

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 569**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2011 E 11731522 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2585091**

54 Título: **Formulación de liberación prolongada que comprende un derivado de metastina**

30 Prioridad:

25.06.2010 JP 2010144792

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.10.2014

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**FUTO, TOMOMICHI;
TAIRA, HIKARU;
MIZUKAMI, SEITARO y
MURATA, NAOYUKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 513 569 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

Formulación de liberación prolongada que comprende un derivado de metastina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una formulación nueva de liberación prolongada y similares que pueden tratar eficazmente el cáncer y enfermedades similares.

Antecedentes de la invención

10 Como un derivado estable de metastina que posee una excelente actividad semejante a la de la metastina, se conoce, por ejemplo, un compuesto descrito en la Bibliografía de Patentes, 1. Además, como una formulación de liberación prolongada que contiene metastina o uno de sus derivados, se conoce, por ejemplo, la formulación descrita en la Bibliografía de Patentes, 2.

Lista que se menciona

Bibliografía de Patentes

Bibliografía de Patentes, 1 : Documento WO2007/72997

Bibliografía de Patentes, 2 : Documento WO02/85399

15 **Compendio de la invención**

Problema a resolver por la invención

20 Para obtener beneficios de la disminución de efectos secundarios por no requerir una dosificación alta con objeto de obtener efectos medicinales, la mejora de la conveniencia de los pacientes y la superación del dolor al reducir la frecuencia de las administraciones, así como también la producción de efectos medicinales durante un período de tiempo largo, se desea desarrollar una formulación de liberación prolongada capaz de liberar lentamente un derivado de metastina durante un período de tiempo largo y que posea excelentes propiedades como medicina clínica. Se desea, particularmente, desarrollar una formulación que proporcione una liberación estable y prolongada del compuesto (I) o una de sus sales durante un período de tiempo largo.

Solución del problema:

25 Los inventores presentes han llevado a cabo estudios intensivos con objeto de resolver el problema mencionado, y como resultado han encontrado que una formulación de liberación prolongada que contiene un derivado de metastina o una de sus sales y un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 o una de sus sales, según la presente solicitud de patente, posee las propiedades excelentes que se requieren de una medicina clínica en cuanto a efectos medicinales, seguridad, estabilidad, dosificación, forma farmacéutica y uso, y finalmente han conseguido la presente invención.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la formulación de liberación prolongada que sigue y a un método de producción de la misma.

[1] Una formulación de liberación prolongada que comprende un compuesto representado por la fórmula:



35 (en la memoria descriptiva, algunas veces se denomina sencillamente a este compuesto como el compuesto (I)) o una de sus sales. y un polímero de ácido láctico que posee un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 o una de sus sales.

40 [2] La formulación de liberación prolongada según la reivindicación [1] anterior, en donde el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico o una de sus sales es aproximadamente de 13.000 a aproximadamente 17.000;

[3] La formulación de liberación prolongada según la reivindicación [1] anterior, que es una formulación de liberación prolongada de 3 a 6 meses;

[4] La formulación de liberación prolongada según la reivindicación [1] anterior, que es un agente terapéutico o profiláctico del cáncer;

45 [5] La formulación de liberación prolongada según la reivindicación [1] anterior, que es un agente parenteral; y

[6] Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación [1], de uso en el tratamiento o prevención del cáncer;

[7] Un método de producción de la formulación de liberación prolongada según la reivindicación [1] anterior, que comprende someter a un método de secado en agua:

5 (1) una emulsión de agua en aceite/en agua (W/O/W) obtenida por emulsificación de una emulsión de agua en aceite compuesta de una fase interna acuosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales, y una fase oleosa que contiene el polímero de ácido láctico o una de sus sales, o

(2) una emulsión de aceite en agua obtenida por emulsificación de una fase oleosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales;

10 [8] El método según la reivindicación [7], que comprende someter a un método de secado en agua una emulsión de aceite en agua obtenida por emulsificación de una fase oleosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales.

Además, la formulación de liberación prolongada de la presente invención puede ser de uso en un método terapéutico según los aspectos siguientes.

15 [9] Una formulación de liberación prolongada que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 o una de sus sales, que se usa de tal modo que el compuesto (I) o una de sus sales se administra a un paciente en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg de peso en intervalos de una vez cada 3 semanas o más (preferiblemente 1 mes);

20 [10] Una formulación de liberación prolongada que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 o una de sus sales, que se usa de tal modo que el compuesto (I) o una de sus sales se administra a un paciente en una dosis de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 12 mg/ kg de peso, en intervalos de una vez cada 2 meses o más (preferiblemente, 3 meses);

25 [11] Una formulación de liberación prolongada que comprende el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 o una de sus sales, que se usa de tal modo que el compuesto (I) o una de sus sales se administra a un paciente en una dosis de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 24 mg/kg de peso en intervalos de una vez cada 4 meses o más (preferiblemente 6 meses),

[12] La formulación de liberación prolongada según cualquiera de los puntos [9] a [11] anteriores, producida por un método que usa (I) una emulsión de agua en aceite/en agua (W/O/W) o (2) una emulsión de aceite en agua;

30 [13] La formulación de liberación prolongada según cualquiera de los puntos [1] a [5] y [9] a [12] anteriores, de uso para tratar o prevenir el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cérvix uterino, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de vejiga o tumor cerebral), una enfermedad pancreática (por ejemplo, pancreatitis aguda o crónica o cáncer pancreático), corioma, mola hidatidiforme, mola invasiva, aborto, hipogénesis del feto, anomalía del metabolismo de sacáridos, lipidosis y parto anormal;

35 [14] La formulación de liberación prolongada según el punto [13] anterior, que es una formulación de microcápsulas; y

40 [15] Un método para tratar o prevenir el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cérvix uterino, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de vejiga o tumor cerebral), una enfermedad pancreática (por ejemplo, pancreatitis aguda o crónica), corioma, mola hidatidiforme, mola invasiva, aborto, hipogénesis del feto, anomalía del metabolismo de sacáridos, lipidosis y parto anormal, que comprende: administrar a un mamífero una cantidad eficaz de la formulación de liberación prolongada según los puntos [13] o [14] anteriores.

45 Efectos ventajosos de la invención

La formulación de liberación prolongada de la presente invención libera lentamente y de modo estable el compuesto (I) o una de sus sales, durante un período de tiempo largo ((p.ej., 3 semanas o más) y ejerce también efectos medicinales del compuesto (I) o una de sus sales durante un período de tiempo largo. Además, la formulación de liberación prolongada de la presente invención proporciona una conveniencia mejorada del paciente al disminuir la frecuencia de su administración, y es una formulación excelente como medicina clínica.

Modo de llevar a cabo la invención

La presente invención será descrita más específicamente a continuación.

La presente invención está definida en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona una formulación de liberación prolongada que contiene un derivado de metastina (en la memoria descriptiva este derivado se denomina algunas veces, sencillamente, el compuesto (I)) representado por la fórmula siguiente:



5 (SEQ ID NO: 1)

o una de sus sales.

