solamente por ácido láctico en donde la sustancia fisiológicamente es básica. En este caso, una sustancia fisiológicamente activa como base y ácido hidroxinaftoico como ácido coexisten en la composición y ya sea en el caso de componerlos como cuerpos libres en la composición o en el caso de componerlos en forma de sal en la composición, el equilibrio de disociación se satisface en cada caso en condiciones acuosas o en presencia de una ligera cantidad de agua en un cierto punto durante la producción de la composición. Si bien la sal formada por ácido hidroxinaftoico que es ligeramente soluble en agua y una sustancia fisiológicamente activa se cree que es ligeramente soluble en agua aunque variando en función de la propiedad de la sustancia fisiológicamente activa, el equilibrio de disociación se desplaza hacia el lado de la formación de dicha sal ligeramente soluble en agua.

Para producir una composición que contiene un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa básica, es deseable que la mayoría de las sustancias fisiológicamente activas estén protonadas para dar la sal ligeramente soluble en agua mencionada anteriormente, desde el punto de vista del equilibrio de disociación mencionado anteriormente. Para este propósito es deseable componer al menos una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y una cantidad aproximadamente equivalente de ácido hidroxinaftoico o una sal del mismo.

A continuación, se describirá el mecanismo de liberación controlada de una sustancia fisiológicamente contenida en la composición. En la composición para componer mencionada anteriormente, la mayoría de las sustancias fisiológicamente activas están protonadas y existen en presencia de iones contrarios. La mayor parte de los iones contrarios son ácido hidroxinaftoico (preferiblemente, ácido hidroxinaftoico). Una vez administrada la composición a un organismo, se forman oligómeros y monómeros debido a la descomposición de un polímero de ácido láctico, un monómero (ácido láctico) que necesariamente tiene un grupo carboxilo, que también pueden ser iones contrarios de una sustancia fisiológicamente activa. La liberación de una sustancia fisiológicamente no va acompañada de movimiento de carga eléctrica, es decir, se libera en forma de una sal manteniendo el ion contrario, y como especie de ion contrario móvil, se mencionan ácido hidroxinaftoico, oligómero de ácido láctico (de un peso molecular tal que permite el movimiento) y monómero (ácido láctico), como se han descrito antes.

Cuando coexisten una pluralidad de ácidos, se forma predominantemente una sal fuertemente ácida por lo general, aunque varía dependiendo de la relación en la composición. En lo que se refiere al pKa del ácido hidroxinaftoico, por ejemplo, el ácido 3-hidroxi-2-naftoico tiene un pKa de 2,708 (CHEMICAL HANDBOOK, BASIC BOOK II, The Chemical Society of Japan, publicado el 25 de setiembre de 1969). Por otro lado, aunque el pKa de un grupo carboxilo de un oligómero de ácido láctico es desconocido, se puede calcular en base al pKa del ácido láctico (= 3,86) de acuerdo con el principio "el cambio de energía libre por introducción de un sustituyente puede calcularse aproximadamente por la ley aditiva". Se ha encontrado y puede utilizarse la contribución de un sustituyente a la constante de disociación (Tabla 4.1 en "pKa Prediction for Organic Acid and Bases", D.D. Perrin, B. Dempsey y E.P. Serjeant, 1981). Como los pKas para un grupo hidroxilo y un enlace éster son

$$\Delta pK_a(\text{OH}) = -0,90 \text{ y}$$

$$\Delta pK_a(\text{enlace éster}) = -1,7$$

respectivamente, el pKa de un grupo carboxilo de un oligómero de ácido láctico se calcula como sigue, teniendo en cuenta la contribución de un enlace éster muy próximo al grupo de disociación: $pK_a = pK_a(\text{ácido láctico}) - \Delta pK_a(\text{OH}) + \Delta pK_a(\text{enlace éster}) = 3,06$. Como resultado, ya que el ácido hidroxinaftoico es un ácido más fuerte que el ácido láctico ($pK_a = 3,86$), se supone que en la composición mencionada más arriba, se forma predominantemente una sal de ácido hidroxinaftoico y una sustancia fisiológicamente activa, y que la propiedad de esta sal determina principalmente la propiedad de liberación controlada de una sustancia fisiológicamente activa en la composición. Como sustancia fisiológicamente activa mencionada antes, se mencionan las sustancias fisiológicamente activas mencionadas más arriba.

Aquí, se forma una sal de ácido hidroxinaftoico con una sustancia fisiológicamente activa que es ligeramente soluble en agua pero no soluble en agua preferiblemente ejerce una influencia en el mecanismo de liberación controlada. Es decir, como aclaración en la consideración de la constante de disociación ácida antes mencionada, la sal de ácido hidroxinaftoico que es un ácido más fuerte que el oligómero y el monómero del ácido láctico, existe predominantemente en el periodo inicial de liberación como la sal hidrolizable de una sustancia fisiológicamente activa y, como resultado, las propiedades de solubilidad y distribución de la sal en el tejido corporal se convierten en los factores determinantes de la velocidad de liberación de una sustancia fisiológicamente activa, por lo tanto, el modelo de liberación inicial de un fármaco puede ser controlado por la cantidad de ácido hidroxinaftoico que se usa para componer. Después, al disminuir el ácido hidroxinaftoico y aumentar los oligómeros y monómeros generados por la hidrólisis de un polímero de ácido láctico, el mecanismo de liberación de una sustancia fisiológicamente activa que tiene un oligómero y monómero como iones contrarios se convierten gradualmente en dominantes, e incluso si el ácido hidroxinaftoico desaparece sustancialmente de la "composición", la liberación de una sustancia fisiológicamente estable se mantiene. Además, también pueden explicarse el aumento de la eficiencia de incorporación de una sustancia fisiológicamente activa en la producción de una composición de liberación controlada, y también la capacidad de supresión de la liberación excesiva inicial después de la administración de una sustancia fisiológicamente activa incorporada.

El papel del ácido hidroxinaftoico en una composición de liberación controlada que contiene un hidroxinaftoato de un péptido fisiológicamente activo también pueden explicarse por el mecanismo mencionado anteriormente.

5 El término "insolubilidad en agua", en esta memoria descriptiva, significa un caso en el que, cuando la sustancia anteriormente mencionada se agita a una temperatura de 40°C, o menos, en agua destilada durante 4 horas, el peso de una sustancia disuelta en 1 litro de esta solución es de 25 mg o menos.

El término "ligera solubilidad en agua" en esta memoria descriptiva significa un caso en el que el peso antes mencionado es superior a 25 mg y 5 g, o menos. Cuando la sustancia antes mencionada es una sal de una sustancia fisiológicamente activa, el peso de una sustancia fisiológicamente activa disuelta en la operación anteriormente mencionada se usa para la aplicación de la definición anteriormente mencionada.

10 A pesar de que la forma de una composición de liberación controlada en esta memoria descriptiva no está restringida en particular, es preferible la forma de una partícula fina, y es particularmente preferible la forma de una microesfera (también llamada microcápsula en el caso de una composición de liberación controlada que contiene un polímero de ácido láctico). El término microesfera significa una partícula fina inyectable en forma de esfera que puede dispersarse en una solución. La verificación de la forma puede llevarse a cabo, por ejemplo, observando con un microscopio electrónico de tipo barrido.

15 El método para producir una composición de liberación controlada (por ejemplo, una microcápsula) que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma, de la presente invención, y el polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo, de la presente invención, se pone como ejemplo a continuación.

20 En el siguiente proceso de producción, pueden añadirse agentes que retienen el fármaco (por ejemplo, gelatina, ácido salicílico y similares), de ser necesario, mediante un método conocido per se.

(l) Método de secado en agua ("in-water")

(i) Método O/W

25 En este método, se produce en primer lugar una solución en disolvente orgánico del polímero de ácido láctico de la presente invención (de aquí en adelante, descrito como polímero biodegradable de la presente invención en algunos casos). El disolvente orgánico usado para producir la composición de liberación controlada de la presente invención tiene un punto de ebullición preferiblemente de 120°C o menos.

30 Como disolvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono) éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol), acetonitrilo. De ellos, son preferibles los hidrocarburos halogenados, y en particular, es apropiado el diclorometano. Pueden usarse en mezcla de proporciones apropiadas. En este caso son preferibles las soluciones mixtas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, y en particular, es apropiada una solución mixta de diclorometano y etanol.

35 La concentración del polímero biodegradable in vivo de la presente invención en una solución en disolvente orgánico varía dependiendo del peso molecular del polímero biodegradable de la presente invención y del tipo de disolvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como disolvente orgánico, por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, mas preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso, en particular preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50% en peso.

40 Cuando se usa etanol como disolvente orgánico mezclado con diclorometano, la relación de los dos disolventes es, en general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% (v/v), más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 40% (v/v), en particular preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% (v/v).

