

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 389**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)
C08G 63/88 (2006.01)
C08G 63/91 (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2001 E 06007072 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 1693054**

54 Título: **Polímero de ácido láctico y procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

07.08.2000 JP 2000238051

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

14.07.2016

73 Titular/es:

**WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
(50.0%)
1-2 DOSHOMACHI 3-CHOME, CHUO-KU
OSAKA 541-0045, JP y
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, KOHEI;
AOKI, TAKASHI;
TANI, TSUTOMU y
HATA, YOSHIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 577 389 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

Polímero de ácido láctico y procedimiento para su producción

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un polímero biodegradable útil como una matriz para preparaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica

10 Los polímeros biodegradables que tienen una propiedad de liberación sostenida son útiles como matrices para microcápsulas, para ser empleados para encapsular sustancias fisiológicamente activas. Como estos polímeros biodegradables son conocidos, por ejemplo, poli(ácido láctico) y un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (por ejemplo, documento JP-A-11/269094).

15 Estos polímeros biodegradables son útiles cuando son producidos mediante procedimientos sintéticos convencionales. Sin embargo, se ha encontrado que estos polímeros producidos mediante polimerización con apertura del anillo tienen un contenido pequeño de grupos carboxilo terminales y tienen una utilización escasa como matrices de liberación sostenida. Por esta razón, se han hecho intentos de someter los polímeros biodegradables de peso molecular elevado a hidrólisis para hacer que sus pesos moleculares medios ponderales sean adecuados y puedan ser usados entonces como una matriz para preparaciones de liberación sostenida. Los polímeros obtenidos por hidrólisis y los posteriores lavados con agua, sin embargo, son aptos para provocar un desprendimiento brusco inicial y, por lo tanto, no son adecuados para matrices de liberación sostenida, incluso cuando dichos polímeros tienen pesos moleculares medios ponderales apropiados y contenidos de grupos carboxilo terminales. Por tanto, es exigida una mejora adicional.

Descripción de la invención

Problema(s) técnico(s) para ser resuelto(s) por medio de la invención

25 Bajo las circunstancias anteriores, la presente invención ha sido preparada con el objetivo de proporcionar un polímero de ácido láctico útil para preparaciones de liberación sostenida que puedan evitar completamente la liberación inicial excesiva (desprendimiento brusco inicial) de una sustancia fisiológicamente activa a partir de las microcápsulas que encapsulan una sustancia fisiológicamente activa y mantienen una velocidad de liberación estable de la sustancia fisiológicamente activa durante un período de tiempo largo.

Solución de problema(s) técnico(s)

30 Como consecuencia del estudio extensivo, se ha encontrado que un polímero de ácido láctico obtenido por hidrólisis, es decir, un polímero de ácido láctico que tiene un contenido disminuido de materiales polímeros de bajos pesos moleculares, particularmente que tiene un peso molecular de no más de 5.000, es difícil que provoque el desprendimiento brusco inicial y es adecuado como una matriz para preparaciones de liberación sostenida. Basándose en este descubrimiento, ha sido completada la presente invención.

35 Según la presente invención, se proporciona una preparación farmacéutica, que es una preparación de liberación sostenida, que comprende un homopolímero de un ácido láctico con un peso molecular medio ponderal 15.000 a 50.000 de, siendo no más de 5% en peso el contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 en dicho homopolímero, y un péptido fisiológicamente activo o una sal del mismo que es un derivado de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) o una sal del mismo. También se proporciona una preparación farmacéutica de acuerdo con lo anterior para uso en el tratamiento del cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, fibromas, pubertad precoz o cáncer de mama.

Efecto mejorado en comparación con la técnica anterior

45 En comparación con los polímeros de ácido láctico convencionales usados como polímeros biodegradables para preparaciones de liberación sostenida, el polímero de ácido láctico de esta invención tiene un contenido más pequeño de materiales polímeros de bajo peso molecular, particularmente que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 en dicho polímero de ácido láctico y, por lo tanto, apenas provoca una liberación inicial excesiva.