El compuesto (I) a usar en la presente invención puede estar presente en forma de una sal. Como la sal formada con el compuesto (I), es particularmente preferible una sal farmacológicamente aceptable. Como ejemplos de una sal tal se incluyen sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico); sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico); sales con bases inorgánicas (por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal sódica y sal potásica; sales de metales alcalinotérreos tales como sal cálcica y sal magnésica; una sal de aluminio y una sal amónica) y sales con bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina y N,N-dibenciletileno-

10
15

diamina). Los ejemplos preferibles de las sales formadas con el compuesto (I) que pueden emplearse en la presente invención incluyen sales con ácido acético.

El compuesto (I) o una de sus sales de uso en la presente invención puede ser producido mediante un método conocido de síntesis de péptidos, y más específicamente, producido mediante el método descrito en el documento WO2007/72997.

20

La formulación de liberación prolongada de la presente invención contiene un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 (en la memoria descriptiva se denomina algunas veces, sencillamente, polímero de ácido láctico) o una de sus sales además del compuesto (I) o una de sus sales.

25

En la presente invención, el polímero de ácido láctico se refiere a un polímero que consiste en ácido láctico solo.

El peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico o una de sus sales, de uso en la presente invención, es de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000, preferiblemente, de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000, más preferiblemente, de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 20.000 y aun más preferiblemente, de aproximadamente 13.000 a aproximadamente 17.000.

30

La polidispersión del polímero de ácido láctico o de una de sus sales (peso molecular medio ponderal/peso molecular medio numérico) es, preferiblemente, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,0 y más preferiblemente, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5.

El peso molecular medio ponderal y la polidispersión que se emplean en la memoria descriptiva, se refieren a valores obtenidos por medida cromatográfica de penetrabilidad en gel (GPC). El peso molecular medio ponderal y el contenido de cada polímero son peso molecular medio ponderal equivalente de poliestireno, que se obtiene por medida de GPC utilizando como sustancia patrón, por ejemplo, un poliestireno monodispersado, y se calcula respectivamente a partir de ello el contenido de cada polímero. El peso molecular medio ponderal y el contenido de cada polímero pueden medirse, por ejemplo, mediante un aparato de GPC de alta velocidad (HLC-8120 GPC, fabricado por Tosoh Corporation). Como columna puede emplearse la Super H4000 x 2 y la Super H2000 (ambas fabricadas por Tosoh Corporation). Como fase móvil puede emplearse tetrahidrofurano y el caudal puede fijarse en 0,6 ml/min. Como método de detección puede utilizarse un índice de refracción diferencial.

35
40

Ha de apreciarse que, como el polímero de ácido láctico y una de sus sales puede emplearse un producto de que se dispone en el comercio.

En la presente invención, el polímero de ácido láctico puede estar presente en la forma de una sal. Como ejemplos de la sal se incluyen sales con bases inorgánicas (p. ej., una sal de un metal alcalino tal como sodio o potasio, o de un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio) y bases orgánicas (p. ej., una amina orgánica tal como trietilamina o un aminoácido básico tal como arginina) o sales con metales de transición (p.ej., cinc, hierro o cobre) y sales complejas.

45

La formulación de liberación prolongada de la presente invención se produce, por ejemplo, mezclando el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico o una de sus sales y, si es necesario, moldeando la mezcla obtenida de este modo. La cantidad de compuesto (I) o una de sus sales a usar es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% (p/p) con relación a un polímero de ácido láctico o una de sus sales y, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% (p/p).

50

Ahora, se describirá más específicamente el método de producción de una formulación de liberación prolongada según la presente invención.

(1) Método de producción de piezas moldeadas de forma de barra y similares.

(1-a)

5 Se disuelve un polímero de ácido láctico o una de sus sales en el seno de un disolvente orgánico (preferiblemente diclorometano, etc.), se añade una solución acuosa de compuesto (I) o una de sus sales, y luego se emulsiona. La emulsión que resulta se seca en vacío para obtener un polvo que posee compuesto (I) o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales, uniformemente dispersos en él. El polvo se calienta y se enfría para obtener piezas moldeadas de forma de disco, de forma de película, de forma de barra y similares. La temperatura de calentamiento es, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100°C y la temperatura de enfriamiento es, por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C. La cantidad de compuesto (I) o una de sus sales a emplear varía dependiendo del tipo de compuesto (I) o una de sus sales, del efecto farmacológico deseado y de la duración del efecto, etc.; sin embargo es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% (p/p) con relación al polímero de ácido láctico o una de sus sales. preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30%(p/p) y particularmente preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/p).

(1-b)

20 Se disuelve un polímero de ácido láctico o una de sus sales en el seno de un disolvente orgánico (preferiblemente diclorometano, etc.) y se dispersa uniformemente el compuesto (I) o una de sus sales. La dispersión que resulta se seca en vacío para obtener polvo del polímero de ácido láctico o una de sus sales en el que está dispersado uniformemente el compuesto (I) o una de sus sales. El polvo se calienta y se enfría para obtener piezas moldeadas de forma de disco, de forma de película, de forma de barra y similares. La temperatura de calentamiento, la temperatura de enfriamiento y la cantidad de compuesto (I) o una de sus sales que han de emplearse, son las mismas que se han descrito en la sección (1-a) anterior.

25 (2) Método de producción de microcápsulas (denominadas también microesferas)

(2-a) Método de secado en agua

30 Se producen microcápsulas sometiendo a un método de secado en agua: (i) una emulsión W (fase interna acuosa)/O (fase oleosa)/W (fase externa acuosa), que se obtiene por emulsificación de una emulsión W (fase interna acuosa)/O (fase oleosa), compuesta de una fase interna acuosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales, y una fase oleosa que contiene un polímero de ácido láctico o una de sus sales, o (ii) una emulsión O (fase oleosa)/W (fase externa acuosa), que se obtiene por emulsificación de una fase oleosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico o una de sus sales.

35 La emulsión anterior (i), es decir, la emulsión de agua en aceite compuesta de una fase interna acuosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y una fase oleosa que contiene un polímero de ácido láctico o una de sus sales, se produce del modo que sigue.

Se disuelve se dispersa o se suspende en agua el compuesto (I) o una de sus sales para producir la fase interna acuosa. La concentración del compuesto (I) o una de sus sales en agua es, por ejemplo, de 0,001 a 90% (p/p) y, preferiblemente, de 0,01 a 80% (p/p).

40 La cantidad de compuesto (I) o una de sus sales a emplear varía dependiendo del tipo de compuesto (I) o una de sus sales, del efecto farmacológico deseado, de la duración del efecto y de consideraciones similares; la cantidad es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% (p/p) con relación a un polímero de ácido láctico o una de sus sales, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% (p/p) y más preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/p).

