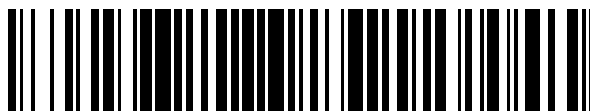


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 066**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01932337 .7**

96 Fecha de presentación: **11.05.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1280557**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de micelas poliméricas mediante separación de fase de un copolímero en bloque**

30 Prioridad:
12.05.2000 KR 2000025256

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
**SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS
CORPORATION (100.0%)
263, Yeonji-dongJongno-gu
Seoul 110-725 , KR**

72 Inventor/es:
**SEO, MIN, HYO;
YI, YIL, WOONG y
YU, JAE, WON**

74 Agente/Representante:
FÀBREGA SABATÉ, Xavier

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).

ES 2 390 066 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de micelas poliméricas mediante separación de fase de un copolímero en bloque.

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación y la aplicación farmacéutica de micelas poliméricas. La micela, que se utiliza como una portadora para medicamentos hidrófobos, se prepara mediante la separación de fases de una composición polimérica biodegradable que contiene un copolímero en bloque que tiene un componente de carácter hidrófilo poli(alquilenglicol) y un componente hidrófobo polímero biodegradable suspendido en un medio poli(etilenglicol).

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Muchos medicamentos importantes son hidrófobos y tienen una solubilidad limitada en agua. Para alcanzar el efecto terapéutico esperado de tales medicamentos, se requiere normalmente que se administre a un paciente una forma solubilizada del medicamento. Por lo tanto, la solubilización de un medicamento poco soluble en agua es una tecnología clave en la preparación de una formulación para administración del medicamento oral o parenteral, especialmente intravenosa. Los procedimientos comunes usados para la solubilización de medicamentos poco solubles en agua son: i) disolver el medicamento en un co-disolvente de un disolvente orgánico miscible en agua y agua, ii) modificar el medicamento a su sal que es soluble en agua, iii) formar un complejo de medicamento soluble con un agente complejante y iv) micelizar el medicamento en un medio acuoso con un tensioactivo (Leon Lachman, "The theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, Philadelphia, 1986).

Los procedimientos de solubilización utilizando tensioactivos, sin requerir ningún cambio en la estructura química de un medicamento, se han utilizado ampliamente para solubilizar diversos medicamentos. Los tensioactivos no iónicos, por ejemplo ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan (Tween®) y éteres de polioxietileno (Brij™ o Myrj™), se utilizan comúnmente como agentes tensioactivos de alquilo. La patente europea EP 0645145 describe un procedimiento para solubilizar un típico medicamento poco soluble en agua, paclitaxel, mediante el uso de Cremophor EL™, un derivado de aceite de ricino de polioxietileno. El uso de estos tensioactivos, no obstante, está restringido debido a los efectos secundarios tóxicos, tales como hipersensibilidad. Tienen limitaciones ya que su mala capacidad para estabilizar micelas puede producir precipitación del medicamento cuando la solución micelar se almacena o ha de permanecer en un lugar durante un período prolongado de tiempo.

Las micelas poliméricas han sido investigadas recientemente como portadores potenciales para medicamentos hidrófobos (Eur. J. Pharm. Biopharm. 48 (1999) 101-111). El artículo de So et al. "Methoxy polyethylene glycol and epsilon-caprolactone amphiphilic block copolymeric micelle containing indomethacin. II. Micelle formation and drug release behaviours", publicado en J. Controlled Release volumen 51, número 1, 1998, describe en las páginas 13 a 22 micelas como portadores potenciales para medicamentos. Las micelas poliméricas se caracterizan por una estructura de núcleo-cáscara que consiste en núcleo hidrófobo interior y una cáscara exterior hidrófila. Un medicamento poco soluble en agua se encierra dentro del núcleo hidrófobo de la micela. Hay dos procedimientos típicos para encerrar un medicamento poco soluble en agua en el núcleo hidrófobo de la micela: a) un copolímero en bloque y un medicamento poco soluble en agua se disuelven en un disolvente orgánico miscible con agua, tal como etanol o N, N-dimetil formamida (DMF), y la solución se dializa en agua (procedimiento de diálisis) y b) una solución de medicamento de un disolvente orgánico no mezclable con agua, tal como diclorometano o cloroformo, se añade a una solución polimérica acuosa y el disolvente orgánico se evapora de la mezcla en solución (Método de evaporación Emulsión-Disolvente O / W).