Mejor modo de poner en práctica la invención

50 El polímero de ácido láctico de esta invención es un homopolímero de ácido láctico o un copolímero de ácido láctico. Este homopolímero tiene un contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 de no más que es de 5% en peso, preferentemente un contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 que es de no más de 5% en peso, con un contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 3.000 que es de no más de 1,5% en peso, más preferentemente un contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 que es de no más de 5% en peso, con un contenido de materiales polímeros que tienen un peso

molecular medio ponderal de no más de 3.000 que es de no más de 1,5% en peso y un contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de 1.000 que es de o más de 0,1% en peso.

El homopolímero de ácido láctico de la presente invención tiene habitualmente un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, preferentemente 15.000 a 30.000, más preferentemente 20.000 a 25.000.

- 5 El polímero de ácido láctico de peso molecular elevado que va a ser usado como material de partida para la preparación del polímero de ácido láctico objetivo de la invención puede estar disponible en el comercio o puede ser obtenido mediante polimerización de una manera convencional y tiene habitualmente un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, preferentemente 30.000 a 100.000. Los métodos convencionales de polimerización incluyen policondensación de ácido láctico, polimerización con apertura del anillo del láctido, en presencia de un catalizador como un ácido de Lewis (por ejemplo, dietil-zinc, trietil-aluminio u octanoato estannoso) o una sal metálica, polimerización con apertura del anillo del láctido de la misma manera que anteriormente, excepto en cuanto a la presencia de un derivado de ácido hidroxicarboxílico en el que el grupo carboxilo está protegido (por ejemplo, véase la publicación internacional nº WO 00/35990), polimerización con apertura del anillo del láctido usando un catalizador bajo calentamiento (por ejemplo, véase J. Med. Chem., 16, 897 (1973)).
- 10
- 15 Como el modo de polimerización, hay una polimerización en masa en el que el láctido es sometido a polimerización en forma de un producto fundido, polimerización en solución en que el láctido es sometido a polimerización en forma de una solución en un disolvente apropiado. En esta invención, es favorable desde el punto de vista de la producción industrial usar un polímero de ácido láctico de peso molecular elevado mediante polimerización en solución como el material de partida para la producción del homopolímero de ácido láctico objetivo.
- 20 El disolvente que va a ser usado en la polimerización en solución para disolver el láctido puede ser, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno o xileno), decalina, dimetilformamida.

Con el fin de hidrolizar el polímero de ácido láctico de peso molecular elevado así obtenido, puede ser adoptado un procedimiento de hidrólisis convencional por sí mismo. Por ejemplo, el polímero de ácido láctico de peso molecular elevado es disuelto en un disolvente apropiado y se añaden al mismo agua y, si es necesario, un ácido, seguido de la reacción.

25

El disolvente que disuelve el polímero de ácido láctico de peso molecular elevado puede ser uno cualquiera capaz de disolver una parte en peso de dicho polímero en no más de 10 partes en peso. Ejemplos específicos son hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo o diclorometano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno), éteres cíclicos (por ejemplo, tetrahidrofurano), acetona, N,N-dimetilformamida.

30 Cuando el disolvente usado en la polimerización para la producción del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado es uno que es también inestable para la hidrólisis de este polímero, la polimerización y la hidrólisis se pueden llevar a cabo sucesivamente sin aislar el polímero de ácido láctico de peso molecular elevado polimerizado.

La cantidad de disolvente que disuelve el polímero de ácido láctico de peso molecular elevado es habitualmente 0,1 a 100 veces en peso, preferentemente 1 a 10 veces en peso de dicho polímero en forma del soluto. La cantidad de agua que va a ser añadida es habitualmente 0,001 a 1 parte en peso, preferentemente 0,01 a 0,1 parte en peso a una parte en peso del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado.

35

Ejemplos del ácido que puede ser añadido cuando sea necesario incluyen ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido láctico, ácido acético o ácido trifluoroacético), entre los cuales es preferido el ácido láctico. La cantidad del ácido que va a ser añadido habitualmente es de no más de 10 partes en peso, preferentemente 0,1 a 1 parte en peso para una parte en peso del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado.

40

La temperatura de la reacción para la hidrólisis es habitualmente 0 a 150°C, preferentemente 20 a 80°C. El tiempo de reacción para la hidrólisis varía con el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado y el tiempo de reacción es habitualmente 10 minutos a 100 horas, preferentemente 1 a 20 horas.