45 En la solución en disolvente orgánico del polímero biodegradable de la presente invención obtenido de esta manera, se añade y se disuelve o dispersa una sustancia fisiológicamente activa. En este procedimiento, la cantidad de adición de una sustancia fisiológicamente activa está controlada de modo que el límite superior de la relación de peso de sustancia fisiológicamente activa respecto del polímero biodegradable de la presente invención es de hasta aproximadamente 1:1, preferiblemente, de hasta aproximadamente 1:2.

50 A continuación, la solución en disolvente orgánico resultante que contiene una composición compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y el polímero biodegradable de la presente invención se añaden a una fase acuosa, para formar una emulsión O(fase oleosa)/W(fase acuosa), luego se evapora el disolvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10.000 veces, más preferiblemente, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50.000 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2.000 veces el volumen de la fase oleosa.

- Se puede añadir un emulsionante a la fase acuosa exterior antes mencionada. Este emulsionante puede ser cualquier compuesto con tal que forme una emulsión O/W generalmente estable. Específicamente se usan, por ejemplo, agentes tensioactivos aniónicos (oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio), agentes tensioactivos no iónicos (ésteres grasos de polioxietilensorbitán [Tween 80, Tween 60, fabricados por Atlas Powder] y similares), derivados de aceite de ricino hidrogenado-polioxietileno [HCO-60, HCO-50, fabricados por NIKKO Chemicals K.K], polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina, ácido hialurónico. Pueden usarse uno de ellos o varios en combinación. La concentración de uso está, preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 10% en peso, más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso.
- 5
- Puede añadirse un agente controlador de la presión osmótica en la fase acuosa exterior anteriormente mencionada. El agente controlador de la presión osmótica puede resultar ventajoso siempre que se presente presión osmótica cuando se convierte en una solución acuosa.
- 10
- Como agente controlador de la presión osmótica se mencionan, por ejemplo, alcoholes polihidroxiados, alcoholes monohidroxiados, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos y sus derivados.
- 15
- Como alcoholes polihidroxiados anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, alcoholes trihidroxilados como la glicerina y similares, alcoholes pentahidroxiados como arabitol, xilitol, adonitol y similares, alcoholes hexahidroxiados como manitol, sorbitol, dulcitol, y otros alcoholes. De ellos, son preferibles los alcoholes hexahidroxiados, y en particular resulta adecuado el manitol.
- 20
- Como alcoholes monohidroxiados anteriormente mencionados se indican, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y de ellos es preferible el etanol.
- Como monosacáridos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, pentosas tales como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa, y hexosas como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa, y de ellos son preferibles las hexosas.
- 25
- Como oligosacáridos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, triosas tales como maltotriosa, rafinosa, tetrosas tales como estaquirosa, y de ellas son preferibles las triosas.
- Como derivados de los monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos anteriormente mencionados se usan, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico.
- Puede usarse cualquiera de los aminoácidos anteriormente mencionados con tal que sean L-aminoácidos, y por ejemplo, glicina, leucina, arginina. De ellos, es preferible la L-arginina.
- 30
- Estos agentes controladores de la presión osmótica pueden usarse solos o en mezcla.
- Estos agentes de control de la presión osmótica se usan en concentraciones tales que la presión osmótica de la fase acuosa exterior sea de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, preferiblemente, de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica de la solución salina fisiológica. Cuando se usa manitol como agente de control de la presión osmótica, su concentración es, preferiblemente, de 0,5% a 1,5%.
- 35
- Como método para separar un disolvente orgánico, se utiliza un método conocido per se o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en el que se evapora un disolvente orgánico mientras se agita con un agitador de tipo hélice o un agitador magnético, a presión normal o reduciendo gradualmente la presión reducida, un método en el que un disolvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotatorio, y otros métodos.
- 40
- La microcápsula obtenida de esta manera se separa por centrifugación o filtración, luego las sustancias libres fisiológicamente activas, el emulsionante y similares adheridos a la superficie de una microcápsula se lavan varias veces, en forma repetida, con agua destilada, se dispersan nuevamente en agua destilada, y se liofilizan.
- 45
- En el proceso de producción, puede agregarse un agente de prevención de la coagulación para prevenir la coagulación mutua de partículas. Como agente de prevención de la coagulación se usan, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles tales como manitol, lactosa, glucosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz) y similares, aminoácidos tales como glicina, proteínas tales como fibrina, colágeno. De ellos, es apropiado el manitol.
- 50
- La cantidad de adición del agente de prevención de la coagulación, tal como el manitol es, normalmente, de 0 a aproximadamente 24% en peso, basado en el peso total de la microcápsula.
- Después de la liofilización, de ser necesario, pueden separarse el agua y un disolvente orgánico en las microcápsulas calentando bajo las condiciones de no causar una fusión mutua de las microcápsulas bajo presión reducida. Preferiblemente, las microcápsulas se calientan a una temperatura ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea en el punto intermedio, de un polímero biodegradable medida con un calorímetro diferencial de barrido bajo 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 temperaturas que están dentro del intervalo de la temperatura de transición vítrea, en

el punto intermedio, de un polímero biodegradable a una temperatura superior a ésta en aproximadamente 30°C. En particular, cuando un polímero de ácido láctico se usa como polímero biodegradable, el calentamiento se lleva a cabo, preferiblemente, a temperaturas que están dentro del intervalo de la temperatura de transición vítrea, en el punto intermedio, de un polímero biodegradable a una temperatura superior a ésta en aproximadamente 10°C, más preferiblemente a temperaturas que están dentro del intervalo de la temperatura de transición vítrea, en el punto intermedio, de un polímero biodegradable a una temperatura superior a ésta en aproximadamente 5°C.

Aunque el tiempo de calentamiento varía dependiendo de la cantidad de microcápsulas, es de aproximadamente 12 horas hasta aproximadamente 168 horas, preferiblemente, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, en particular preferiblemente, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas, después de que la microcápsula misma alcance una temperatura dada.

El método de calentamiento no está restringido en particular, con tal que pueda calentarse un grupo de microcápsulas de una manera uniforme.

Como método de secado por calor se usa, por ejemplo, un método de secado por calor en una cámara termostática, una cámara de lecho fluido, una cámara de lecho móvil o un horno, y un método de secado por calor mediante microondas, y similares. Entre ellos, se prefiere un método de secado por calor en una cámara termostática.

(ii) Método W/O/W (agua/aceite/agua, por sus siglas en inglés)

En primer lugar, se produce una solución en disolvente orgánico del polímero biodegradable de la presente invención.

Como disolventes orgánicos se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroforno, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno,), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol), acetonitrilo. De ellos son preferibles los hidrocarburos halogenados, y en particular, es apropiado el diclorometano. Pueden usarse en mezclas con las proporciones apropiadas. En este caso, son preferibles las soluciones mixtas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, y en particular, es adecuada una solución mixta de diclorometano y etanol.

La concentración del polímero biodegradable de la presente invención en una solución en disolvente orgánico varía dependiendo de su peso molecular y del tipo de disolvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como disolvente orgánico por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso, en particular preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50% en peso.

A continuación, se añade una solución de una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma [como el disolvente, agua, una solución mixta de agua y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol)] a una solución en disolvente orgánico (fase oleosa) del polímero biodegradable de la presente invención. Esta mezcla se emulsiona con un método conocido por medio un homogeneizador o ultrasonido y similares, para formar una emulsión W/O (agua/aceite, por sus siglas en inglés).

Un volumen de fase oleosa a ser mezclada es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 veces, preferiblemente de 2 a 100 veces, más preferiblemente de aproximadamente 3 a 10 veces por cada volumen de fase acuosa interna.

Un intervalo de viscosidad de la emulsión W/O resultante es, en general, de aproximadamente 10 a 10.000 cp, preferiblemente de aproximadamente 100 a 5.000 cp, y de modo particularmente preferido de aproximadamente 500 a 2.000 cp a una temperatura de aproximadamente 12 a 25°C.

Luego, la emulsión W/O resultante, compuesta de una sustancia fisiológicamente activa y el polímero biodegradable de la presente invención se añade a una fase acuosa, para formar una W (fase acuosa interior)/O (fase oleosa)/W (fase acuosa exterior), luego se evapora un disolvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. En esta operación, el volumen de la fase exterior es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10.000 veces, más preferiblemente, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50.000 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2.000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante anteriormente mencionado, el agente controlador de la presión osmótica que pueden añadirse a la fase acuosa exterior y el método de preparación posterior son los mismos que en la sección (I)(i).

(II) Método de separación de fases

Cuando se produce una microcápsula mediante este método, se añade gradualmente un agente coacervante mientras que se agita en una solución en disolvente orgánico que contiene una composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa descrita en el método de secado en agua de la sección (I) y el polímero biodegradable de la presente invención, para precipitar y solidificar la microcápsula. La cantidad de agente coacervante es de aproxima-

damente 0,01 a 1.000 veces, preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a 500 veces, en particular, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a 200 veces el volumen de la fase oleosa.