Yokoyama et al. (solicitudes de patente números 5.510.103 y 5.449.513) describen procedimientos para incorporar un medicamento poco soluble en agua en el núcleo interior de una micela polimérica usando un copolímero de dos bloques tipo AB compuesto de un bloque metoxipoli(etilenglicol) hidrófilo (A) y un poliaminoácido hidrófobo (B). De acuerdo con los procedimientos descritos, una solución acuosa micelar del copolímero de dos bloques y una solución de disolvente orgánico del componente hidrófobo se preparan en recipientes separados. Las dos soluciones se mezclan y se agitan de forma simple, se calientan o se sonicán para incorporar el medicamento hidrófobo en las micelas poliméricas. La diálisis se realiza a continuación en la que la solución polimérica acuosa y la solución de medicamento en DMF se mezclan juntos y la mezcla se dializa contra un exceso de agua. Por lo tanto, estos procedimientos requieren la preparación de una solución acuosa micelar antes de incorporar un medicamento en la micela polimérica [(a) G. Kwon, et al, Block copolymer micelles for drug delivery: loading and release of doxorubicin, J. Contr. Versión 48 (1997) 195-201, (B) G. Kwon, et al., Physical entrapment of Adriamycin in AB block copolymer micelles, Pharm. Res. 12 (1995) 192-195].

X. Zhang et al. informaron de que una micela polimérica preparada con un copolímero de dos bloques de poli(ácido láctico) y monometoxi poli(etilenglicol) era útil como portador de paclitaxel (X. Zhang et al., Int. J. Pharm. 132 (1996) 195-206), Y Shin et al. describen un procedimiento de solubilización para indometacina utilizando un copolímero de dos bloques de poli(etilenglicol) y policaprolactona (I. Gyun Shin et al., J. Contr. Rel., 51 (1998) 13-22). En estos procedimientos, un medicamento poco soluble en agua se incorpora en una micela polimérica, en donde los

polímeros son biocompatibles y biodegradables. Según sus procedimientos, un medicamento y un copolímero en bloque se disuelven conjuntamente en un disolvente orgánico, especialmente en un disolvente orgánico miscible en agua tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida. Las micelas poliméricas se preparan dializando primero la solución en agua y, a continuación, liofilizando la solución micelar acuosa. Alternativamente, se prepara una solución de un polímero y medicamento en un disolvente orgánico mezclable con agua, acetonitrilo. El disolvente orgánico se evapora lentamente hasta alcanzar una matriz homogénea medicamento-polímero de y la matriz se dispersa entonces en un medio acuoso a aproximadamente 60 ° C para formar las micelas poliméricas. Se afirma que no puede formarse una micela polimérica que contiene el medicamento si un otro disolvente orgánico diferente a acetonitrilo, tal como cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, o tetrahidrofurano se utiliza para disolver el medicamento y el polímero. Las soluciones acuosas de micelares poliméricos se preparan por calentamiento, tratamiento con ultrasonidos, vórtice, o mezclado mecánico.

Tal y como se describió anteriormente, un procedimiento convencional de solubilización para un medicamento difícilmente soluble en agua usando micelas poliméricas emplea etapas complejas que incluyen la formación de una solución micelar polimérica acuosa que contiene un medicamento poco soluble en agua, seguida por la preparación de un polvo liofilizado. Además, el producto en polvo debe ser reconstituido después, y cuando se usa en un hospital u otro entorno, no es posible almacenar el producto en una solución acuosa durante un período prolongado debido al componente hidrolizable y biodegradable en el polímero. Otra desventaja es que este procedimiento no puede ser aplicado a un polímero que tenga una temperatura de fusión por debajo de aproximadamente 50 ° C. Además, todos los procedimientos existentes para la incorporación de un medicamento dentro de la micela requieren el uso de un disolvente orgánico y la preparación de las micelas poliméricas en un medio acuoso. Es muy difícil eliminar completamente el disolvente orgánico en el proceso de preparar una micela polimérica o de incorporar un medicamento dentro de la micela. Además, el disolvente orgánico restante disminuye la estabilidad de la micela en agua y hace que sea difícil controlar la velocidad de liberación del medicamento.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención describe un procedimiento de preparación de un sistema no acuoso micelar polimérico sin el uso de importantes cantidades de un disolvente orgánico que podrían tener efectos secundarios tóxicos y requieren la eliminación por evaporación. La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición micelar polimérica en la que un medicamento hidrófobo se incorpora de forma efectiva a través de la separación de fases de una composición polimérica biodegradable que contiene un copolímero en bloque que tiene un componente hidrófilo de poli(alquilenglicol) y un componente de polímero biodegradable hidrófobo suspendido en un medio poli(etilenglicol).

El copolímero en bloque se mezcla junto con un medicamento hidrófobo en el polietilenglicol líquido. Se obtiene entonces una solución del polímero y el medicamento mediante el calentamiento de la mezcla. La solución se enfría lentamente y se forman micelas poliméricas que tienen una estructura de núcleo-cáscara en la solución a través de una separación de fases de copolímero en bloque del líquido poli(etilenglicol). Los términos poli(etilenglicol), polietilenglicol, o PEG, tal y como se usan aquí, son intercambiables y también se considerará que incluyen derivados del PEG a menos que se especifique lo contrario. Tales derivados se describen más específicamente a continuación en la descripción. Puesto que sólo el bloque de componente hidrófilo y no el bloque de componente hidrófobo del copolímero tiene una afinidad o atracción por la matriz poli(etilenglicol), el copolímero en bloque forma una estructura de núcleo-cáscara en la que el bloque de polímero biodegradable hidrófobo ocupa el núcleo interior y el bloque hidrófilo poli(alquilenglicol) forma la cáscara exterior en el poli (etilenglicol) o medio portador.