45 El final de la hidrólisis puede ser determinado basándose en el peso molecular medio ponderal del producto hidrolizado. A saber, la toma de muestras del producto hidrolizado se hace en un intervalo adecuado durante la hidrólisis, y el peso molecular medio ponderal del producto hidrolizado del que se toman muestras es medido por cromatografía de permeación de gel (GPC). Cuando se confirma que el peso molecular medio ponderal es aproximadamente 15.000 a 50.000, preferentemente de forma aproximada 15.000 a 30.000, más preferentemente de forma aproximada 20.000 a 25.000, la hidrólisis está terminada.

50

El método para precipitar el homopolímero de ácido láctico objetivo a partir de la solución que contiene el producto hidrolizado obtenido hidrolizando el polímero de ácido láctico de peso molecular elevado incluye, por ejemplo, un método para poner en contacto una solución que contiene el producto hidrolizado con un disolvente capaz de precipitar el homopolímero de ácido láctico objetivo en la misma.

55 La solución que contiene el producto hidrolizado es preferida a una en la que el polímero de ácido láctico de peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, preferentemente 15.000 a 30.000, más preferentemente 20.000 a 25.000 es disuelta en un disolvente como hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo o diclorometano),

hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno), éteres cíclicos (por ejemplo, tetrahidrofurano), acetona o N,N-dimetilformamida a una concentración de aproximadamente 10 a 50% en peso.

5 El disolvente para precipitar el homopolímero de ácido láctico objetivo en la solución que contiene el producto hidrolizado puede ser, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), éteres acíclicos (por ejemplo, isopropil-éter), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano), agua.

La cantidad del disolvente capaz de precipitar el homopolímero de ácido láctico objetivo es habitualmente 0,1 a 100 partes en peso, preferentemente 1 a 10 partes en peso para una parte en peso del medio líquido en la solución que contiene el producto hidrolizado.

10 Un ejemplo preferido de la combinación del medio líquido y el disolvente así como sus proporciones es la combinación de usar 2 a 10 partes en peso de isopropil-éter como el disolvente para reducir la solubilidad del homopolímero de ácido láctico objetivo a una parte en peso de diclorometano, que es usado como el medio líquido en la solución que contiene el producto hidrolizado en una proporción de 1 a 5 partes para una parte en peso del soluto.

15 Tras el contacto del disolvente capaz de precipitar el homopolímero de ácido láctico objetivo con la solución que contiene el producto hidrolizado, la temperatura de dicho disolvente es habitualmente -20 a 60°C, preferentemente 0 a 40°C, y la temperatura de dicha solución es habitualmente 0 a 40°C, preferentemente 10 a 30°C.

20 Como el procedimiento para poner en contacto el disolvente capaz de precipitar el homopolímero de ácido láctico objetivo con la solución que contiene el producto hidrolizado, está la adición de dicha solución a dicho disolvente de una vez, la adición gota a gota de dicha solución a dicho disolvente, la adición de dicho disolvente a dicha solución de una vez, la adición gota a gota de dicho disolvente a dicha solución, etc.

25 El homopolímero de ácido láctico de la invención así obtenido tiene un contenido favorable de grupos carboxilo terminales adecuado como una matriz para preparaciones de liberación sostenida y se usa como una matriz para preparaciones de liberación sostenida, una sustancia fisiológicamente activa que va a ser encapsulada en la misma es un péptido fisiológicamente activo o una sal del mismo que es un derivado de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) o una sal del mismo.

30 El péptido fisiológicamente activo puede estar en una forma libre o una forma de sal farmacológicamente aceptable. Ejemplos de la sal son, en el caso del péptido fisiológicamente activo que tiene un grupo básico como amino, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido bórico), sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético). En el caso del péptido fisiológicamente activo que tiene un grupo ácido como carboxilo, ejemplo de la sal son las sales con bases inorgánicas como metales alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio), sales con bases orgánicas como aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina) y aminoácidos básicos (por ejemplo, arginina). El péptido fisiológicamente activo puede formar también un complejo metálico como un complejo de cobre o un complejo de zinc.