45 Si es necesario, para intensificar la admisión del compuesto (I) o una de sus sales en una microcápsula, puede añadirse a una fase interna acuosa una sustancia que retiene fármacos tal como gelatina, agar, alginato sódico, o poli(alcohol vinílico) o un aminoácido básico (por ejemplo, arginina, histidina o lisina). La cantidad a añadir de la sustancia que retiene fármacos es, habitualmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 veces en peso con respecto al compuesto (I) o una de sus sales.

50 La fase interna acuosa puede liofilizarse para obtener un polvo y disolverse luego por adición de agua para obtener de este modo una concentración apropiada y utilizarla después.

Por separado, se disuelve en el seno de un disolvente orgánico un polímero de ácido láctico o una de sus sales para producir una fase oleosa.

Como ejemplos del disolvente orgánico se incluyen hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, cloroetano, tricloroetano, o tetracloruro de carbono), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de

etilo o acetato de butilo) e hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno o xileno). Entre otros, es preferible el diclorometano.

- 5 La concentración de un polímero de ácido láctico o una de sus sales en el seno de un disolvente orgánico, varía dependiendo del tipo y del peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico o una de sus sales, y del tipo de disolvente orgánico: habitualmente, el valor expresado por la fórmula:

[peso de un polímero de ácido láctico o una de sus sales/(peso de un disolvente orgánico + peso de un polímero de ácido láctico o una de sus sales)] (x 100%)

es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 90% (p/p) y preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 70% (p/p).

- 10 La fase acuosa no contiene, deseablemente, materia insoluble.

A la solución en el seno del disolvente orgánico (fase oleosa) de un polímero de ácido láctico o una de sus sales obtenida de este modo, se añade, se dispersa y se emulsiona mediante una homomezcladora, etc., una solución, una dispersión o una suspensión acuosa (fase interna acuosa) del compuesto (I) o una de sus sales, para producir una emulsión de agua en aceite.

- 15 Cuando se produce la emulsión de agua en aceite a temperatura ambiente (19 a 25°C aproximadamente), la emulsión de agua en aceite que resulta cambia con el paso del tiempo a un estado (p. ej., estado gelatinoso), que es desfavorable para la emulsificación secundaria (descrita más adelante). En este caso, es difícil con frecuencia producir microcápsulas con alto rendimiento (el rendimiento que se emplea en esta memoria se refiere a la razón del peso del compuesto (I) o una de sus sales contenido en las microcápsulas, con respecto al peso del compuesto (I) o una de sus sales empleado para una emulsión de agua en aceite).
- 20

Para evitar tal cambio se prefiere que la temperatura de la emulsión de agua en aceite producida se regule para que sea 31°C o más (preferiblemente, 31 a 33°C)

Por otra parte, la emulsión anterior (ii), es decir, la fase oleosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico o una de sus sales, se produce del modo siguiente:

- 25 En primer lugar, se produce una solución en el seno de un disolvente orgánico de un polímero de ácido láctico o una de sus sales. Como el disolvente orgánico se emplea el mismo disolvente orgánico utilizado para producir la emulsión anterior de agua en aceite.

- 30 La concentración de un polímero de ácido láctico o una de sus sales en una solución en el seno de un disolvente orgánico, varía dependiendo del tipo y del peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico o una de sus sales y del tipo del disolvente orgánico; habitualmente, un valor, expresado por la fórmula:

[peso de un polímero de ácido láctico o una de sus sales/(peso de un disolvente orgánico + peso de un polímero de ácido láctico o una de sus sales)] (x 100%),

es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 70% (p/p) y, preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% (p/p).

- 35 A continuación, se disuelve o suspende el compuesto (I) o una de sus sales, en la solución en el seno del disolvente orgánico de un polímero de ácido láctico o una de sus sales para preparar una fase oleosa. La fase oleosa puede producirse también disolviendo o suspendiendo una solución, que se prepara disolviendo el compuesto (I) o una de sus sales en el seno de un alcohol, en la solución en el seno de un disolvente orgánico de un polímero de ácido láctico o una de sus sales. Como ejemplos del alcohol empleado para disolver el compuesto (I) o una de sus sales se incluye el metanol.
- 40

La cantidad de compuesto (I) o una de sus sales a emplear puede seleccionarse de tal modo que la razón de compuesto (I) o una de sus sales con relación a un polímero de ácido láctico o una de sus sales, sea similar a la empleada para producir la emulsión anterior de agua en aceite.

- 45 Seguidamente, se añade la emulsión anterior de agua en aceite (i) o la fase oleosa (ii) a una fase acuosa externa, se dispersa y se emulsiona (emulsificación secundaria) mediante una homomezcladora, etc., para producir una emulsión (en lo sucesivo en esta memoria, se describe a veces a la emulsión obtenida a partir de la emulsión de agua en aceite como una emulsión de agua en aceite/en agua (W/O/W), mientras que algunas veces se denomina a la emulsión obtenida a partir de la fase oleosa (ii) como una emulsión de aceite en agua (O/W.).

- 50 La cantidad de fase externa acuosa a emplear es, habitualmente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 veces en volumen con respecto a la emulsión de agua en aceite o fase oleosa, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 5.000 veces en volumen, y particularmente, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 veces en volumen.

A la fase externa acuosa se añade habitualmente un emulsionante. Como emulsionante, puede emplearse cualquier emulsionante en tanto pueda formar habitualmente una emulsión W/O/W estable o una emulsión O/W estable. Ejemplos de los mismos incluyen un tensioactivo aniónico, un tensioactivo no iónico, un derivado de aceite de ricino polioxi-etileno, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, lecitina, gelatina y ácido hialurónico.

5 Entre otros, es preferible el poli(alcohol vinílico). La concentración de un emulsionante en una fase externa acuosa es, habitualmente, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% (p/p) y, particularmente, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% (p/p)

10 La emulsión W/O/W o la emulsión O/W (en lo sucesivo en esta memoria, puede denominarse simplemente a cada una de ellas como una emulsión) así obtenida se somete a un método de secado en agua para separar el disolvente orgánico contenido en la emulsión. De este modo pueden producirse microcápsulas

15 Además, existe un método de producción, distinto del método que utiliza la emulsión W/O/W o la emulsión O/W antes mencionadas, en el que se somete a un método de secado en agua una emulsión S (fase sólida)/O (fase oleosa), que está compuesta de una fase sólida que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico o una de sus sales.

20 En primer lugar, se disuelve un polímero de ácido láctico o una de sus sales en el seno de un disolvente orgánico. En la solución en el seno de un disolvente orgánico que resulta, se dispersa el compuesto (I) o una de sus sales. En este momento, las cantidades de compuesto (I) o una de sus sales y de polímero de ácido láctico o una de sus sales que han de emplearse pueden seleccionarse de modo que la razón de compuesto (I) o una de sus sales con respecto al polímero de ácido láctico o una de sus sales, sea la misma que la empleada para producir la emulsión de agua en aceite (W/O) (i) anterior. Además, para dispersar uniformemente el compuesto (I) o una de sus sales en el seno del disolvente orgánico, se emplea, por ejemplo, irradiación con ultrasonidos, un agitador de forma de turbina o un homogeneizador.