5 El agente coacervante no está restringido en particular, con tal que se seleccione de compuestos basados en polímeros, basados en aceite mineral o basados en aceite vegetal que son miscibles con un disolvente orgánico y que no disuelven el polímero biodegradable de la presente invención. Específicamente se usan, por ejemplo, aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de coco, aceite de lino, aceite mineral, n-hexano, n-heptano ilares. Pueden usarse en mezcla de dos o más agentes.

10 La microcápsula obtenida de esta manera se separa, luego se lava con heptano repetidamente para retirar el agente coacervante distintos de la composición compuesta de la sustancia fisiológicamente activa y el polímero biodegradable de la presente invención, y el resto se seca a presión reducida. Alternativamente, el lavado se efectúa de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I)(i), luego se liofiliza, posteriormente se seca con calor.

(III) Método de secado de rocío

15 Para producir una microcápsula por este método, una solución o dispersión en disolvente orgánico que contiene una composición compuesta por el polímero biodegradable de la presente invención y la sustancia fisiológicamente activa descrita en el método de secado en agua de (I) anteriormente mencionado, se rocía en una cámara de secado de una secadora de rocío (máquina de secado de rocío) utilizando una boquilla y un disolvente orgánico en gotas de líquido micronizadas se evapora en un período de tiempo extremadamente corto, para preparar una microcápsula. Como boquilla, se mencionan, por ejemplo, el tipo de boquilla de dos fluidos, tipo de boquilla a presión, tipo de disco rotatorio. Después de esto, de ser necesario, se puede realizar un lavado de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I), luego se liofiliza, posteriormente se seca con calor.

25 Con respecto a la forma de agente distinta de la microcápsula antes mencionada, se puede secar una solución en disolvente orgánico o dispersión que contiene una composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa descrita en el método de secado en agua en el método de producción de la microcápsula (I) y el polímero biodegradable de la presente invención puede secarse hasta el estado sólido evaporando un disolvente orgánico o agua mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotatorio, después se tritura con un molino a chorro y similares para obtener partículas finas (micropartículas).

Además, las partículas finamente trituradas pueden lavarse de la misma manera que en el método de secado en agua del método de producción de la microcápsula (I), luego se liofilizan, posteriormente se secan con calor.

30 El método para producir una composición de liberación controlada (por ejemplo, una microcápsula) que contiene la sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales, de la presente invención, el ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y el polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales, de la presente invención, se pone como ejemplo a continuación, sin embargo, en el caso de no inclusión del ácido hidroxinaftoico o una de sus sales, la producción se puede efectuar de la misma manera.

35 (I) Método de secado en agua

(i) Método O/W

40 En este método, se produce en primer lugar una solución de disolvente orgánico ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales. El disolvente orgánico usado para producir la composición de liberación controlada de la presente invención tiene un punto de ebullición preferiblemente de 120°C o menos.

45 Como disolvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono) éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol), acetonitrilo. Como disolvente orgánico para un polímero de ácido láctico o una de sus sales, es particularmente adecuado el diclorometano.

Como disolvente para el ácido hidroxinaftoico o una de sus sales, son preferibles los alcoholes. Se pueden disolver por separado antes de la mezcla, o se pueden disolver dos materiales en un disolvente orgánico mezclado en una proporción adecuada. De ellos, son preferibles las soluciones mixtas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, y en particular, es adecuada una solución mixta de diclorometano y etanol.

50 Cuando se usa etanol como disolvente orgánico mezclado con diclorometano, el contenido de etanol en el disolvente orgánico mixto de diclorometano y etanol es generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% (v/v), más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 40% (v/v), en particular preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% (v/v).

La concentración de un polímero compuesto solamente por ácido láctico en una solución de disolvente orgánico va-

- 5 ría dependiendo del peso molecular del polímero compuesto solamente por ácido láctico y del tipo de disolvente orgánico, y cuando se usa diclorometano como un disolvente orgánico, por ejemplo, la concentración es, en general, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, de más preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso, en particular preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50% en peso.
- La concentración de ácido hidroxinaftoico o una de sus sales en un disolvente orgánico es, en general, cuando se usa una mezcla de diclorometano y etanol como un disolvente orgánico, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso, de más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, en particular preferiblemente, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente 3% en peso.
- 10 A la solución de disolvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y un polímero compuesto solamente por ácido láctico obtenido de esta manera, se añade una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales y se disuelve o se dispersa. A continuación, se añade la solución de disolvente orgánico resultante que contiene una composición compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales, ácido hidroxinaftoico o una de sus sales, y polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales a una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora un disolvente en la fase oleosa o se dispersa en la fase acuosa para preparar una microcápsula. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, más preferiblemente, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 50000 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.
- 15 Puede añadirse un emulsionante a la fase acuosa exterior antes mencionada. Este emulsionante puede ser cualquier compuesto siempre que pueda formar una emulsión O/W generalmente estable. Específicamente se usan, por ejemplo, agentes tensioactivos aniónicos (oleato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio y similares), agentes tensioactivos no iónicos (ésteres grasos de polioxietilensorbitán [Tween 80, Tween 60, fabricados por Atlas Powder], derivados de aceite de ricino-polioxietileno [HCO-60, HCO-50, fabricados por Nikko Chemicals]), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina, ácido hialurónico. Puede usarse uno o varios de ellos en combinación. La concentración en uso está, preferiblemente, dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a 10% en peso, más preferiblemente, dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso.
- 20 Puede añadirse un agente controlador de la presión osmótica en la fase acuosa exterior antes mencionada. El agente controlador de la presión osmótica puede resultar ventajoso siempre que muestre presión osmótica cuando se transforma en solución acuosa.
- 25 Como agente controlador de la presión osmótica se mencionan, por ejemplo, alcoholes polihidroxilados, alcoholes monohidroxilados, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos y sus derivados.
- 30 Como alcoholes polihidroxilados antes mencionados se usan, por ejemplo, alcoholes trihidroxilados como glicerina, alcoholes pentahidroxilados como arabitol, xilitol, adonitol, alcoholes hexahidroxilados como manitol, sorbitol, dulcitol, y otros alcoholes. De ellos, se prefieren los alcoholes hexahidroxilados, y en particular, es apropiado el manitol.
- 35 Como alcoholes monohidroxilados antes mencionados se mencionan, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y de ellos, es preferible el etanol.
- 40 Como monosacáridos antes mencionados se usan, por ejemplo, pentosas como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa y similares, y hexosas como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa, y de ellos, son preferibles las hexosas.
- Como oligosacáridos antes mencionados se usan, por ejemplo, triosas como maltotriosa, rafinosa y similares, tetrasas como estaquiosa, y de ellas, son preferibles las triosas.
- 45 Como derivados de monosacárido, disacárido y oligosacáridos antes mencionados se usan, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico.
- Puede usarse cualquiera de los aminoácidos antes mencionados con tal que sean aminoácidos L, y por ejemplo, se mencionan glicina, leucina, arginina. De ellas, es preferible la L-arginina.
- Estos agentes controladores de la presión osmótica pueden usarse solos o en mezcla.
- 50 Estos agentes controladores de la presión osmótica se usan en concentraciones tales que la presión osmótica de la fase acuosa exterior sea de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 5 veces, preferiblemente, de aproximadamente 1/25 a aproximadamente 3 veces la presión osmótica de la solución salina fisiológica.
- Como método para separar un disolvente orgánico, se usa un método conocido per se o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde un disolvente orgánico se evapora mientras que se agita con un agitador tipo hélice o un agitador magnético, un aparato generador de ondas ultrasónicas a presión normal o redu-

ciendo gradualmente la presión reducida, un método en el que un disolvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotatorio, un método en el que se separa gradualmente un disolvente orgánico usando una película de diálisis y otros métodos.

5 La microcápsula obtenida de esta manera se separa por centrifugación o filtración, luego las sustancias libres fisiológicamente activas o sus sales, el ácido hidroxinaftoico o una de sus sales, la sustancia que soporta al fármaco, el emulsionante adheridos a la superficie de una microcápsula se lavan varias veces en forma repetida con agua destilada, se dispersan nuevamente en agua destilada y se liofilizan.

10 En el proceso de producción, puede añadirse un agente de prevención de la coagulación para prevenir la coagulación mutua de las partículas. Como agente de prevención de la coagulación se usan, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles como manitol, lactosa, glucosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos como glicina y similares, proteínas como fibrina, colágeno. De ellos, es apropiado el manitol.

La cantidad de adición del agente que previene la coagulación tal como manitol y similares es habitualmente de 0 a aproximadamente 24% en peso basado en el peso total de las microcápsulas.