35 Los derivados de LH-RH y sus sales son eficaces en el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales como cáncer de próstata, hiperplasia protática benigna, endometriosis, fibromas, pubertad precoz y cáncer de mamas o puede ser útil para la contracepción. Ejemplos específicos son leuprorrelina, buserrelina, goserrelina, triptorrelina, nafarrelina, histrelina, deslorrelina, meterrelina, gonadorrelina.

40 La preparación de liberación sostenida preparada mediante el uso del homopolímero de ácido láctico de la invención como matriz puede contener, además del péptido fisiológicamente activo, un tensioactivo como Tween 80 (fabricado por la empresa Atlas Powder) y HCO-60 (fabricado por Nikko Chemicals), un polisacárido como carboximetilcelulosa, alginato de sodio y hialuronato de sodio, un dispersante como sulfato de protamina y polietilenglicol 400, un conservante como metilparaben y propilparaben, un agente isotónico como cloruro de sodio, manitol, sorbitol y glucosa, un aceite o grasa como aceite de sésamo y aceite de maíz, un fosfolípido como lecitina, un excipiente como lactosa, almidón de maíz, manitol y celulosa, un agente de unión a dextrina como sacarosa, goma arábica, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, un disgregante como carboximetilcelulosa de calcio, un agente de retención de fármacos como gelatina, ácido hidroxinaftoico y ácido salicílico.

50 La preparación de liberación sostenida que comprende el homopolímero de ácido láctico de la invención como el polímero biodegradable puede ser reparada mediante un método convencional por sí mismo como un método de secado bajo el agua, un método de separación de fases, un método de secado por aspersión o cualquier otro método análogo.

55 La preparación de microcápsulas (denominadas a veces "microesferas") como un ejemplo de la preparación de liberación sostenida se explicará seguidamente. En cualquier etapa o fase en el método de preparación, cualquier agente de retención de fármacos (por ejemplo, gelatina, ácido hidroxinaftoico o salicílico) puede ser opcionalmente usado de una manera convencional por sí misma.

(I) Método de secado en agua

(i) Método O/W.

En este método, se prepara en primer lugar una solución del homopolímero de ácido láctico de la presente invención (denominado a veces en lo sucesivo "polímero biodegradable") en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico utilizable para la elaboración de una preparación de liberación sostenida según la invención se prefiere que tenga un punto de ebullición de 120°C o inferior.

5 Como el disolvente orgánico, se pueden usar, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono), éteres (por ejemplo, etil-éter, isopropil-éter), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol), acetonitrilo. Entre ellos, es favorable el uso de hidrocarburos halogenados, particularmente diclorometano. Estos disolventes pueden ser usados en una mezcla en una proporción apropiada, y en este caso, son preferidas mezclas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, particularmente una mezcla de diclorometano y etanol.

10 La concentración del polímero biodegradable de la invención en la solución se hace variar con el peso molecular del polímero biodegradable y el tipo de disolvente orgánico. Por ejemplo, cuando se usa diclorometano como el disolvente orgánico, la concentración puede ser habitualmente de aproximadamente 0,5 a 70% en peso, preferentemente de forma aproximada 1 a 60% en peso, más preferentemente de forma aproximada 2 a 50% en peso. En el caso de que se use una mezcla de diclorometano y etanol como el disolvente orgánico, puede ser empleado etanol generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 50% (v/v), preferentemente de forma aproximada 0,05 a 40% (v/v), más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 30% (v/v) basada en la cantidad total de ellos.

15 A la solución orgánica así preparada del polímero biodegradable, se añade un péptido fisiológicamente activo para disolver o dispersar. El péptido fisiológicamente activo es usado en una cantidad tal que la relación en peso del péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable no sea habitualmente más de aproximadamente 1/1, preferentemente no más de aproximadamente 1/2.

20 Seguidamente la solución orgánica que comprende el péptido fisiológicamente activo o su sal y el polímero biodegradable son añadidos a una fase acuosa para preparar una emulsión de O(fase aceitosa)/W(fase acuosa), seguido de la evaporación del disolvente en la fase aceitosa para proporcionar microcápsulas. El volumen de la fase acuosa es habitualmente de forma aproximada 1 a 10.000 veces, preferentemente 5 a 50.000 veces, más preferentemente de forma aproximada 10 a 2.000 veces la de la fase aceitosa.