25 Seguidamente, la emulsión S/O preparada de este modo se añade además a una fase externa acuosa y se dispersa y se emulsiona mediante el uso, por ejemplo, de irradiación con ultrasonidos, de un agitador de forma de turbina o de un homogeneizador, para producir una emulsión (en lo sucesivo en esta memoria, algunas veces se denomina una emulsión S (fase sólida)/O (fase oleosa)/W (fase acuosa)). Después, se vaporiza el disolvente de la fase oleosa para producir microcápsulas. En este momento, el volumen de la fase acuosa se selecciona, generalmente, desde aproximadamente 1 vez a aproximadamente 10.000 veces el de la fase oleosa, en volumen, más preferiblemente, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 5.000 veces y particularmente preferiblemente, de aproximadamente 50 veces a aproximadamente 1.000 veces.

A la fase externa acuosa puede añadirse un emulsionante según se ha mencionado antes. La cantidad de fase externa acuosa a la que ha de añadirse y el tipo y la concentración del emulsionante que haya de añadirse a la fase externa acuosa son iguales a lo que se ha empleado para producir la emulsión W/O/W anterior.

35 La emulsión S/O/W obtenida de este modo se somete a un método de secado en agua para separar el disolvente orgánico. De este modo pueden producirse microcápsulas.

40 Las microcápsulas obtenidas empleando una emulsión W/O/W, una emulsión O/W y una emulsión S/W, se separaron por centrifugación, tamizado o filtración, y luego, si era necesario, se lavaron con agua destilada para separar el emulsionante, etc., adherido a la superficie de las microcápsulas. Después de esto, las microcápsulas se dispersan en agua destilada, etc., se liofiliza y, si es necesario, se calienta para separar adicionalmente agua y el disolvente orgánico existente en las microcápsulas. El calentamiento puede llevarse a cabo a presión reducida. En cuanto a las condiciones de la etapa de calentamiento, se realiza secado por calor a una temperatura no menor que la temperatura de transición vítrea del polímero de ácido láctico o una de sus sales que se emplea en esta memoria y en la cual las partículas de las microcápsulas no se adhieran unas a otras. Preferiblemente, el secado por calor se lleva a cabo en el intervalo de temperaturas que va desde la temperatura de transición vítrea del polímero de ácido láctico o una de sus sales, hasta una temperatura superior a la misma en aproximadamente 30°C. La temperatura de transición vítrea que se emplea en esta memoria, se refiere a un punto medio de las temperaturas obtenidas por medidas realizadas utilizando un calorímetro de barrido diferencial con una velocidad de elevación de la temperatura de 10 a 20°C/minuto.

50 (2-b) Método de separación de fases

55 Cuando se producen microcápsulas por este método se añade gradualmente, con agitación, un agente de coacervación a la emulsión de agua en aceite descrita en el punto anterior (2-a) "método de secado en agua". De este modo precipitan y solidifican las microcápsulas. La cantidad de agente de coacervación se selecciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 veces del volumen de la fase oleosa, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 veces y particularmente, preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 veces.

El agente de coacervación no está particularmente limitado en tanto sea un compuesto polimérico, un compuesto a base de un aceite mineral o un compuesto a base de un aceite vegetal, etc., que sea miscible con un disolvente

orgánico y que no disuelva un polímero biodegradable de la presente invención. Ejemplos específicos de los mismos que pueden ser usados incluyen aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de linaza, aceite mineral, n-hexano y n-heptano. Estos compuestos pueden emplearse como una mezcla de dos tipos o más.

5 Después de separar las microcápsulas obtenidas de este modo, se lavan repetidamente con heptano, etc., para separar el agente de coacervación excepto la sustancia fisiológicamente activa y la composición formada por un polímero biodegradable de la presente invención, y se secan a presión reducida. Alternativamente, el lavado se lleva a cabo del mismo modo que se ha descrito en el “método de secado en agua” del punto (2-a) anterior, seguido de liofilización y secado por calor.

10 (2-c) Método de secado por pulverización

Cuando se producen microcápsulas por este método, la emulsión de agua en aceite descrita en el “ método de secado en agua”, punto (2-a) anterior, se pulveriza por medio de una boquilla en la cámara de deshidratación de un secador por pulverización para volatilizar el disolvente orgánico existente dentro de microgotas de líquido en un periodo de tiempo extremadamente corto, para producir microcápsulas. Como ejemplos de la boquilla se incluyen un tipo de boquilla de dos fluidos, un tipo de boquilla de presión y un tipo de disco de rotación. Después, si es necesario, se lleva a cabo un lavado del mismo modo que se ha descrito en el “método de secado en agua” punto (2-a) anterior y luego puede liofilizarse y secarse posteriormente por calentamiento.

20 Como forma farmacéutica distinta de la forma de microcápsulas mencionada, puede citarse la de micropartículas, que se obtienen secando la emulsión de agua en aceite descrita en el “método de secado en agua”, punto (2-a) anterior, por ejemplo, mediante un evaporador rotatorio, obteniendo un sólido, al tiempo que se vaporiza el disolvente orgánico y el agua regulando el grado de vacío, y pulverizando después por medio de un molino de chorro, etc.

Además, las micropartículas pulverizadas se lavan del mismo modo que se ha descrito en el “método de secado en agua”, punto (2-a) anterior, y luego puede liofilizarse y secarse posteriormente por calentamiento.

25 Al dispersar en agua destilada, etc., las microcápsulas producidas en la sección (2-a), (2-b) o (2-c) anteriores, puede añadirse un agente que evite la agregación con objeto de evitar la agregación de las partículas. Como ejemplos del agente que evita la agregación se incluyen polisacáridos solubles en agua tales como manitol, lactosa o, glucosa, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz) y ácido hialurónico o una de sus sales de un metal alcalino; proteínas tales como glicina, fibrina y colágeno; y sales inorgánicas tales como cloruro sódico e hidrogenofosfato sódico. Entre otros, es preferible el manitol. La cantidad de agente que evita la agregación a emplear es, preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 partes en peso con relación a las microcápsulas (100 partes en peso) y más preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 partes en peso.

35 Además, las microcápsulas pueden calentarse y enfriarse luego del mismo modo que se ha descrito en el caso del punto (1-a) anterior, para obtener piezas moldeadas de forma de disco, de forma de película y de forma de barra, etc.

40 El contenido del compuesto (I) o una de sus sales en una microcápsula no está limitado particularmente; no obstante, el contenido de una formulación de liberación prolongada de 3 meses es, por ejemplo, de 4% o más a 10% o menos, y, preferiblemente, de 6% o más a 10% o menos. Además, el contenido de una formulación de liberación prolongada de 6 meses es, por ejemplo, de 4% o más a 18% o menos, preferiblemente, de 6% o más a 16% o menos, y más preferiblemente, de 7% o más a 10% o menos.