La esencia de la presente invención es el uso de polietilenglicol líquido como un medio para la mezcla y la solubilización de un medicamento hidrófobo y el copolímero hidrofílico/hidrófobo seguido de la separación de fases de la micela polimérica que proporciona un proceso de una etapa de preparación de la micela polimérica que contiene un medicamento poco soluble en agua. En cambio, los procedimientos convencionales emplean dos pasos: 1) se forma una micela polimérica en un medio acuoso y 2) se incorpora un medicamento poco soluble en agua dentro de la micela en la solución acuosa de polímero.

La presente invención proporciona un procedimiento de incorporar un medicamento poco soluble en agua en una micela polimérica que tiene una estructura de núcleo-cáscara utilizando polietilenglicol líquido como un medio de separación de fases, eliminar el polietilenglicol líquido y liofilizar la solución micelar resultante.

Si se desea, se puede añadir un material disolvente orgánico biocompatible miscible en agua a la composición de la presente invención para facilitar una mejor solubilidad de un medicamento. La cantidad añadida del disolvente orgánico depende de la solubilidad del medicamento, y el contenido preferido de disolvente es menor que el 50% del peso en base a la cantidad de poli(etilenglicol) o sus derivados. La presente invención se describe en detalle a continuación.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un procedimiento para preparar una micela polimérica que tiene una estructura de núcleo-cáscara utilizando polietilenglicol líquido como medio de separación de fases y un procedimiento de incorporación de un medicamento poco soluble en agua en la micela polimérica. Se obtiene una composición de micelas poliméricas, en un estado seco, dializando la solución polimérica PEG micelar, que contiene un medicamento o no, contra agua para eliminar el PEG seguido de liofilizar la solución resultante.

La composición que contiene un copolímero en bloque anfifílico que tiene un componente hidrófilo de poli(alquilenglicol) y un componente de polímero biodegradable hidrófobo dispersado o suspendido en un medio poli(etilenglicol) se dan a conocer en la solicitud pendiente PCT/KR00/00885. El copolímero en bloque anfifílico comprende un componente hidrófilo poli(alquilenglicol) y un componente de polímero biodegradable hidrófobo. El polialquilenglicol apropiado para el componente hidrófilo en el copolímero en bloque de la presente invención es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, monoalcoxi polietilenglicol, o monoaciloxi polietilenglicol, en el que el peso molecular del polialquilenglicol está preferentemente dentro del intervalo de 1.000 ~ 20.000 Daltons.

El componente de polímero biodegradable hidrófobo del copolímero de la presente invención es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polilactidas, policaprolactona, copolímeros de lactida y glicolida, copolímeros de lactida y caprolactona, copolímeros de lactida y 1,4-dioxan-2-ona, poliortoésteres, polianhídridos, polifosfazinas, poli(aminoácidos) y policarbonatos. Preferiblemente, el componente de polímero biodegradable hidrófobo del copolímero de la presente invención es un miembro seleccionado del grupo que consiste en polilactida, policaprolactona, un copolímero de lactida y glicolida, un copolímero de lactida y caprolactona, y un copolímero de lactida y 1,4-dioxan-2-ona. El peso molecular del componente de polímero biodegradable hidrófobo está preferentemente dentro del intervalo de 1.000 ~ 20.000 Daltons, y más preferiblemente dentro del intervalo de 1.000 ~ 10.000 Daltons.

El copolímero en bloque anfifílico de la presente invención puede ser de tipo dos bloques AB o un copolímero de tipo tres bloques ABA o BAB que comprende un componente hidrófilo de bloque A (A) poli(alquilenglicol) y un componente polímero biodegradable hidrófobo bloque de B (B), que forma una micela en un medio acuoso, y se disuelve o mezcla homogéneamente en un medio poli(etilenglicol).

Los copolímeros en bloque anfifílicos se pueden preparar según los procedimientos descritos en las patentes estadounidenses 5.683.723 y 5.702.717. Por ejemplo, se pueden preparar mediante polimerización en masa de apertura de anillo de uno de los monómeros, tales como lactida, caprolactona, 1,4-dioxan-2-ona, o una glicolida, con un derivado de polietilenglicol en presencia de octato de estaño como catalizador. Los copolímeros en bloque que tienen un bloque poli (aminoácido) se preparan mediante la reacción de un N-carboxianhídrido de aminoácido con un derivado de polietilenglicol. El bloque de polietilenglicol hidrófilo está preferiblemente en el intervalo de 30 ~ 70% en peso en el copolímero en bloque, y más preferiblemente entre 40 ~ 60% en peso.