15 Después de la liofilización, si es necesario, se pueden separar el agua y un disolvente en las microcápsulas calentando bajo condiciones que no originen la fusión mutua de microcápsulas a presión reducida. Preferiblemente, las microcápsulas se calientan a una temperatura ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea, en el punto intermedio, de un polímero de ácido láctico medido con un calorímetro diferencial de barrido en condiciones de una velocidad de aumento de temperatura de 10 a 20°C por minuto. Más preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo a temperaturas que están en el entorno de la temperatura de transición vítrea, en el punto intermedio, de un polímero compuesto solamente por ácido láctico o dentro del intervalo de la temperatura de transición vítrea, en el punto intermedio, de un polímero compuesto solamente por ácido láctico hasta una temperatura superior en aproximadamente 30°C a la temperatura de transición vítrea, en el punto intermedio, del mismo.

20 Aunque el tiempo de calentamiento varía dependiendo de la cantidad de microcápsulas y similares, es de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 168 horas, preferiblemente, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, en particular preferiblemente, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas, después de que la microcápsula alcance ella misma una temperatura dada.

25 El método de calentamiento no está restringido en particular, con la condición de que se pueda calentar un grupo de microcápsulas de modo uniforme.

30 Como método de secado por calor se usan, por ejemplo, un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante, cámara de lecho fluidizado, cámara de lecho móvil u horno, un método de secado por calor con microondas. Entre ellos, es preferible un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante.

(ii) Método W/O/W (1)

En primer lugar, se produce una solución en disolvente orgánico de un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales.

35 El disolvente orgánico y la concentración de un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales en la solución de disolvente orgánico son los mismos que en la sección (I) (i) antes mencionada. Cuando se usa un disolvente orgánico mixto, la proporción de los dos materiales es la misma que en la sección (I) (i) antes mencionada.

40 Una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales se disuelve o se dispersa en la solución de disolvente orgánico obtenida de esta manera, de un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales. Luego, a la solución de disolvente orgánico (fase oleosa) que contiene una composición compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales, se añade una solución de ácido hidroxinaftoico o una de sus sales [como disolvente, agua, solución acuosa de alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), solución acuosa de piridina, solución acuosa de dimetilacetamida]. Esta mezcla se emulsiona mediante un método conocido con un homogeneizador o mediante ultrasonido y similares para formar una emulsión W/O.

45 Luego, la emulsión W/O resultante compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales, ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales se añade a una fase acuosa, para formar una A (fase acuosa interior)/O (fase oleosa)/A (fase acuosa exterior), luego, se evapora un disolvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. En esta operación, el volumen de la fase acuosa exterior es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, más preferiblemente de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

50 El emulsionante antes mencionado, el agente controlador de la presión osmótica que se pueden adicionar a la fase acuosa y el subsiguiente método de preparación son los mismos que en la columna (I)(i).

55

(iii) Método W/O/W (2)

En primer lugar, se produce una solución de disolvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales, y la solución de disolvente orgánico obtenida de esta manera se denomina fase oleosa. Este método de producción es el mismo que en la columna (I) (i) antes mencionada. Alternativamente, pueden producirse, por separado, ácido hidroxinaftoico o un polímero compuesto solamente por ácido láctico como soluciones de disolvente orgánico antes de mezclarlas. La concentración de un polímero compuesto solamente por ácido láctico en una solución de disolvente orgánico varía dependiendo del peso molecular del polímero de ácido láctico y el tipo de disolvente orgánico, y cuando se usa, por ejemplo, diclorometano como disolvente orgánico, la concentración, en general, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en peso, en particular preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50% en peso.

A continuación, se produce una solución o dispersión de una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales [como disolvente, agua, mezclas de agua y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol)].

La concentración de adición de una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales es, en general, de 0,001 mg/ml a 10 g/ml, más preferiblemente, de 0,1 mg/ml a 5 g/ml, aún más preferiblemente, de 10 mg/ml a 3 g/ml.

Cuando la sustancia fisiológicamente activa descrita más arriba tiene un grupo básico tal como un grupo amino, las sales de una sustancia fisiológicamente activa incluyen una sal con un ácido inorgánico (también llamado ácido inorgánico libre) (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético).

Cuando una sustancia fisiológicamente activa tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, las sales de una sustancia fisiológicamente activa incluyen una sal con una base inorgánica (también llamada base inorgánica libre) (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio, potasio, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio), base orgánica (también llamada base orgánica libre) (por ejemplo, aminas orgánicas tales como trietilamina, aminoácidos básicos tales como arginina). Además, los péptidos fisiológicamente activos pueden formar un compuesto complejo metálico (por ejemplo, complejo de cobre, complejo de zinc). Cuando una sustancia fisiológicamente activa es un derivado de LHRH, la adición de ácido acético es particularmente preferible.

Como adyuvante de la solución y del estabilizante, pueden emplearse materiales conocidos. Pueden efectuarse calentamiento, batido, agitación y similares para la disolución y la dispersión de una sustancia fisiológicamente activa y aditivos, en una cantidad tal que no deterioren la actividad, y esta solución acuosa obtenida se llama fase acuosa interior.

La fase acuosa interior y la fase acuosa obtenida descritas con anterioridad se emulsionaron con un método conocido como homogeneizador u onda ultrasónica para formar una emulsión W/O.

El volumen de la fase oleosa mixta es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 veces, preferiblemente, de 2 a 100 veces, mas preferiblemente, de aproximadamente 3 a 10 veces el volumen de la fase acuosa interior.

La viscosidad de la emulsión W/O resultante es, en general, de aproximadamente 0,01 a 10 Pa-s, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a 5 Pa-s, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a 2 Pa-s a, aproximadamente, 12 a 25°C.

Luego, la emulsión W/O resultante compuesta por una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales, ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y un polímero de ácido láctico o una de sus sales se añade a una fase acuosa para formar una W (fase acuosa interior)/O (fase oleosa)/W (fase acuosa exterior), luego se evapora un disolvente en la fase oleosa o se dispersa en la fase acuosa exterior para preparar una microcápsula. En esta operación, el volumen de la fase acuosa exterior es, en general, de aproximadamente 1 vez a, aproximadamente, 10000 veces, más preferiblemente de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, en particular preferiblemente, de 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.

El emulsionante antes mencionado, el agente controlador de la presión osmótica que puede añadirse en la fase acuosa y el subsiguiente método de preparación son los mismos que en la columna (I) (i).

(II). Método de separación de fases

Cuando se produce una microcápsula por este método, se añade gradualmente un agente coacervante mientras se agita en una solución de disolvente orgánico que contiene una composición compuesta por la sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales descrita en el método de secado en agua de (I), ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales para precipitar y solidificar una microcápsula. La cantidad de agente coacervante es de aproximadamente 0,01 a 1000 veces, preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a 500 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a 200 veces el volumen de la fase oleosa.

El agente coacervante no está restringido en particular, con la condición de que se seleccione de compuestos basa-

5 dos en polímeros, basados en aceite mineral o basados en aceite vegetal, miscibles con un disolvente orgánico y que no disuelven la sustancia fisiológicamente activa o una sal suya, el ácido hidroxinaftoico, o una de sus sales, y el polímero de compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales. Específicamente se usan, por ejemplo, aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de coco, aceite de lino, aceite mineral, n-hexano, n-heptano res. Pueden usarse en mezcla de dos o más.

10 La microcápsula obtenida de esta manera se separa, luego se lava con heptano repetidamente para separar el agente coacervante y similares distintos de la composición compuesta de la sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales, el ácido hidroxinaftoico o una de sus sales y el polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales, y el residuo se seca a presión reducida. Alternativamente, el lavado se efectúa de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I)(i), luego se liofiliza, posteriormente se seca con calor.

(III) Método de secado por rociado

15 Para producir una microcápsula por este método, se rocía una solución de disolvente orgánico o dispersión compuesta por la sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales, el ácido hidroxinaftoico o una de sus sales, y el polímero de compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales descritos en el método de secado en agua de la sección (I) antes mencionado en un ambiente de secado de un secador por rociado (máquina de secado por rociado) usando una boquilla, y se evapora un disolvente orgánico en gotas de líquido micronizadas en un período de tiempo extremadamente corto para preparar una microcápsula. Como boquilla, se mencionan, por ejemplo, el tipo de boquilla de dos fluidos, el tipo de boquilla a presión, el tipo de disco rotatorio y similares. Después de esto, de ser necesario, se puede realizar un lavado de la misma manera que en el método de secado en agua antes mencionado de la sección (I), luego se liofiliza, posteriormente se seca con calor.

20 Teniendo en cuenta la forma de agente distinta de la microcápsula antes mencionada, se puede secar una solución de disolvente orgánico que contiene la sustancia fisiológicamente activa, o una de sus sales, ácido hidroxinaftoico o una de sus sales, y el polímero compuesto solamente por ácido láctico o una de sus sales, descritos en el método de secado en agua en el método (I) de producción de la microcápsula, hasta un sólido evaporando un disolvente orgánico o agua mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotatorio y similares, después se tritura con un molino a chorro y similares para obtener partículas finas (también denominadas micropartículas).