De los diversos métodos de producción antes citados, se prefiere un método de producción que incluye someter a un método de secado en agua una emulsión de aceite en agua, obtenida por emulsificación de una fase oleosa que contiene el compuesto (I) o una de sus sales y un polímero de ácido láctico o una de sus sales, teniendo en cuenta el periodo de liberación prolongada de la formulación de liberación prolongada de la presente invención.

45 En varios métodos de producción según se ha mencionado antes, al disolver un polímero de ácido láctico o una de sus sales en el seno de un disolvente orgánico, puede añadirse óxido de cinc al disolvente orgánico.

La cantidad de óxido de cinc a emplear es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 partes en peso con relación al polímero de ácido láctico (100 partes en peso), preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 partes en peso.

50 Además, el tamaño de partícula del óxido de cinc es, habitualmente, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 μm y, preferiblemente, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1 μm .

Asimismo, la formulación de liberación prolongada obtenida usando óxido de cinc posee propiedades excelentes, tales como “alta velocidad de absorción de un fármaco”, “aptitud para liberar persistentemente un fármaco durante un periodo de tiempo largo”, etc.

Al producir la formulación de liberación prolongada de la presente invención, puede disolverse el compuesto (I) o una de sus sales en una solución acuosa de una sal volátil, por ejemplo acetato amónico, liofilizarse y emplearla luego.

5 El producto liofilizado de compuesto (I) o una de sus sales, obtenido por tratamiento con acetato amónico de este modo, tiene un tamaño de partícula pequeño y una excelente capacidad de operación y, por tanto, es ventajoso para producir una formulación de liberación prolongada.

10 La formulación de liberación prolongada de la presente invención obtenida de este modo, si se desea, puede contener apropiadamente aditivos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, un estabilizante, un agente conservante o un agente calmante). Como ejemplos de la forma farmacéutica de la formulación de liberación prolongada de la presente invención, se incluyen agentes para administración parenteral (por ejemplo, una inyección, un implante o un supositorio), y agentes para administración oral (por ejemplo, una formulación sólida tal como una cápsula, un comprimido, un gránulo y un polvo, o una formulación líquida tal como un jarabe, una emulsión y una suspensión). Como ejemplos del estabilizante se incluyen albúmina de suero humano y polietilenglicol. Como ejemplos del agente conservante se incluyen alcohol bencílico y fenol. Como ejemplos del agente calmante se incluyen cloruro de benzalconio e hidrocloreuro de procaína. En la formulación de liberación prolongada de la presente invención, el contenido de compuesto (I) o una de sus sales puede seleccionarse habitual y apropiadamente, dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 33% (p/p) con respecto a la formulación total de liberación prolongada.

20 La formulación de liberación prolongada de la presente invención es excelente dado que la concentración en sangre del compuesto (I) o una de sus sales es estable durante el período de liberación prolongada.

25 La formulación de liberación prolongada de la presente invención es, preferiblemente, un agente de administración parenteral y más preferiblemente, una inyección. Por ejemplo, cuando la formulación de liberación prolongada está en la forma de microcápsulas, las microcápsulas se usan en combinación con un agente dispersante (p.ej., un tensoactivo tal como Tween 80 y HCO-60; y un polisacárido tal como carboximetilcelulosa, alginato sódico y ácido hialurónico), un conservante (p.ej., metilparabeno y propilparabeno) y un agente de isotonicidad (p.ej., cloruro sódico, manitol, sorbitol y glucosa) etc., para preparar una suspensión acuosa. De este modo, puede obtenerse una inyección de liberación prolongada. Además, también puede obtenerse una inyección de liberación prolongada dispersando microcápsulas en un aceite vegetal tal como aceite de sésamo y aceite de maíz, o en el aceite vegetal al que se ha añadido un fosfolípido tal como lecitina, o en un triglicérido de cadena media (p.ej., Miglyol 812), para obtener una suspensión oleosa.

35 Cuando la formulación de liberación prolongada está, por ejemplo, en la forma de microcápsulas, el tamaño de partícula de las microcápsulas que se emplean como una inyección de una suspensión, puede ser satisfactorio si satisface la polidispersión y el intervalo de tamaños que atraviesan la aguja de una jeringuilla. Como un tamaño medio de partícula de las mismas, puede mencionarse, por ejemplo, el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 μm . El tamaño medio de partícula de las microcápsulas está comprendido, preferiblemente, dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 μm y particularmente, preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 μm .

40 Las microcápsulas mencionadas se tratan asépticamente mediante un método de realización del total de las etapas de producción en condiciones asépticas, un método de esterilización con radiación gamma y un método de adición de un agente aséptico. El método no está limitado particularmente.

Dado que la formulación de liberación prolongada de la presente invención es de baja toxicidad, puede administrarse con seguridad por vía oral o parenteral a los mamíferos (por ejemplo, al hombre, monos, mandriles, chimpancés, cerdos, vacas, ovejas, caballos, perros, gatos, ratones y ratas).

45 La formulación de liberación prolongada de la presente invención puede emplearse para tratar o prevenir todas las enfermedades en las que esté involucrada la actividad fisiológica de la metastina. En particular, la formulación de liberación prolongada de la presente invención puede emplearse eficazmente para tratar o prevenir el cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer del intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer de cérvix uterino, cáncer de mama, cáncer de riñón o cáncer de vejiga, o un tumor cerebral), una enfermedad pancreática (por ejemplo, pancreatitis aguda o crónica), corioma, mola hidatidiforme, mola invasiva, aborto espontáneo, hipogénesis del feto, anomalía del metabolismo de los sacáridos, lipidosis y parto anormal.

La formulación de liberación prolongada de la presente invención es particularmente útil como agente terapéutico o agente profiláctico del cáncer (preferiblemente del cáncer de próstata)

55 La dosis de la formulación de liberación prolongada de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente teniendo en cuenta el tipo y contenido de ingrediente activo, es decir, el compuesto (I) o una de sus sales, de la forma farmacéutica, la duración de la liberación, el sujeto a administrar, la vía de administración, de la finalidad de la administración, de la enfermedad a tratar y de los síntomas, etc.; no obstante, la dosis puede ser satisfactoria en