El polietilenglicol líquido utilizado para el medio de separación de fases en la preparación de una micela polimérica (que contiene un medicamento poco soluble en agua) de la presente invención se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de dihidroxi, monoalcoxi, monoaciloxi, dialcoxi, o diaciloxi polietilenglicol que tiene un peso molecular de entre 200 ~ 20.000 Daltons y una temperatura de fusión inferior a 65 ° C. Más preferiblemente, el polietilenglicol líquido se selecciona del grupo que consiste en dihidroxi polietilenglicol, dialcoxi polietilenglicol, y diaciloxi polietilenglicol que es un líquido a una temperatura de entre 0 ~ 40 ° C y tiene un peso molecular de 200 ~ 20.000 daltons, preferiblemente 200 ~ 10.000 daltons, y más preferiblemente 200 ~ 1.000 daltons. Se pueden añadir agua o una solución acuosa en el polietilenglicol líquido para facilitar la separación de fases de las micelas de copolímero en bloque. Preferiblemente, la cantidad añadida será inferior al 10% en peso de la solución de polietilenglicol líquido.

Se puede añadir una pequeña cantidad de un disolvente orgánico para facilitar la solubilidad de un medicamento poco soluble en agua en el líquido polietilenglicol que se utiliza como medio de separación de fases. El disolvente debe ser biocompatible y fácilmente eliminado por evaporación o diálisis. Por ejemplo, pueden utilizarse como disolvente etanol, ácido acético, o acetona, y el ácido acético o etanol es la selección preferida para este propósito. La cantidad añadida es preferiblemente de entre 0,1 ~ 20% y más preferiblemente menos del 10% en peso de la cantidad de polietilenglicol usado para el medio de separación de fases. Tales cantidades de disolventes orgánicos se consideran, por definición en la presente memoria, cantidades insignificantes en comparación con el medio líquido de polietilenglicol.

Cualquier medicamento que tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml se puede utilizar como el "medicamento hidrófobo" o "medicamento difícilmente soluble en agua" a incorpor en la micela polimérica de la presente invención. Ejemplos de medicamentos hidrófobos que se pueden utilizar incluyen agentes anticancerígenos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antieméticos, agentes antihipertensivos, hormonas sexuales, y esteroides. Ejemplos típicos de los medicamentos hidrófobos son: agentes anticancerígenos tales como paclitaxel, camptotecina, doxorubicina, daunomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, mitomicina, metotrexato y

etopósido, agentes antiinflamatorios tales como indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, flubiprofeno, diclofenaco, piroxicam, tenoxicam, naproxeno, aspirina y acetaminofeno; agentes antifúngicos tales como itraconazol, ketoconazol, hormonas sexuales tales como testosterona, estrógeno, progesterona, y estradiol; esteroides tales como dexametasona, prednisolona y triamcinolona; agentes antihipertensivos tales como captopril, ramipril, terazosina, minoxidil, y parazosin; antieméticos tales como ondansetrón y granisetron; agentes antifúngicos tales como anfotericina, metronidazol y ácido fusídico; ciclosporina y ácido bifenil dimetil dicarboxílico. La presente invención es particularmente útil para la administración de medicamentos contra el cáncer tales como paclitaxel, taxotere, doxorubicina, cisplatino, carboplatino, 5-FU, el etopósido y camptotecina; hormonas sexuales tales como testosterona, estrógeno y estradiol; esteroides tales como acetónido de triamcinolona, hidrocortisona, dexametasona, prednisolona y betametasona; ciclosporina, y prostaglandinas.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, una micela polimérica se prepara como sigue:

1) disolver el copolímero en bloque anfifílico: El copolímero en bloque anfifílico se añade en polietilenglicol líquido para formar una mezcla. La mezcla se calienta y / o se agita hasta que se obtiene una solución.

2) de refrigeración y / o agitar dicha solución, formando de este modo una micela polimérica por separación de fases desde el polietilenglicol líquido que sirve como un medio de separación de fases.

3) dializar la composición micelar polimérica que contiene, formado en la etapa (2), en polietilenglicol líquido contra el exceso de agua para eliminar el polietilenglicol líquido que se usó como medio de separación de fases.

4) liofilizar la solución dializada acuosa para dar una composición polimérica micelar en un estado de polvo fino.