Además, las partículas finamente trituradas pueden lavarse de la misma manera que en el método de secado en agua del método (I) de producción de la microcápsulas, luego se liofilizan, posteriormente se secan con calor

30 La microcápsula o polvo fino obtenidos de esta manera pueden lograr la liberación del fármaco correspondiente a la velocidad de descomposición del polímero compuesto solamente por ácido láctico usado.

Entonces, se ejemplificará el método para producir una composición de liberación controlada que contiene un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa de la presente invención. En el método de producción, se usa, preferiblemente, un péptido fisiológicamente activo como sustancia fisiológicamente activa.

35 (IV) Método en dos etapas

Se añade una sustancia fisiológicamente activa o una de sus sales a una solución de disolvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una de sus sales de modo tal que se satisfaga la relación en peso en la definición anteriormente mencionada de la cantidad compuesta de una sustancia fisiológicamente activa, para hacer una solución de disolvente orgánico que contiene un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa.

40 Este disolvente orgánico es el mismo que se describió en la sección (I) (i). Cuando se usa un disolvente orgánico mixto, la relación de ellos es la misma que se describió en la sección (I) (i) antes mencionada.

45 Como método para separar un disolvente orgánico para precipitar una composición que contiene un hidroxinaftoato, que es una sustancia fisiológicamente activa, se usa un método conocido per se o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde un disolvente orgánico se evapora mientras que se controla el grado de vacío usando un evaporador rotatorio, y otros métodos.

Se produce nuevamente la solución de disolvente orgánico de una composición que contiene un hidroxinaftoato que es una sustancia fisiológicamente activa obtenida de esta manera, y se puede producir una composición de liberación controlada (microesfera o partícula fina).

50 Como disolvente orgánico se usan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono), éteres (por ejemplo, éter etílico, éter isopropílico y similares), ésteres grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno). Pueden usarse en mezcla en la proporción apropiada. De ellos son preferibles los hidrocarburos halogenados, y en particular, es apropiado el diclorometano.

A continuación, la solución de disolvente orgánico resultante que contiene una composición que contiene un hidroxinaftoato

- naftoato de una sustancia fisiológicamente activa se añade a una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora un disolvente en la fase oleosa para preparar una microcápsula. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, más preferiblemente, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.
- El emulsionante antes mencionado, el agente controlador de la presión osmótica que se puede agregar en la fase acuosa exterior y el subsiguiente método de preparación son los mismos que en la columna (I) (i).
- Como método de separación de un disolvente orgánico, se usa un método conocido per se o un método relacionado con él. Por ejemplo, se menciona un método en donde un disolvente orgánico se evapora mientras se agita con un agitador tipo hélice o un agitador magnético, a presión normal o reduciendo gradualmente la presión reducida, un método en el que un disolvente orgánico se evapora mientras se controla el grado de vacío usando un evaporador rotatorio y similares, y otros métodos.
- La microesfera obtenida de esta manera se separa por centrifugación o filtración, luego las sustancias libres fisiológicamente activas, el ácido hidroxinaftoico, el emulsionante, adheridos a la superficie de una microesfera, se lavan repetidamente varias veces con agua destilada, y similares y se liofiliza.
- En el proceso de producción, puede añadirse un agente preventivo de la coagulación para prevenir la coagulación mutua de las partículas. Como agente preventivo de la coagulación se usan, por ejemplo, polisacáridos hidrosolubles como manitol, lactosa, glucosa, almidones (por ejemplo, almidón de maíz), aminoácidos como glicina y similares, proteínas como fibrina, colágeno. De ellos, es apropiado el manitol.
- Además, después de la liofilización, de ser necesario, se pueden eliminar el agua y un disolvente orgánico en las microesferas calentado en condiciones tales que no originen una fusión mutua de microesferas a presión reducida.
- A pesar de que el tiempo de calentamiento varía dependiendo de la cantidad de microesferas, es de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 168 horas, preferiblemente, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas, en particular preferiblemente, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 96 horas, después de que la microesfera misma, alcance una temperatura dada.
- El método de calentamiento no está particularmente restringido, con tal que se pueda calentar un grupo de microcápsulas de modo uniforme.
- Como método de secado por calor se usan, por ejemplo, un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante, cámara de lecho fluidizado, cámara de lecho móvil u horno, un método de secado por calor con microondas, y similares. Entre ellos, es preferible un método de secado por calor en una cámara de temperatura constante. La microesfera resultante tiene forma de esfera relativamente uniforme, produce una poca resistencia en la administración por inyección y no origina el atoramiento de la aguja fácilmente. Como puede usarse una aguja delgada para inyección, ésta última es menos dolorosa para el paciente.
- (V) Método en una sola etapa
- Se añade una sustancia fisiológicamente activa o una sal de suya a una solución de disolvente orgánico de ácido hidroxinaftoico o una de sus sales de modo que se satisface la relación en peso indicada en la definición antes mencionada de la cantidad compuesta de una sustancia fisiológicamente activa para hacer una solución de disolvente orgánico que contiene un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa, y se produce una composición de liberación controlada (microesfera o partícula fina).
- Este disolvente orgánico es el mismo que se describió en la sección (I)(i). Cuando se usa un disolvente orgánico mixto, la relación de ellos es la misma que se describió en la columna (I) (i) antes mencionada.
- A continuación, se añade una solución de disolvente orgánico que contiene un hidroxinaftoato de una sustancia fisiológicamente activa en una fase acuosa para formar una emulsión O (fase oleosa)/A (fase acuosa), luego se evapora un disolvente en la fase oleosa para preparar una microesfera. El volumen de la fase acuosa en este caso es, en general, de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10000 veces, más preferiblemente, de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 5000 veces, en particular preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 2000 veces el volumen de la fase oleosa.
- El emulsionante antes mencionado, el agente controlador de la presión osmótica que pueden añadirse en la fase acuosa exterior y el subsiguiente método de preparación son los mismos que en la sección (IV).
- La composición de liberación controlada de la presente invención puede ser de cualquier forma, tal como microesfera, microcápsula, partícula fina (micropartículas), y es adecuada una microcápsula.
- La composición de liberación controlada de la presente invención puede administrarse tal cual o puede usarse como material de partida y transformarse en varias formas de fármaco antes de la administración, como una inyección, un agente de implante en el músculo, subcutáneo, órganos, agentes permucosales en la nariz, recto, útero, agentes

orales (por ejemplo, cápsulas (cápsula dura, cápsula blanda), fármacos sólidos tales como gránulos, polvo, fármacos líquidos como jarabe, emulsión, suspensión.

5 Por ejemplo, para el uso de las composiciones de liberación controlada de la presente invención como inyección, puede hacerse una suspensión acuosa junto con un agente dispersante (por ejemplo, agentes tensioactivos como Tween 80, HCO-60, polisacáridos como hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa, alginato de sodio), conservantes (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno), agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, prolina), o dispersarse junto con aceite vegetal como aceite de sésamo, aceite de maíz para obtener una suspensión oleosa que puede usarse realmente como una inyección de liberación controlada.

10 El tamaño de partícula de la composición de liberación controlada de la presente invención, cuando se usa como una inyección de una suspensión, puede estar ventajosamente dentro del intervalo que satisface el grado de dispersión y la propiedad de pasar por de la aguja, y por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 300 μm , preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a 150 μm , más preferiblemente, de aproximadamente 1 a 100 μm como tamaño de partícula medio.

15 Para esterilizar la composición de liberación controlada de la presente invención, se menciona un método de esterilización de todo el proceso de producción, un método de esterilización por rayos γ , un método de adición de un conservante, y similares, pero el método de esterilización no se limita a ellos.

La composición de liberación controlada de la presente invención puede usarse como medicamento seguro y similares para mamíferos (por ejemplo, seres humanos, vacas, cerdos, perros, gatos, ratones, ratas, conejos), ya que tiene una baja toxicidad.

20 La dosificación de la composición de liberación controlada de la presente invención difiere dependiendo del tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa que es el fármaco principal, la forma del fármaco, la duración de la liberación de una sustancia fisiológicamente activa, las enfermedades objeto, los animales objeto, y puede ser ventajosamente la cantidad eficaz de una sustancia fisiológicamente activa. La dosis por administración de una sustancia fisiológicamente activa que es un fármaco principal está, cuando la composición de liberación controlada es una preparación para 6 meses, dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 10 mg/kg, más preferiblemente, dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 mg a 5 mg/kg por persona adulta.

La dosis de la composición de liberación controlada por administración, se selecciona, preferiblemente, en el intervalo de, aproximadamente, 0,05 mg a 50 mg/kg, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a 30 mg/kg por adulto.