25 Cuando se desee, puede ser incorporado un emulsionante en la fase acuosa. En general, el emulsionante puede ser cualquiera capaz de formar una emulsión O/W estable. Ejemplos específicos del emulsionante utilizable son tensioactivos aniónicos (por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, lauril-sulfato de sodio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán [Tween 80, Tween 60, fabricados por la empresa Atlas Powder], derivados de polioxietileno-aceite de ricino [HCO-60, HCO-50, fabricados por la empresa Nikko Chemicals]), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), carboximetil-celulosa, lecitina, gelatina, ácido hialurónico. Estos emulsionantes pueden ser usados solos o en combinación. Cuando son usados, la concentración del emulsionante se prefiere que sea aproximadamente 0,01 a 10% en peso, particularmente de forma aproximada 0,05 a 5% en peso.

30 Puede ser incorporado también un agente regulador de la presión osmótica en la fase acuosa. Como el agente regulador de la presión osmótica, puede ser usado cualquiera capaz de mostrar una presión osmótica en solución acuosa. Como el agente regulador de la presión osmótica, son ilustrativos los alcoholes polivalentes, alcoholes monovalentes, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y aminoácidos, y sus derivados.

35 Ejemplos de los alcoholes polivalentes son alcoholes trivalentes (por ejemplo, glicerol), alcoholes pentavalentes (por ejemplo, arabitol, xilitol, adonitol), alcoholes hexavalentes (por ejemplo, manitol, sorbitol, dulcitol). De estos, es preferido el uso de alcoholes hexavalentes, particularmente manitol. Ejemplos de los alcoholes monovalentes son metanol, etanol, isopropanol, entre los cuales es preferible etanol. Ejemplos de los monosacáridos son pentosas (por ejemplo, arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa), hexosas (por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa), entre los cuales es preferido el uso de hexosas. Como los oligosacáridos pueden ser usados, por ejemplo, trisacáridos (por ejemplo matotriosa o rafinosa), tetrasacáridos (por ejemplo estaquiosa) de los que son favorablemente usados los trisacáridos.

40 Los derivados de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos incluyen, por ejemplo, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico. Los aminoácidos son utilizables en la medida en que sean de configuración L, y los ejemplos específicos son glicina, leucina, arginina. de los que es preferida la L-arginina.

45 Dichos agentes reguladores de la presión osmótica pueden ser usados solos o en combinación. Cuando son usados, la concentración puede ser tal que dé lugar a que la presión osmótica de la fase acuosa sea aproximadamente 1/50 a 5 veces, preferentemente 1/25 a 3 veces la de solución salina fisiológica.

50 La separación del disolvente orgánico puede ser realizada mediante un procedimiento convencional por sí mismo o cualquier otro procedimiento similar al mismo. Por ejemplo, la evaporación del disolvente orgánico se lleva a cabo bajo presión atmosférica o presión gradualmente reducida, mientras se agita con un agitador de tipo propulsor o un agitador magnético o bajo el control del grado de vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio.

Las microcápsulas así preparadas son recogidas por centrifugación o filtración, son lavadas con agua destilada varias veces repetidamente para eliminar el péptido fisiológicamente activo, el emulsionante y cualquier otro material adherido a las superficies de las microcápsulas y vueltas a dispersar en agua destilada, seguido de liofilización.

5 Durante la elaboración, puede ser añadido un agente anti-cohesión a las microcápsulas para la prevención de la cohesión entre ellas. Ejemplos del agente anti-cohesión son polisacáridos solubles en agua (por ejemplo, manitol, lactosa, glucosa, almidones como almidón de maíz), aminoácidos (por ejemplo, glicina), proteínas (por ejemplo, fibrina o colágeno). Entre ellos, es preferido el manitol.

10 Después de la liofilización, la humedad y el disolvente orgánico en las microcápsulas pueden ser opcionalmente eliminados calentando bajo un estado que no provoque la fusión de las microemulsiones. El calentamiento se lleva a cabo preferentemente a una temperatura ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea de punto medio del polímero biodegradable, según se determina mediante el uso de un calorímetro de exploración diferencial bajo una velocidad de elevación de la temperatura de 10 a 20°C/min. Más preferentemente, el calentamiento se efectúa a una temperatura desde la temperatura de transición vítrea de punto medio del polímero biodegradable hasta aproximadamente 3°C superior a esta temperatura de transición vítrea de punto medio.