De acuerdo con la presente invención, una micela polimérica que contiene un medicamento hidrófobo se prepara disolviendo el medicamento junto con el copolímero en bloque anfifílico en el polietilenglicol líquido en el paso (1) tal y como se ha descrito anteriormente. A una temperatura de entre 30 ~ 100 ° C, el medicamento y el copolímero en bloque anfifílico se pueden disolver fácilmente en el polietilenglicol líquido. Si una pequeña cantidad de disolvente orgánico, tal como etanol o ácido acético, se utiliza para facilitar la solubilidad de un medicamento hidrófobo, la solución de la etapa (1) se sigue agitando lentamente a una temperatura de entre 30 ~ 100 ° C para evaporar el disolvente orgánico antes de que la solución se enfríe en el paso (2). En cualquier caso, un medicamento que contiene la composición de micelas poliméricas en estado de un polvo fino se obtiene dializando la solución micelar polimérica contra el exceso de agua seguido por liofilizar la solución resultante según los pasos (3) y (4). Antes de dializar la micela polimérica que contiene la composición, la solución que contiene micela polimérica se puede diluir con agua destilada para facilitar la diálisis.

Para el uso farmacéutico de la micela polimérica preparada por la presente invención, la composición dializada que contiene un medicamento poco soluble en agua obtenida en la etapa (3) se filtró a través de un filtro de membrana, que tiene un tamaño de poro de entre 0.22-0.80 μ m, para esterilizar la composición y después liofilizar en un ambiente aséptico en el paso (4). Cuando el copolímero en bloque se disuelve en el polietilenglicol líquido, el contenido de copolímero en bloque de la composición combinada de glicol/polietileno es preferiblemente de entre 1 ~ 50% en peso, y más preferiblemente de entre 10 ~ 40% en peso. El contenido de medicamento escasamente soluble en agua en la micela polimérica es preferiblemente de entre 0,1 ~ 20% en peso en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque, y más preferiblemente de entre 1 ~ 15% en peso. Un estabilizador, tal como manitol, sorbitol, lactosa o sacarosa, se puede añadir para aumentar la estabilidad de la micela liofilizada de la presente invención. Un estabilizador se puede añadir en una cantidad de entre 0,1 ~ 200% en peso en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque. La micela polimérica preparada de acuerdo con la presente invención tiene un diámetro de entre 10 ~ 500 nm, preferentemente de entre 10 ~ 20 nm, y la composición micelar dispersada en solución salina puede utilizarse como portador de un medicamento poco soluble en agua a través de diversas vías: inyectable (iv, im, sc); oral y nasal.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar ciertos aspectos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de mPEG-PLA copolímero de dos bloques

Una cantidad de 2 g de monometoxi polietilenglicol (mPEG con un peso molecular de 2.000 daltons) se añadió a un matraz de fondo redondo y se secó a una temperatura elevada de 100 ° C en el vacío (0.2 torr). En el matraz se añadieron 2 g de lactida y 0,02 g de octoato de estaño (catalizador). Esta mezcla se agitó durante 6 horas a 120 ° C bajo flujo de nitrógeno. El producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en 10 ml de diclorometano. La solución se vertió en éter anhidro frío (-10 ~ 0 ° C) para precipitar los polímeros, concretamente, copolímeros de dos bloques de monometoxi polietilenglicol y polilactida (mPEG-PLA). Los polímeros precipitados se secaron a 30 ° C en el vacío (0,1 mmHg) durante 48 horas.

Ejemplo 2: Preparación de mPEG-PLGA copolímero de dos bloques (LA / GA = 7/3)

Un copolímero de dos bloques de polietilenglicol y monometoxi poli(láctida-glicolida) (mPEG-PLGA) se preparó mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando 2 g de monometoxi polietilenglicol (peso molecular de 2.000 daltons), 0,7 g de lactida, y 0,3 g de glicolida en presencia de 0.01g de octoato estañoso como catalizador.

Ejemplo 3: Preparación de mPEG-PLDO dibloque copolímero (LA / DO = 5/5)

Un copolímero de dibloques de polietileno glicol y monometoxi poli(láctico-p-dioxanona) (mPEG-PLDO) se preparó mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando 2 g de monometoxi polietilenglicol (peso molecular de 2.000 daltons), 0,5 g de lactida, y 0,5 g de 1,4-dioxan-2-ona en presencia de 0.01g de octoato de estaño como catalizador.

Ejemplo 4: Preparación de mPEG-PCL copolímero de dos bloques

Un copolímero de dos bloques de monometoxi polietileno glicol y policaprolactona (mPEG-PCL) se preparó mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando 2 g de monometoxi polietilenglicol (peso molecular de 2.000 daltons), y 0,8 g de caprolactona en presencia de 0,008 g de octoato de estaño como catalizador.

Ejemplo 5: Preparación de mPEG-PLA copolímero de dos bloques

Un copolímero de dos bloques de monometoxi polietilenglicol y polilactida (mPEG-PLA) se preparó mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando 2 g de monometoxi polietilenglicol (peso molecular de 5.000 daltons), y 1,8 g de lactida en presencia de 0.018 g de octoato de estaño como catalizador.