30 La frecuencia de la dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo y el contenido de una sustancia fisiológicamente activa que es el fármaco principal, la forma del fármaco, el tiempo de duración de la liberación de una sustancia fisiológicamente activa, las enfermedades objeto, los animales objeto, tal como una vez en varias semanas, una vez por mes, una vez en varios meses (por ejemplo, 3, 4 ó 6 meses).

35 La composición de liberación controlada de la presente invención puede usarse como agente preventivo o de curación para varias enfermedades dependiendo del tipo de sustancia fisiológicamente activa contenida, y cuando la sustancia fisiológicamente activa es un derivado de la LH-RH por ejemplo, puede usarse como fármaco preventivo o curativo para las enfermedades dependientes de las hormonas, en particular, enfermedades dependientes de las hormonas sexuales como los cánceres dependientes de las hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor pituitario), hiperplasia de próstata, endometriosis, mioma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de ovario multilocular, como fármaco preventivo o curativo para la enfermedad de Alzheimer y la deficiencia inmune, y como agente anticonceptivo (o se utiliza cuando hay efecto rebote después de la retirada de un fármaco, prevención y curado de la infertilidad), y similares. Además, la composición de liberación controlada de la presente invención se puede usar también como fármaco preventivo o curativo para un tumor benigno o maligno que es dependiente de la LH-RH a pesar de no depender de las hormonas sexuales.

45 Por lo tanto, se pueden prevenir o tratar enfermedades dependientes de hormonas, en particular, cánceres dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria y similares), enfermedades dependientes de hormonas sexuales tales como prostatomegalia, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de ovario multilocular; y se puede prevenir el embarazo administrando a un mamífero una dosis eficaz del agente de tratamiento o prevención de acuerdo con esta invención, y también se puede prevenir de este modo la recurrencia del cáncer de mama después de la operación de un cáncer de mama premenopáusico.

Los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia ilustrarán la presente invención detalladamente.

Ejemplos

55 El peso molecular medio ponderal y el contenido de cada polímero en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia son el peso molecular medio ponderal en términos de poliestireno medido mediante cromatografía de per-

5 meabilidad en gel (GPC), usando poliestireno monodisperso como sustancia patrón y el contenido de cada polímero calculado a partir de ella. La totalidad de las mediciones fueron realizadas mediante un equipo GPC de alto rendimiento (fabricado por Tosoh Corp.; HLC-8120 GPC); se utilizaron Super H 4.000 × 2 y Super H 2.000 (todas fabricadas por Toso Corp.) como columna, y tetrahidrofurano, con un caudal de 0,6 ml/min como fase móvil. El método de detección se basa en el índice de refracción diferencial.

Ejemplo de Referencia A1: Síntesis de polímero de ácido láctico de alto peso molecular

10 A 230 ml de xileno deshidratado se añadieron 4,1 ml de solución en hexano de 1,0 mol/l de dietil-cinc, 1,35 g de lactato de tercbutilo y 230 g de DL-láctido, y se sometió a una reacción de polimerización a una temperatura de 120 a 130°C durante alrededor de 2 horas. Una vez finalizada la reacción, se vertieron 120 ml de diclorometano a la solución de reacción, a lo cual se añadieron 230 ml de ácido trifluoroacético para provocar una reacción de desprotección. Al finalizar la reacción, se añadieron 300 ml de diclorometano a la solución de reacción, luego se vertió la solución de reacción en 2.800 ml de éter isopropílico para provocar la precipitación de la sustancia que se deseaba, luego, se repitió una operación de reprecipitación con diclorometano/éter isopropílico, para obtener un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 40.000.

15 Ejemplo de Referencia B1

El polímero obtenido en el Ejemplo de Referencia A1 se disolvió en 600 ml de diclorometano, y se lavó con agua hasta que la solución se hizo neutra, luego se añadieron 70 g de una solución acuosa de ácido láctico al 90%, y se sometió a una reacción a 40°C. Una vez que el peso molecular medio ponderal del polímero disuelto en la solución de reacción alcanzó aproximadamente 20.000, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente, luego se vertieron 600 ml de diclorometano con el fin de detener la reacción, y se lavó la solución con agua hasta que la solución de reacción se hizo neutra. Después de lavar con agua, la solución de reacción se concentró y secó para obtener un polímero de ácido láctico. La cantidad de los grupos carboxilo finales del polímero de ácido láctico resultante era aproximadamente 80 µmol por 1 g del polímero, y el contenido de los polímeros que tienen pesos moleculares de 5.000 o menos, era del 7,29%.

25 Ejemplo de Referencia C1

El polímero obtenido en el Ejemplo de Referencia A1 se disolvió en 600 ml de diclorometano, y se lavó con agua hasta que la solución se hizo neutra, luego se añadieron 70 g de una solución acuosa de ácido láctico al 90% y se sometió a reacción a 40°C. Una vez que el peso molecular medio ponderal del polímero disuelto en la solución de reacción alcanzó un valor de aproximadamente 20.000, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se vertieron 600 ml de diclorometano con el fin de detener la reacción, y se lavó la solución con agua hasta que la solución de reacción se hizo neutra, luego la solución de reacción se vertió por goteo en 2.800 ml de éter isopropílico, para provocar la precipitación del polímero de ácido láctico que se deseaba obtener. El precipitado obtenido por decantación se disolvió en 600 ml de diclorometano, luego se concentró y se secó la solución para obtener 160 g de un polímero de ácido láctico. La cantidad de los grupos carboxilo terminales del polímero de ácido láctico resultante eran de aproximadamente 70 µmol por 1 g de peso de polímero. El peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico de alto peso molecular utilizado, el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico después del tratamiento de hidrólisis, el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico resultante pretendido, y las fracciones moleculares se muestran en la Tabla 1.

Ejemplos de Referencia C2 a 6

40 Los polímeros de ácido láctico de esta invención se obtuvieron del mismo modo que en el Ejemplo de Referencia C1. El peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico de alto peso molecular utilizado, el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico después del tratamiento de hidrólisis, el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico resultante pretendido, y las fracciones moleculares se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Ejemplo de Referencia C					
	3	4	5	6	7	8
Pm del polímero de ácido láctico de alto peso molecular	40.500	43.600	40.400	43.300	38.600	55.000
Pm después de la hidrólisis	22.200	22.200	22.700	22.200	18.600	27.200

Pm del polímero de ácido láctico resultante		22.900	22.200	21.900	22.300	19.400	28.200
Fracciones de peso molecular (%)	1~1.000	0,03	0,07	0,00	0,01	0,08	0,04
	1~3.000	0,95	1,12	0,87	0,09	1,45	0,62
	1~5.000	3,86	4,17	3,89	3,92	4,89	2,50

Como demuestra la Tabla 1, es sabido que el polímero de ácido láctico de la presente invención obtenido según el método de la presente invención tiene un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 5.000 o menos, de aproximadamente 5% en peso o menos, un contenido de polímeros que tienen pesos moleculares de 3.000 o menos, de aproximadamente 1,5% en peso o menos, y un contenido de polímero que tiene pesos moleculares de 1.000 o menos, de aproximadamente 0,1% en peso o menos.

Ejemplo A Composición que contiene ácido hidroxinaftoico

Ejemplo A1

Una solución preparada disolviendo 144,4 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderado: 22500, cantidad de grupos carboxilo mediante un método de cuantificación por rotulación: 66,7 mmol/g) en 111,7 g de diclorometano, y 147,2 g de una solución preparada disolviendo 7,5 g de ácido 3-hidroxi-2-naftoico en 175,1 g de diclorometano y 13,5 g de etanol, se mezclaron y se sometieron a una temperatura controlada de 28,7°C. Luego, se pesaron 274,4 g de una porción de dicha solución de disolvente orgánico, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 24,89 g de un acetato del péptido A en 23,47 g de agua destilada, y calentando a 54,5°C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos hasta lograr una emulsión no perfecta, luego se emulsionó mediante el uso de un homogeneizador a 10046 rpm durante 5 minutos hasta formar una emulsión W/O. Posteriormente, esta emulsión W/O se enfrió a 15,0°C, luego se vertió en 25 l de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 15,0°C durante 3 minutos y 26 segundos, y agitó a 7000 rpm utilizando un HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para dar una emulsión W/O/W. Esta emulsión W/O/W se sometió a una temperatura controlada de aproximadamente 15°C durante 30 minutos, luego se agitó durante 2 horas y 30 minutos sin control de temperatura para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, provocando la solidificación de la fase oleosa, luego se tamizó mediante un tamiz con poros de 75 µm, luego, las microcápsulas fueron precipitadas continuamente a 2000 rpm mediante el uso de una centrifuga (H-600S fabricada por Kokusanenshinski) y las microcápsulas precipitadas fueron recuperadas. Las microcápsulas recuperadas fueron redispersadas en una pequeña cantidad de agua destilada, y se tamizaron mediante un tamiz que tenía una abertura de 90 µm, luego a

esto se agregaron 15,4 g de manitol que causó la disolución, y finalmente la solución se secó a una temperatura debajo de los 0° C para obtener un polvo. El peso recuperado del polvo de microcápsulas fue de 101,6 g, lo cual significa una recuperación del contenido del péptido A fue del 15,88 y el contenido de ácido 3-hidroxi-2-naftoico fue del 2,82 %.