tanto el ingrediente activo pueda mantenerse en un cuerpo vivo, en una concentración farmacéuticamente eficaz en el período de duración deseado. Por ejemplo, en el tratamiento terapéutico de un paciente adulto de cáncer, cuando se administra la formulación de liberación prolongada de la presente invención, por ejemplo, por inyección para obtener una liberación prolongada de aproximadamente 1 mes, el compuesto (I) o una de sus sales se emplea en una cantidad, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg de peso, y, preferiblemente, de aproximadamente 0,03 a 0,6 mg/kg de peso, por administración. Además, cuando la formulación de liberación prolongada de la presente invención se administra por inyección para obtener una liberación prolongada de aproximadamente 3 meses, el compuesto (I) o una de sus sales se emplea en una cantidad, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 12 mg/kg de peso, y, preferiblemente, de aproximadamente 0,09 a aproximadamente 1,8 mg/kg de peso, por administración. Además, cuando la formulación de liberación prolongada de la presente invención se administra por inyección para obtener una liberación prolongada de 6 meses aproximadamente, el compuesto (I) o una de sus sales se emplea en una cantidad, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 24 mg/kg de peso, y, preferiblemente, de aproximadamente 0,18 a aproximadamente 3,6 mg/kg de peso, por administración. La frecuencia de administración es, por ejemplo, una vez por mes, una vez cada 3 meses o una vez cada 6 meses, y puede seleccionarse apropiadamente teniendo en cuenta el contenido del compuesto (I) o una de sus sales, la forma farmacéutica, la duración de la liberación, la enfermedad y el sujeto a administrar, etc. Como la formulación de liberación prolongada de la presente invención se usa, preferiblemente, una formulación de liberación prolongada de 1 a 8 meses (es decir, una formulación que libera lentamente compuesto (I) o una de sus sales durante el período de 1 a 8 meses), más preferiblemente una formulación de liberación prolongada de 1 a 6 meses, aun más preferiblemente una formulación de liberación prolongada de 3 a 6 meses y aún más preferiblemente, una formulación de liberación prolongada de 6 meses.

Además, la formulación de liberación prolongada de la presente invención puede emplearse en combinación con otras medicinas (denominadas sencillamente en lo sucesivo como una medicina combinada) para diversas enfermedades en las que el compuesto (I) o una de sus sales actúa de modo farmacéuticamente eficaz, en particular, agentes medicinales tales como un agente quimioterápico, un agente terapéutico hormonal y un agente inmunoterapéutico para el tratamiento del cáncer. En tales casos, los períodos de administración de la formulación de liberación prolongada de la presente invención y de la medicina combinada no están limitados. Pueden administrarse a un sujeto administrándolos simultáneamente o en un intervalo de tiempo. La dosis de la medicina combinada puede seleccionarse apropiadamente basándose en la cantidad de la dosis clínica. Además, puede seleccionarse apropiadamente la proporción de mezcla de la formulación de liberación prolongada de la presente invención y de la medicina combinada, del sujeto a administrar, de la vía de administración, de la enfermedad a tratar, de los síntomas y de la combinación, etc.

Como ejemplos de los agentes quimioterápicos se incluyen agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, nimustina, ranimustina y carbocina), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, tegafur, carmofur, UFT, doxifluridina, citarabina, encitabina, mercaptopurina, mercaptopurina ribósido y tioguanina), sustancias antibióticas anticancerígenas (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, daunorubicina, epirubicina, pirarubicina, idarubicina, bleomicina, peplomycin y actinomicina), y agentes anticancerígenos derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, etoposido, camptotecina e irinotecán), cisplatino, carboplatino, nedaplatino, paclitaxel, docetaxel y estramustina.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos hormonales incluyen, hormonas adrenocorticales (por ejemplo, prednisolona, prednisona, dexametasona y acetato de cortisona), estrógenos (por ejemplo, estradiol, etinilestradiol, fosfestrol y clorotrianiseno), antiestrógenos (por ejemplo, epitiostanol, mepitiostano, tamoxifeno y clomifeno), progestoronas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, didrogesterona, medroxiprogesterona, noretisterona y noretindrona), y derivados de LHRH (por ejemplo, acetato de leuprorelina).

Los ejemplos del agente inmunoterápico incluyen componentes microbianos o bacterianos (por ejemplo, un derivado de muramil dipéptido o picibanilo), polisacáridos que poseen actividad de intensificación inmunológica (por ejemplo, lentinán, sizofirán y krestina), citoquinas obtenidas por un enfoque de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 12 (IL-12) y factor de la necrosis tumoral (TNF)) y factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos y eritropoyetina).

Además, pueden emplearse en combinación con la formulación de liberación prolongada de la presente invención, medicinas que se ha confirmado que poseen el efecto de mejorar la caquexia en modelos de animal o en la práctica clínica, más específicamente, pueden emplearse inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina) [Cancer Research, Vol. 49, páginas 5935 a 5939, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megesterol) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, páginas 213 a 225, 1994], glucocorticosteroides (por ejemplo, dexametasona), medicinas a base de metaclopramida, medicinas a base de tetrahydrocannabinol (las referencias bibliográficas son las mismas que se han citado anteriormente), agentes que mejoran el metabolismo de las grasas (por ejemplo, el ácido eicosapentaenoico) [British Journal of Cancer, Vol. 68, páginas 314 a 318, 1993], hormona del crecimiento, IGF-1, o anticuerpos contra el factor de inducción de caquexia, es decir, TNF- α , LIF, IL-6, u oncostatina M.

Además de estas medicinas pueden emplearse como medicinas combinadas medicinas generales de uso para tratar o prevenir enfermedades de la placenta y del páncreas. Como ejemplos de tales medicinas se incluyen un

agente antiinflamatorio, un agente antipirético/analgésico, un agente antibacteriano, un agente antiviral y un agente hormonal, que se utilizan clínicamente en general.

- 5 En la memoria descriptiva, cuando se expresan mediante abreviaturas bases, aminoácidos, etc., estos compuestos se expresan basándose en la nomenclatura de la IUPAC, IUB Commission on Biochemical Nomenclature, o en abreviaturas convencionales utilizadas rutinariamente en la técnica. Son ejemplos de dichas abreviaturas las que siguen. Cuando, posiblemente, está presente un isómero óptico de un aminoácido, a menos que se especifique de otro modo, el aminoácido se expone como la forma L.

Ac : acetilo

AzaGly : azaglicina

- 10 Hyp : trans-4-hidroxiprolina

Leu : leucina

Thr : treonina

Arg(Me) : N ω -metil arginina

Phe : fenilalanina

- 15 Tyr : tirosina

Trp : triptófano

Asn : asparagina

Ejemplos

- 20 La presente invención se explica a continuación más específicamente por medio de Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Excepto para el componente activo, se emplearon como componentes (es decir, aditivos) sustancias descritas, p.ej., en la Farmacopea Japonesa, 15ª revisión, Japanese Standards for Pharmaceutical Ingredients, o sustancias adaptivas enumeradas en la norma de aditivos farmacéuticos 2003, para las prescripciones descritas más adelante como Ejemplos.

Ejemplo 1

- 25 Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 6.500, peso molecular medio numérico Mn:2.800, razón Mw/Mn: 2,3, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (7,0417 g) se disolvió en diclorometano (13,186 g). Esta solución (15,56 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7406 g) en metanol (2,819 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μ m, y después, se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,855 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF 01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 8,1%.

40 Ejemplo 2

- Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 8.000, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (7,0530 g) se disolvió en diclorometano (13,269 g). Esta solución (15,82 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7398 g) en metanol (2,832 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μ m, y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas

recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,866 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF 01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 8,4%.

Ejemplo 3

5 Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 10.000, peso molecular medio numérico Mn: 4.000, razón Mw/Mn: 2,5, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (7,0405 g) se disolvió en diclorometano (13,184 g). Esta solución (15,54 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7397 g) en metanol (2,82 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic
10 Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación:
15 aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,840 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF 01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 8,6%.