Ejemplo 6: Preparación de micela polimérica de mPEG-PLA

(1) Formación de una micela polimérica

Una muestra de 1 g del copolímero de dos bloques preparado en el Ejemplo 1 (peso molecular: mPEG-PLA = 2.000-1.800 Daltons) se mezcló con 4 g de polietilenglicol líquido (Mw: 600 Daltons) y se agitó a 80 ° C durante 30 minutos para obtener una solución. Después la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente (25 ° C) durante 1 hora para obtener una composición de micelas poliméricas formadas en el polietilenglicol líquido.

(2) Separación de la micela polimérica

La composición obtenida de la etapa anterior (1) se diluyó con 4 ml de agua destilada y la solución acuosa se puso entonces en una bolsa de diálisis. El polietilenglicol líquido se separó de la solución por diálisis frente a agua durante 12 horas, y se obtuvo una solución acuosa micelar polimérica.

(3) La esterilización y secado

La solución acuosa micelar dializada obtenida en la etapa anterior (2) se filtró a continuación a través de un filtro de membrana, que tiene un tamaño de poro de 0,22 micras, para esterilizarla y luego se liofilizó en un ambiente aséptico.

Ejemplo comparativo 1: Micela polimérica de mPEG-PLA

De acuerdo con un procedimiento descrito en la patente estadounidense número 5.510.103, una solución micelar polimérica se preparó disolviendo 1 g del copolímero de dos bloques preparado en el Ejemplo 1 (peso molecular: mPEG-PLA = 2.000-1.800 Daltons) en agua destilada con una concentración de 0,05% (peso/volumen). La composición polimérica micelar en forma de polvo se obtuvo liofilizando la solución micelar acuosa.

Cada micela polimérica preparada en el Ejemplo 6 y el Ejemplo Comparativo 1 se dispersó en agua destilada con una concentración de 0,1% (peso/volumen) y el tamaño de partícula de cada solución micelar fue determinado mediante un procedimiento de dispersión dinámica de luz (DLS). El tamaño medio de micela de cada preparación fue casi el mismo: 40 nm para el Ejemplo 6, y 35 nm para el Ejemplo Comparativo 1

Ejemplo 7: Preparación de micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

(1) Formación de una micela polimérica

Una mezcla se formó mediante la adición de 0,9 g del copolímero de dos bloques preparado en el Ejemplo 1 (peso molecular: mPEG-PLA = 2.000-1.800 Daltons) y 0,1 g de paclitaxel con 2 g de polietilenglicol líquido (PM: 600 Daltons) y se agitó a 60 -90 ° C durante 20 minutos para dar una solución clara. La solución se enfrió lentamente a

temperatura ambiente (aproximadamente 25 ° C) durante 1 hora, y se obtuvo una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel por separación de fases desde el polietilenglicol líquido.

(2) Separación de la micela polimérica

La composición obtenida de la etapa anterior (1) se diluyó con 2 ml de agua destilada y la solución acuosa se puso entonces en una bolsa de diálisis. El polietilenglicol líquido se separó de la solución por diálisis frente a agua durante 12 horas, y una solución micelar acuosa polimérica que contiene paclitaxel se obtuvo de la bolsa de diálisis.

(3) La esterilización y secado

La solución dializada acuosa obtenida de la etapa anterior (2) se filtró a través de un filtro de membrana, que tiene un tamaño de poro de 0,22 micras, para esterilizarla y luego se liofilizó en un ambiente aséptico. El tamaño medio de micela era 45 nm, y el paclitaxel en la micela fue el 9,8% (eficiencia de carga = 98%) en peso en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque.

Ejemplo comparativo 2: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

Una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel fue preparada mediante un procedimiento descrito en la patente estadounidense 5.510.103.

Paso 1: Formación de una micela polimérica

Una solución micelar polimérica se preparó disolviendo 0,9 g del copolímero de dos bloques preparado en el Ejemplo 1 (peso molecular: mPEG-PLA = 2.000-1.800 Daltons) en 900 ml de agua destilada con una concentración de 0,1% (WLV).

Paso 2: Incorporación de un medicamento

Se añadieron 0,1 g de paclitaxel disuelto en 1 ml de acetona a la composición obtenida de la etapa 1 anterior. La mezcla se agitó a 80 ° C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25 ° C).

Paso 3: Esterilización y secado

La solución acuosa obtenida de la etapa 2 anterior se filtró a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,22 micras, para esterilizarla y luego se liofilizó en un ambiente aséptico para conseguir un estado de polvo de la composición micelar polimérica.

Cada micela polimérica preparada en el Ejemplo 7 y el Ejemplo Comparativo 2 se dispersó en agua destilada con una concentración de 0,1% (peso/volumen) y el tamaño de partícula de cada solución micelar fue determinado por un procedimiento de dispersión dinámica de luz (DLS). El tamaño medio de micela de cada preparación fue casi el mismo: 55nm para el Ejemplo 7, y 50 nm para el ejemplo comparativo 2.