Ejemplo Experimental A1

Se dispersaron alrededor de 45 mg de las microcápsulas descritas en el ejemplo I, en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contenía 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polisorbate 80, y 15 mg de manitol) y la dispersión se administró a una rata SD macho de 7 semanas de edad mediante una inyección subcutánea en el lomo del animal con una aguja 22G. Después de un tiempo de administración determinado, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas residuales que permanecían en la parte de administración, y el péptido A contenido en ellas se cuantificó y se dividió por el contenido inicial para obtener la relación residual mostrada en la Tabla 2

Tabla 2

Relación residual: péptido A	
Un día después.	92,1%
Una semana después	87,4%
Dos semanas después	78,1%

Cuatro semanas después	64,8%
Ocho semanas después	51,5%
Doce semanas después	38,7%
Dieciséis semanas después	25,6%
Veinte semanas después	11,8%
Veintiséis semanas después	2,0%

5 Como es evidente a partir de la Tabla 2, se sabe que la microcápsula del Ejemplo A1 producida por adición de ácido 3-hidroxi-2-naftoico puede contener una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido incluso si se produce a una escala de aproximadamente 125 g, y simultáneamente tiene el efecto de suprimir de forma extremadamente eficaz la liberación excesiva inicial de una sustancia fisiológicamente activa. Además, esta microcápsula permite la liberación de una sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un periodo de tiempo muy largo.

Ejemplo B Composición que no contiene ácido hidroxinaftoico

Ejemplo B1

10 Se disolvieron 4,00 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderal: 18300, cantidad de grupo carboxilo por un método de cuantificación de marcación: 86 $\mu\text{mol/g}$) en 6,77 g de diclorometano para obtener una solución. La totalidad de esta solución en disolvente orgánico se pesó, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 1,04 g de un acetato de péptido A en 0,92 g de agua destilada y se calentó a 60°C, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25.000 rpm y 20 segundos, para formar una emulsión W/O. Luego, esta emulsión W/O se vertió en 1 L de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,0°C durante 20 segundos, y se agitó a 7.000 rpm usando un homomezclador para dar una emulsión W/O/W. Esta emulsión W/O/W se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, originando la solidificación de la fase oleosa, luego se pasó por un tamiz que tenía una abertura 75 μm , después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2.500 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. 15 Las microcápsulas recolectadas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se le añadieron 0,50 g de manitol originando la disolución, luego la solución se liofilizó para dar un polvo. El peso recuperado del polvo de microcápsulas recuperado fue de 2,12 g, lo que significaba una recuperación del 38,2%, y el contenido del péptido A fue del 12,98%. 20

Ejemplo Experimental B2

25 Se disolvieron 4,40 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderal: 18300, cantidad de grupo carboxilo por un método de cuantificación de marcación: 86 $\mu\text{mol/g}$) en 7,40 g de diclorometano para obtener una solución. La totalidad de esta solución en disolvente orgánico se pesó, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 0,60 g de un acetato de péptido A en 0,552 g de agua destilada y se calentó a 60°C, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25.000 rpm y 20 segundos, para formar una emulsión W/O. Luego, esta emulsión W/O se vertió en 1 L de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,0°C durante 20 segundos, y se agitó a 7.000 rpm usando un homomezclador para dar una emulsión W/O/W. Esta emulsión W/O/W se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, originando la solidificación de la fase oleosa, luego se pasó por un tamiz que tenía una abertura 75 μm , después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2.500 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. 30 Las microcápsulas recolectadas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se le añadieron 0,50 g de manitol originando la disolución, luego la solución se liofilizó, se secó a vacío a aproximadamente 50°C durante 48 horas para dar un polvo. El peso recuperado del polvo de microcápsulas recuperado fue de 3,04 g, lo que significaba una recuperación del 55,3%, y el contenido del péptido A fue del 9,21%. 35 40

Ejemplo Experimental B3

Se disolvieron 8,10 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderal: 21900, cantidad de grupo carboxilo por un método de cuantificación de marcación: 75,8 $\mu\text{mol/g}$) en 14,15 g de diclorometano para obtener una

solución. La totalidad de esta solución en disolvente orgánico se pesó, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 0,93 g de un acetato de péptido A en 0,95 g de agua destilada y se calentó a 60°C, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25.000 rpm y 20 segundos, para formar una emulsión W/O. Luego, esta emulsión W/O se vertió en 1 L de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,0°C durante 20 segundos, y se agitó a 7.000 rpm usando un homomezclador para dar una emulsión W/O/W. Esta emulsión W/O/W se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, originando la solidificación de la fase oleosa, luego se pasó por un tamiz que tenía una abertura 75 µm, después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2.500 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se le añadió 1,00 g de manitol originando la disolución, luego la solución se liofilizó, después se secó al vacío a aproximadamente 50°C durante 30 horas para dar un polvo. El polvo de microcápsulas recuperado fue de 5,44 g, lo que significaba una recuperación del 54,17%, y el contenido del péptido A fue del 8,03%.

15 Ejemplo Experimental B4

Se disolvieron 205,5 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderal: 21400, cantidad de grupos carboxilo por un método de cuantificación de marcación: 76,1 µmol/g) en 354,3 g de diclorometano para dar una solución que se filtró a presión a través de un filtro de 0,2 µm (EMFLOW, DFA4201FRP), y la temperatura se controló a 28,8°C. Se pesaron 380,4 g de esta solución en disolvente orgánico, y se mezclaron con una solución acuosa obtenida disolviendo 16,11 g de un acetato de péptido A en 16,22 g de agua destilada y se calentó a 55,4°C, y la mezcla se emulsionó no a fondo agitando durante 1 minuto, luego se emulsionó usando un minimezclador en condiciones de 10150 rpm y 2 minutos, para formar una emulsión W/O. Luego, esta emulsión W/O se enfrió a 18°C, después se vertió en 25 litros de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 18,7°C durante 3 minutos y 10 segundos, y se agitó a 7.001 rpm usando HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para dar una emulsión W/O/W. Se controló la temperatura de esta emulsión W/O/W durante 30 minutos a aproximadamente 18,5°C, luego se agitó durante 2 horas y 30 minutos sin control de temperatura para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, originando la solidificación de la fase oleosa, luego se pasó por un tamiz que tenía una abertura de 75 µm, luego se precipitaron continuamente microcápsulas a 2.000 rpm usando un separador centrífugo (H 600S, separador centrífugo doméstico) y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y se pasaron por un tamiz que tenía una abertura 90 µm, después se añadieron a esto 18,85 g de manitol originando la disolución, después la solución se liofilizó para dar un polvo. El peso recuperado de polvo de microcápsula fue de 117,6 g, lo que significa una recuperación del 68,54%, y el contenido del péptido A fue del 7,76%.

35 Ejemplo Experimental B5

Se disolvieron 4,80 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderal: 28800, cantidad de grupo carboxilo por un método de cuantificación de marcación: 78,1 µmol/g) en 7,8 g de diclorometano para obtener una solución. La totalidad de esta solución en disolvente orgánico se pesó, y se mezcló con una solución acuosa obtenida disolviendo 1,20 g de un acetato de péptido A en 1,2 g de agua destilada, y la mezcla se emulsionó usando un homogeneizador en condiciones de 25.000 rpm y 20 segundos, para formar una emulsión W/O. Luego, esta emulsión W/O se vertió en 1,2 L de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1% (p/p) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.) controlada previamente a 15,0°C durante 20 segundos, y se agitó a 7.000 rpm usando un homomezclador para dar una emulsión W/O/W. Esta emulsión W/O/W se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para evaporar el diclorometano y el etanol o dispersar el diclorometano y el etanol en la fase acuosa exterior, originando la solidificación de la fase oleosa, luego se pasó por un tamiz que tenía una abertura 75 µm, después se lavó con agua purificada y las microcápsulas se precipitaron usando un separador centrífugo (05PR-22: HITACHI) a 2.200 rpm durante 5 minutos y se recogieron las microcápsulas precipitadas. Las microcápsulas recolectadas se volvieron a dispersar en una pequeña cantidad de agua destilada, y a esto se le añadieron 0,30 g de manitol originando la disolución, luego la solución se liofilizó para dar un polvo. El polvo de microcápsulas recuperado fue de 3,42 g, lo que significaba una recuperación del 53,56%, y el contenido del péptido A fue del 11,08%.

Ejemplo Experimental B1

Aproximadamente 69 mg de las microcápsulas descritas en el Ejemplo 1 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polysorbate 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD macho de 7 semanas de vida por vía subcutánea en su lomo. En un momento dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas residuales en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la razón residual mostrada en la Tabla 3.