20 Ejemplo 4

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 11.800, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,3028 g) se disolvió en diclorometano (24,15 g). Esta solución (15,60 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7417 g) en metanol (2,83 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic
25 Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación:
30 aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,852 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF 01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 8,6%.

Ejemplo 5

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 8.000, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,3374 g) se disolvió en diclorometano (24,47 g). Esta solución (15,54 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7450 g) en agua destilada (0,60 g) y se emulsionó por medio de un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua en aceite (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm,
40 30 s). Seguidamente, la emulsión de agua en aceite se ajustó a 32°C y se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua/en aceite (W/O/W)(desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión W/O/W se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación:
45 aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,872 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 7.2%.

Ejemplo 6

55 Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 10.000, peso molecular medio numérico Mn: 4.000, razón Mw/Mn: 2,5, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,3334 g) se disolvió en diclorometano (24,30 g). Esta solución (15,90 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7554 g) en agua destilada (0,60 g) y se emulsionó por medio de un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua en aceite (velocidad de rotación:

aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Seguidamente, la emulsión de agua en aceite se ajustó a 32°C y se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión W/O/W (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión W/O/W se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,864 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 7,2%.

Ejemplo 7

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 11.800, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,2307 g) se disolvió en diclorometano (24,74 g). Esta solución (15,57 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,7589 g) en agua destilada (0,60 g) y se emulsionó por medio de un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua en aceite (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Seguidamente, la emulsión de agua en aceite se ajustó a 32°C y se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión W/O/W (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión W/O/W se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Las microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,845 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 6,8%.

Ejemplo 8

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 6.500, peso molecular medio numérico Mn: 2.800, razón Mw/Mn: 2,3, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (6,2666 g) se disolvió en diclorometano (10,975 g). Esta solución (13,20 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4825 g) en metanol (5,65 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,851 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 16,4%.

Ejemplo 9

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 8.000, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (6,2621 g) se disolvió en diclorometano (10,948 g). Esta solución (13,22 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4795 g) en metanol (5,60 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se

añadió manitol (0,854 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 16,4%.

Ejemplo 10

- 5 Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 10.000, peso molecular medio numérico Mn: 4.000, razón Mw/Mn: 2,5, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (6,2617 g) se disolvió en diclorometano (10,971 g). Esta solución (13,18 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4775 g) en metanol (5,63 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó
- 10 mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.).
- 15 Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,848 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 15,5%.

Ejemplo 11

- 20 Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 11.800, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,3028 g) se disolvió en diclorometano (24,15 g). Esta solución (13,46 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4821 g) en metanol (5,75 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó
- 25 mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.).
- 30 Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,857 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 13,3%.

35 Ejemplo 12

- Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 8.000, peso molecular medio numérico Mn: 3.400, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,3374 g) se disolvió en diclorometano (24,47 g). Esta solución (13,42 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4892 g) en agua destilada (1,20 g) y se emulsionó por medio de un homogeneizador pequeño
- 40 (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua en aceite (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Seguidamente, la emulsión de agua en aceite se ajustó a 32°C y se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18° aproximadamente, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión W/O/W (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión W/O/W se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron las microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrifuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se
- 45 redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,878 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 13,1%.

Ejemplo 13

- 55 Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 10.000, peso molecular medio numérico Mn: 4.000, razón Mw/Mn: 2,5, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,3334 g) se disolvió en diclorometano (24,30 g). Esta solución (13,38 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4866 g) en agua destilada (1,21 g) y se emulsionó por medio de un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua en aceite (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Seguidamente, la emulsión de agua en aceite se ajustó a 32°C y se vertió en

una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado previamente a 18°C aproximadamente, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión W/O/W (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión W/O/W se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,885 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 12,6%.

Ejemplo 14

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 11.800, peso molecular medio numérico Mn: 4.900, razón Mw/Mn: 2,4, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (13,2307 g) se disolvió en diclorometano (24,74 g). Esta solución (13,43 g) se pesó y se mezcló con una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,4900 g) en agua destilada (1,21 g) y se emulsionó por medio de un homogeneizador pequeño (KINEMATICA) para formar una emulsión de agua en aceite (velocidad de rotación: aproximadamente 10.000 rpm, 30 s). Seguidamente, la emulsión de agua en aceite se ajustó a 32°C y se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se sometió a una emulsificación secundaria empleando una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión W/O/W (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión W/O/W se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,885 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 13,0%.

Ejemplo 15

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 14.300, peso molecular medio numérico Mn: 5.400, razón Mw/Mn: 2,7, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (6,24 g) se disolvió en diclorometano (10,92 g). Esta solución (13,28 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,3619 g) en metanol (5,73 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,740 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 15,1%.

Ejemplo 16

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw: 16.000, peso molecular medio numérico Mn: 6.000, razón Mw/Mn: 2,7, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (6,26 g) se disolvió en diclorometano (10,98 g). Esta solución (13,27 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (1,3627 g) en metanol (5,61 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 μm , y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,740 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 15,7%.

Ejemplo 17

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw:: 14.300, peso molecular medio numérico Mn: 5.400, razón Mw/Mn: 2,7, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (7,02 g) se disolvió en diclorometano (13,18 g). Esta solución (15,64 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,6799 g) en metanol (5,57 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,740 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 8,4%.

Ejemplo 18

Un polímero de ácido láctico (peso molecular medio ponderal Mw:: 16.000, peso molecular medio numérico Mn: 6.000, razón Mw/Mn: 2,7, fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd) (7,01 g) se disolvió en diclorometano (13,11 g). Esta solución (15,50 g) se pesó y se mezcló con una solución preparada disolviendo un acetato del compuesto (I) (0,6870 g) en metanol (5,61 g) obteniendo una fase oleosa. Seguidamente, la fase oleosa se vertió en una solución acuosa al 0,1% (p/p) de poli(alcohol vinílico) (EG-40, fabricado por Nippon Synthetic Chemical Industry Co. Ltd) (1 litro), que se había ajustado de antemano a 18°C aproximadamente, y se emulsionó mediante el uso de una homomezcladora de forma de turbina (fabricada por Tokushukika) para preparar una emulsión de aceite en agua (desarrollo de la turbina: aproximadamente 7.000 rpm). La emulsión de aceite en agua se agitó durante 3 horas aproximadamente (etapa del método de secado en agua), se tamizó mediante el empleo de un tamiz standard de 75 µm, y después se recogieron microesferas por centrifugación (velocidad de rotación: aproximadamente 2.500 rpm, 5 minutos) empleando una centrífuga (HIMAC CR 5DL, fabricada por Hitachi, Ltd.). Estas microesferas se dispersaron de nuevo en agua destilada y después se centrifugó para quitar lavando las sustancias libres, etc. Las microesferas recogidas se redispersaron en una pequeña cantidad de agua destilada y se añadió manitol (0,768 g). Se liofilizó la mezcla mediante un liofilizador (DF-01H, ULVAC) obteniendo polvo de microcápsulas. El contenido de compuesto (I) en el polvo de microcápsulas que resultó fue 9,2%.