La cantidad de medicamento incorporada en cada composición preparada en el Ejemplo 7 y en el Ejemplo Comparativo 2 se determinó también mediante ensayo HPLC. La cantidad de paclitaxel para la composición del Ejemplo 7 fue del 9,8% (eficiencia de carga = 98%) en peso en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque, y del 8,7% (eficiencia de carga = 87%) para la composición del Ejemplo Comparativo 2. La composición micelar polimérica de la presente invención mostró una mayor eficiencia de carga que el preparado según la patente estadounidense 5.510.103.

Ejemplo 8: Micela polimérica de mPEG-PLDO que contiene ciclosporina A

(1) Formación de una micela polimérica

Se preparó una mezcla por adición de 0,95 g de copolímero de dos bloques preparada en el Ejemplo 3 (peso molecular: mPEG-PLDO = 2.000-1.940 Daltons) y 0,05 g de ciclosporina A en una mezcla de solución que consta de 3,2 g de polietilenglicol líquido (mw: 600 Daltons) y 0,8 g de etanol. La mezcla se calentó lentamente a una temperatura de 90 ° C, con agitación, durante 30 minutos para alcanzar una solución. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 25 ° C) durante 1 hora, y se obtuvo una composición micelar polimérica que contiene ciclosporina A.

(2) Separación de la micela polimérica

La composición obtenida de la etapa anterior (1) se diluyó con 4 ml de agua destilada y la solución acuosa se puso entonces en una bolsa de diálisis. El polietilenglicol líquido se separó de la solución por diálisis frente a agua durante 12 horas, y se obtuvo una solución micelar acuosa polimérica que contiene ciclosporina A.

(3) La esterilización y secado

La solución dializada acuosa obtenida de la etapa anterior (2) se filtró a través de un filtro de membrana, que tiene un tamaño de poro de 0,22 micras, para esterilizarla y luego liofilizarla en un ambiente aséptico. El tamaño medio de micela era 50 nm, y la ciclosporina A en la micela fue del 4,8% (eficiencia de carga = 96%) en peso en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque.

Ejemplo 9: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

Una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando los siguientes ingredientes:

mPEG-PLA (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,85 g
 paclitaxel: 0,15 g
 dietoxi polietileno glicol (peso molecular: 600 Daltons): 5,00 g

Ejemplo 10: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

Una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 usando los ingredientes siguientes:

mPEG-PLA (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,85 g
 paclitaxel: 0,15 g
 dimetoxi polietilenglicol (peso molecular: 600 Daltons): 4,00 g
 etanol: 1,00 g

Ejemplo 11: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

Una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando los siguientes ingredientes:

mPEG-PLA (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,98 g
 paclitaxel: 0,02 g
 dimetoxi polietilenglicol (peso molecular: 300 Daltons): 4,00 g

Ejemplo 12: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

Una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando los siguientes ingredientes:

mPEG-PLA (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,95 g
 paclitaxel: 0,05 g
 diacetiloxi polietilenglicol (peso molecular: 300 Daltons): 4,00 g

Ejemplo 13: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene paclitaxel

Una composición micelar polimérica que contiene paclitaxel se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando los siguientes ingredientes:

mPEG-PLA (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,80 g
 paclitaxel: 0,10 g
 polietilenglicol (peso molecular: 200 Daltons): 5,00 g

Ejemplo 14: Micela polimérica de mPEG-PLA que contiene ciclosporina A

Una composición micelar polimérica que contiene ciclosporina A se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 usando los siguientes ingredientes:

mPEG-PLA (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,90 g
 ciclosporina A: 0,10 g
 dimetoxi polietilenglicol (peso molecular: 200 Daltons): 3,60 g
 ácido acético: 0,40 g

Ejemplo 15: Micela polimérica de mPEG-PLDO que contiene testosterona

Una composición micelar polimérica que contiene testosterona se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando los siguientes ingredientes:

5 mPEG-PLDO (Pm: 2.000-1.800 Daltons): 0,95 g
testosterona: 0,05 g
polietilenglicol (peso molecular: 600 Daltons): 2,00 g

Ejemplo 16: Micela polimérica de mPEG-PLDO que contiene doxorubicina

10 Una composición micelar polimérica que contiene doxorubicina se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando los siguientes ingredientes:

15 mPEG-PLDO (Pm: 2.000-1.800 Daltons): 0,90 g
doxorubicina: 0,10 g
polietilenglicol (peso molecular: 600 Daltons): 2,00 g

Ejemplo 17: Micela polimérica de mPEG-PCL que contiene una prostaglandina

20 Una composición micelar polimérica que contiene una prostaglandina se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 usando los siguientes ingredientes:

25 mPEG-PCL (peso molecular: 2.000-1.800 Daltons): 0,95 g
prostaglandina: 0,05 g
polietilenglicol (peso molecular: 600 Daltons): 3,50 g
etanol: 0,50 g

El tamaño de partícula y la eficacia de carga de medicamento en las micelas poliméricas obtenidas en los Ejemplos 7 a 17 y el Ejemplo Comparativo 2 se exponen en la siguiente Tabla 1.