Tabla 3

Razón residual: Péptido A	
Un día después	89,7%

5 Como resulta evidente a partir de la Tabla 3, la microcápsula del Ejemplo B1 producida componiendo el péptido A excesivamente, puede contener una sustancia fisiológicamente activa en alto contenido, y tiene simultáneamente el efecto de suprimir eficientemente la liberación excesiva inicial de una sustancia fisiológicamente activa. Además, a partir de otro lote de la misma formulación, está microcápsula produce liberación de una sustancia fisiológicamente activa a una velocidad constante durante un período de tiempo muy largo.

Ejemplo Experimental B2

10 Aproximadamente 73 mg de las microcápsulas descritas en el Ejemplo B2 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polysorbate 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD macho de 7 semanas de vida por vía subcutánea en su lomo. En un momento dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas residuales en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la razón residual mostrada en la Tabla 4.

Tabla 4

Razón residual: Péptido A	
Un día después	95,2%
Dos semanas después	86,2%

15 Como resulta evidente a partir de la Tabla 4, la microcápsula del Ejemplo B3 producida componiendo solamente péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, suprime suficientemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa, y libera el fármaco a aproximadamente una velocidad constante durante un largo período de tiempo.

Ejemplo Experimental B3

20 Aproximadamente 112 mg de las microcápsulas descritas en el Ejemplo 1 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polysorbate 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD macho de 7 semanas de vida por vía subcutánea en su lomo. En un momento dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas residuales en el punto de administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la razón residual mostrada en la Tabla 5.

Tabla 5

Razón residual: Péptido A	
Un día después	87,7%

30 Como resulta evidente en la Tabla 5, la microcápsula del Ejemplo B3 producida componiendo solamente péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, suprime suficientemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa, y libera el fármaco a aproximadamente una velocidad constante durante un largo período de tiempo.

Ejemplo Experimental B4

35 Aproximadamente 116 mg de las microcápsulas descritas en el Ejemplo 2 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polysorbate 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD macho de 7 semanas de vida por vía subcutánea en su lomo. En un momento dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas residuales en la parte de la administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la razón residual mostrada en la Tabla 6.

Tabla 6

Razón residual: Péptido A	
Un día después	84,7%

5 Como resulta evidente a partir de la Tabla 6, la microcápsula del Ejemplo B4 producida componiendo solamente péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, suprime suficientemente la liberación inicial de una sustancia fisiológicamente activa, y libera el fármaco a aproximadamente una velocidad constante durante un largo período de tiempo.

Ejemplo Experimental B5

10 Aproximadamente 48,7 mg de las microcápsulas descritas en el Ejemplo B5 se dispersaron en 0,3 ml de un medio de dispersión (agua destilada que contiene 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polysorbate 80 y 15 mg de manitol, disueltos), y la dispersión se administró por medio de una aguja de inyección 22G a una rata SD macho de 7 semanas de vida por vía subcutánea en su lomo. En un momento dado posterior a la administración, la rata fue sacrificada y se retiraron las microcápsulas residuales en la parte de la administración, y se cuantificó el péptido A contenido en ellas y se dividió por el contenido inicial para obtener la razón residual mostrada en la Tabla 7.

Tabla 7

Razón residual: Péptido A	
Un día después	83,1%
Dos semanas después	73,0%
Cuatro semanas después	65,3%
Ocho semanas después	49,1%
Doce semanas después	37,5%
Dieciséis semanas después	25,7%
Veinte semanas después	13,6%
Veintiséis semanas después	2,4%
Veintiocho semanas después	1,4%

15 Como resulta evidente a partir de la Tabla 7, la microcápsula del Ejemplo B54 producida componiendo solamente péptido A puede contener una sustancia fisiológicamente activa, y suprime adecuadamente la liberación inicial excesiva de una sustancia fisiológicamente activa. Además, esta microcápsula consiguió liberar el fármaco a aproximadamente una velocidad constante durante un período de tiempo muy largo.

Ejemplo de Referencia C7

20 Una solución preparada disolviendo 206,6 g de un polímero de ácido DL-láctico (peso molecular medio ponderal: 21.900) en 354,8 g de diclorometano se calentó y mantuvo a aproximadamente 30°C. Se apartaron 381,5 g de una porción de esta solución y se mezclaron con una solución acuosa obtenida disolviendo 15,8 g de acetato de leuprolina en 16,6 g de solución acuosa de ácido acético glacial (preparada disolviendo 0,6 g de ácido acético glacial en 31,75 g de agua destilada) y calentando a aproximadamente 55°C y, después, se emulsionó utilizando un minimezclador (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para formar una emulsión W/O (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm). Después, esta emulsión W/O se enfrió a 18,0°C, se vertió en 25 L de solución acuosa que contenía 0,1% en p/p de poli(alcohol vinílico) (EG-540, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd) y 1% de manitol, que se había controlado previamente a unos 18,0°C, y después se emulsionó secundariamente utilizando un aparato HOMOMIC LINE FLOW (fabricado por Tokushu Kika K.K.) para formar una emulsión W/O/W (velocidad de rotación e turbina: aproximadamente 7.000 rpm; velocidad de rotación de bomba de circulación: aproximadamen-

5 te 2.000 rpm). Esta emulsión W/O/W se secó en agua durante aproximadamente 3 horas, se tamizó a través de un tamiz estándar con una apertura de 75 µm, y después se hicieron precipitar microesferas de manera continuada utilizando un separador centrífugo (H-600S, separador centrífugo doméstico) (velocidad de rotación: aproximadamente 2.000 rpm; caudal: aproximadamente 60 ml/min) y se recogieron las microesferas precipitadas. Las microesferas re-
 10 cogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz estándar con una apertura de 90 µm, a lo que se añadieron 18,9 g de manitol, y se liofilizó utilizando un liofilizador (TRIO-MASTER, fabricado por Kyouwa Sinkuu K.K.) para obtener un polvo (polvo de microesferas). El contenido de acetato de leuprorrelina en las microesferas obtenidas era 8,2% y la recuperación era aproximadamente 75%. Se puede obtener una emulsión W/O satisfactoriamente añadiendo ácido acético, y la dispersabilidad de las microcápsulas obtenidas se puede mejorar añadiendo manitol a la fase acuosa externa.

Ejemplo Experimental C1

15 Se dispersaron aproximadamente 110 mg de las microcápsulas obtenidas en el Ejemplo de Referencia C7 en 0,3 ml de medio de dispersión (agua destilada conteniendo 0,15 mg de carboximetilcelulosa, 0,3 mg de Polysorbate 80 y 15 mg de manitol, disuelto) y la dispersión se administró utilizando una aguja de inyección 22G a machos de rata SD de 7 semanas de vida, por vía subcutánea, en su lomo. Al cabo de un tiempo después de la administración, la rata se sacrificó y las microcápsulas que quedaban en el punto de administración se separaron, y el péptido A contenido en ellas se cuantificó y dividió por el contenido inicial para dar la razón residual, que se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Razón residual: Péptido A	
Un día después	96,6%
Dos semanas después	89,9%
Cuatro semanas después	84,1%

20 Como es evidente a partir de la Tabla 2, las microcápsulas del Ejemplo C7 producidas añadiendo solamente el péptido A pueden contener una sustancia fisiológicamente activa con alta eficacia de atrapamiento, y tiene buena dispersabilidad y también suprimió la liberación inicial excesiva de una sustancia fisiológicamente activa. Además, estas microcápsulas liberan la sustancia fisiológicamente activa a velocidad constante durante un período muy largo de tiempo.

Aplicabilidad industrial

25 La composición de liberación controlada de la presente invención puede contener una sustancia fisiológicamente activa en un alto contenido, suprime la liberación inicial en exceso, y logra una velocidad de liberación estables durante un largo periodo de tiempo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de liberación controlada para inyección, que comprende una sustancia fisiológicamente activa o una sal de la misma y un polímero compuesto solamente por ácido láctico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 30.000, en la que el contenido de la fracción de polímero que tiene pesos moleculares medios ponderales de 5.000 o menos, es de 5 % en peso o menos, en donde la sustancia fisiológicamente activa o sal de la misma es un derivado de LH-RH que es un péptido de fórmula:

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

en la que, Y representa DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl), y Z representa NH-C₂H₅, o Gly-NH₂], o una sal del mismo.

- 10 2. La composición de liberación controlada según la reivindicación 1, caracterizada porque la fracción de polímero que tiene pesos moleculares de 3.000 o menos es 1,5% en peso o menos.
3. La composición de liberación controlada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fracción de polímero que tiene pesos moleculares de 1.000 o menos es 0,1% en peso o menos.
- 15 4. La composición de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que el derivado de la LH-RH o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 3% (p/p) a 24% (p/p) en la composición de liberación controlada.
5. La composición de liberación controlada según la reivindicación 1, caracterizada porque no contiene ácido hidroxinaftoico ni una sal del mismo.