Ejemplo comparativo 1

En el caso de que se deje formar una suspensión con una mezcla de soluciones que comprende una solución preparada disolviendo un polímero de ácido láctico en diclorometano y una solución acuosa preparada disolviendo un acetato del compuesto (II) (Ac-D-Tyr-D-Trp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂)(SEQ ID NO:2) en agua destilada, mediante una mini-mezcladora, la mezcla de soluciones se gelatiniza. Por consiguiente, no puede obtenerse una emulsión de agua en aceite.

Ejemplo de ensayo 1

El polvo de microcápsulas (9,6 mg como compuesto (I) libre) del Ejemplo 15 se dispersó en un medio de dispersión (0,9 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (5,50 mg), polisorbato 80 (0,90 mg) y manitol (45,0 mg), y se administró por vía subcutánea a las partes dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección 22G. En un intervalo de tiempo determinado por anticipado, después de la administración, se tomaron muestras de sangre desde la vena caudal y se midió la concentración de compuesto (I) en el plasma. Como resultado se demostró la liberación prolongada de compuesto (I) a lo largo de un período de aproximadamente 22 semanas.

Ejemplo de ensayo 2

El polvo de microcápsulas (9,6 mg como compuesto (I) libre) del Ejemplo 16 se dispersó en un medio de dispersión (0,9 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (5,50 mg), polisorbato 80 (0,90 mg) y manitol (45,0 mg), y se administró por vía subcutánea a las partes dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección 22G. En un intervalo de tiempo determinado por anticipado, después de la administración, se tomaron muestras de sangre desde la vena caudal y se midió la concentración de compuesto (I) en el plasma. Como resultado se demostró la liberación prolongada de compuesto (I) a lo largo de un período de aproximadamente 24 semanas.

Ejemplo de ensayo 3

El polvo de microcápsulas (9,6 mg como compuesto (I) libre) del Ejemplo 17 se dispersó en un medio de dispersión (0,9 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (5,50 mg), polisorbato 80 (0,90 mg) y manitol (45,0 mg), y se administró por vía subcutánea a las partes dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección 22G. En un intervalo de tiempo determinado por anticipado, después de la administración, se tomaron muestras de

sangre desde la vena caudal y se midió la concentración de compuesto (I) en el plasma. Como resultado se demostró la liberación prolongada de compuesto (I) a lo largo de un período de aproximadamente 22 semanas.

Ejemplo de ensayo 4

5 El polvo de microcápsulas (4,8 mg como compuesto (I) libre) del Ejemplo 5 se dispersó en un medio de dispersión (0,9 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (5,50 mg), polisorbato 80 (0,90 mg) y manitol (45,0 mg), y se administró por vía subcutánea a las partes dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección 22G. En un intervalo de tiempo determinado por anticipado, después de la administración, se tomaron muestras de sangre desde la vena caudal y se midió la concentración de compuesto (I) en el plasma. Como resultado se demostró la liberación prolongada de compuesto (I) a lo largo de un período de aproximadamente 15 semanas.

10 Ejemplo de ensayo 5

15 El polvo de microcápsulas (4,8 mg como compuesto (I) libre) del Ejemplo 6 se dispersó en un medio de dispersión (0,9 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (5,50 mg), polisorbato 80 (0,90 mg) y manitol (45,0 mg), y se administró por vía subcutánea a las partes dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección 22G. En un intervalo de tiempo determinado por anticipado, después de la administración, se tomaron muestras de sangre desde la vena caudal y se midió la concentración de compuesto (I) en el plasma. Como resultado se demostró la liberación prolongada de compuesto (I) a lo largo de un período de aproximadamente 15 semanas.

Ejemplo de ensayo 6

20 El polvo de microcápsulas (4,8 mg como compuesto (I) libre) del Ejemplo 7 se dispersó en un medio de dispersión (0,9 ml) (una solución en la que se había disuelto carboximetilcelulosa (5,50 mg), polisorbato 80 (0,90 mg) y manitol (45,0 mg), y se administró por vía subcutánea a las partes dorsales de ratas por medio de una aguja de inyección 22G. En un intervalo de tiempo determinado por anticipado, después de la administración, se tomaron muestras de sangre desde la vena caudal y se midió la concentración de compuesto (I) en el plasma. Como resultado se demostró la liberación prolongada de compuesto (I) a lo largo de un período de aproximadamente 18 semanas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
 <120> Formulación de liberación prolongada
 <130> PCT11-0023
 5 <150> JP 2010-144792
 <151> 2010-06-25
 <160> 2
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa es Acetil-D-Tirosina.
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa es trans-4-hidroxi prolina.
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa es Azaglicina.
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa es N-omega-metilarginina.
 <400> 1
 Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp
 1 5
 35 <210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 40 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa es Acetil-D-tirosina.
 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa es D-triptófano.
 <220>
 50 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa es Azaglicina.
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8).. (8)

<223> Xaa es N-omega-metilarginina.

<400> 2

Xaa Xaa Asn Thr Phe Xaa Leu Xaa Trp

5 1

5

REIVINDICACIONES

1.- Una formulación de liberación prolongada que comprende un compuesto representado por la fórmula:



5 o una de sus sales, y un polímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 40.000 o una de sus sales, en donde el polímero de ácido láctico es un polímero que consiste en ácido láctico solo.

2.- La formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, en donde el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico o una de sus sales es de aproximadamente 13.000 a aproximadamente 17.000.

10 3.- La formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, que es una formulación de liberación prolongada de 3 a 6 mese.

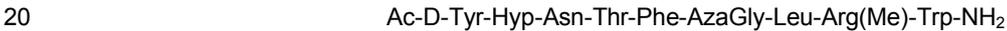
4.- La formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, que es un agente terapéutico o profiláctico para el cáncer.

5.- La formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, que es un agente parenteral.

15 6.- Una formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, de uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

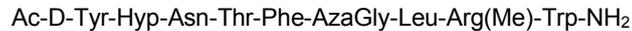
7.- Un método de producción de la formulación de liberación prolongada según la reivindicación 1, que comprende someter a un método de secado en agua:

(1) una emulsión de agua en aceite/en agua (W/O/W) obtenida por emulsificación de una emulsión de agua en aceite compuesta de una fase interna acuosa que contiene un compuesto representado por la fórmula



o una de sus sales, y una fase oleosa que contiene el polímero de ácido láctico o una de sus sales, o

(2) una emulsión de aceite en agua obtenida por emulsificación de una fase oleosa que se compone de un compuesto representado por la fórmula



25 o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales.

8.- El método según la reivindicación 7, que comprende someter a un método de secado en agua una emulsión de aceite en agua obtenida por emulsificación de una fase oleosa que contiene un compuesto representado por la fórmula



30 o una de sus sales y el polímero de ácido láctico o una de sus sales.