30

Tabla 1					
	Medicamento	Contenido ^{a)} (peso %)	Eficiencia de Carga ^{b)} (%)	Tamaño de partícula ^{c)} (nm)	
	Ejemplo 7	Paclixatel	9,8	98	45
	Ejemplo Comparativo 2	Paclixatel	8,7	87	50
	Ejemplo 8	Cyclosporina A	4,8	96	50
	Ejemplo 9	Paclixatel	14,1	94	50
	Ejemplo 10	Paclixatel	14,3	95	40
	Ejemplo 11	Paclixatel	1,98	99	45
	Ejemplo 12	Paclixatel	4,9	98	45
	Ejemplo 13	Paclixatel	18,8	94	50
	Ejemplo 14	Cyclosporina A	9,6	96	45
	Ejemplo 15	Testosterona	4,8	96	45
	Ejemplo 16	Doxorubicina	9,7	97	40
	Ejemplo 17	Prostaglandina	4,7	94	45

a) Contenido = Medicamento (g) / [Polímero (g) + Medicamento (g)] x 100

b) Eficiencia de carga = Cantidad de carga (g) / Cantidad Inicial (g) x 100

c) Tamaño de partícula: Tamaño de la micela polimérica que contiene medicamento

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

35 Los ejemplos anteriores demuestran que la presente invención proporciona un procedimiento eficiente para incorporar eficazmente un medicamento hidrófobo en una micela polimérica en un medio de separación de polietilenglicol. Las soluciones acuosas de micelas de las que se ha eliminado el polietilenglicol se pueden filtrar para esterilizarlas, liofilizarlas y almacenarlas como una formulación en polvo estable. Además, la composición puede ser fácilmente reconstituída como una solución e inyectarse en el cuerpo y es por lo tanto es útil para la administración intravenosa de medicamentos poco solubles en agua.

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una composición micelar polimérica biodegradable que comprende las etapas de:
5 1) mezclar una cantidad efectiva de un copolímero en bloque anfílico que tiene un componente hidrófilo de bloque A de poli(alquilenglicol) y un componente hidrófobo de bloque B de polímero biodegradable y un medio de separación de fase que comprende un poli(etilenglicol) líquido, y calentar la mezcla resultante para obtener una solución de dicho copolímero en bloque en dicho líquido de poli(etilenglicol);
10 2) enfriar dicha disolución provocando que dicho copolímero en bloque se separe de dicho poli(etilenglicol) como micelas poliméricas mediante separación de fases en dicha solución;
3) dializar dicha solución contra un exceso de agua para eliminar el polietilenglicol líquido, y
4) liofilizar dicha solución acuosa dializada formando de ese modo una composición micelar polimérica en estado en polvo.
- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad efectiva de copolímero en bloque anfílico está dentro del rango entre 5 y 95 % en peso en base al peso total de la mezcla.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho polietilenglicol líquido utilizado es un miembro seleccionado del grupo que consiste en dihidroxi polietilenglicol, dialcoxi polietilenglicol, y diaciloxi polietilenglicol con un peso molecular de entre 200-10.000 Daltons y una temperatura de fusión inferior a 65 ° C.
20
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho medio de separación de fase poli(etilenglicol) comprende además agua en una cantidad de entre 0,1 ~ 10% en peso para facilitar la separación de fases.
25
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha composición micelar polimérica biodegradable contiene una cantidad efectiva de un medicamento hidrófobo, que se mezcla con dicho copolímero en bloque anfílico y dicho medio de separación de fases en dicha etapa 1).
- 30 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho polietilenglicol líquido es un miembro seleccionado del grupo que consiste en dihidroxi polietilenglicol, dialcoxi polietilenglicol, y diaciloxi polietilenglicol y tiene un peso molecular de entre 200 - 10.000 Daltons y una temperatura de fusión inferior a 65 ° C.
- 35 7. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que se añade agua destilada en dicho medio de separación de fases en una cantidad de entre 0,1 ~ 10% en peso para facilitar la separación de fases.
8. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que consiste en etanol, ácido acético y acetona se añade a dicho medio de separación de fases con una cantidad de entre 0,1 ~ 20% en peso para aumentar la solubilidad del medicamento hidrófobo.
40
9. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho copolímero en bloque anfílico en la mezcla es entre 1 ~ 50% en peso, y dicho medicamento hidrófobo es entre 0,1 ~ 20% en peso, en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque.
- 45 10. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho medicamento hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, ciclosporina, prostaglandina, doxorubicina, testosterona, cisplatino, y camptotecina.
- 50 11. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que un compuesto estabilizante seleccionado del grupo que consiste en manitol, sorbitol, sacarosa y lactosa se añade a dicha mezcla, con una cantidad de entre 0,1 ~ 200% en peso en base al peso total del medicamento y el copolímero en bloque, para aumentar la estabilidad de la micela liofilizada.