15 El tiempo de calentamiento se hace variar con la cantidad de las microcápsulas y normalmente es aproximadamente 12 a 168 horas, preferentemente de forma aproximada 24 a 120 horas, más preferentemente de forma aproximada 48 a 96 horas después de que las propias microcápsulas alcancen una temperatura predeterminada.

20 Cualquier restricción particular está presente en el procedimiento de calentamiento en la medida en que la recogida de las microcápsulas sean uniformemente calentadas. Por tanto, se lleva a cabo este calentamiento, por ejemplo, secando con calor en un baño con control termostático, un depósito de lecho fluidizado, un baño móvil o un calderín o secando con calor mediante microondas. Especialmente, es preferible el secado por calentamiento en un baño con control termostático.

(ii) Método W/O/W

25 En este método, se prepara en primer lugar una solución del polímero biodegradable de la invención en un disolvente orgánico.

30 Como el disolvente orgánico pueden ser usados, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono), éteres (por ejemplo, etil-éter, isopropil-éter), ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), alcoholes >(por ejemplo, etanol, metanol), acetonitrilo. Entre ellos es favorable en uso de hidrocarburos halogenados, particularmente diclorometano. Estos disolventes pueden ser usados en una mezcla en una proporción apropiada, y en este caso son preferidas mezclas de hidrocarburos halogenados y alcoholes, particularmente una mezcla de diclorometano y etanol.

35 La concentración del polímero biodegradable en la solución orgánica se hace variar con el peso molecular del polímero biodegradable y el tipo de disolvente orgánico. Por ejemplo, cuando se usa diclorometano como el disolvente orgánico, la concentración puede ser habitualmente de forma aproximada 0,5 a 70% en peso, preferentemente de forma aproximada 1 a 60% en peso, más preferentemente de forma aproximada 2 a 50% en peso.

40 A la solución orgánica así preparada del polímero biodegradable (fase aceitosa) se añade una solución de un péptido fisiológicamente activo o su sal (usando agua o una mezcla de agua y un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol) como disolvente. La mezcla resultante es emulsionada mediante un procedimiento convencional por sí mismo con un homogeneizador o medios ultrasónicos para formar una emulsión W/O.

45 Seguidamente la emulsión W/O así obtenida, que comprende el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable es añadida a una fase acuosa para formar un emulsión W (fase acuosa interna)/O (fase aceitosa)/W (fase acuosa externa), seguido de evaporación del disolvente en la fase aceitosa para preparar microcápsulas. El volumen de la fase acuosa externa es generalmente de forma aproximada 1 a 10.000 partes, preferentemente de forma aproximada 5 a 50.000 partes, más preferentemente de forma aproximada 10 a 2.000 partes por una parte de la fase aceitosa.

50 El emulsionante y el agente regulador de la presión osmótica que pueden ser añadidos opcionalmente a dicha fase acuosa externa y el procedimiento posterior para la preparación son iguales a los establecidos en el apartado (I)(i) que antecede.

(II) Método de separación de fases

55 En el caso de la elaboración de las microcápsulas por este método, es añadido gradualmente un agente de coacervación a la solución orgánica que comprende el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable como se estableció en el método de secado en agua según el apartado (I) que antecede, mientras se agitaba el precipitado y solidificaban las microcápsulas. El agente de coacervación es empleado en una cantidad habitualmente de aproximadamente 0,01 a 1.000 veces, preferentemente de forma aproximada 0,05 a 500 veces, lo más preferentemente de forma aproximada 0,1 a 200 veces del volumen de la fase aceitosa.

Como el agente de coacervación, no hay ninguna limitación particular en la medida en que sea un compuesto de peso molecular elevado, un aceite mineral, un aceite vegetal que sea miscible con un disolvente orgánico y no disuelva el polímero biodegradable de la invención en el mismo. Ejemplos específicos son aceite de silicona, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de semilla de linaza, aceite mineral, n-hexano, n-heptano. Estos pueden ser usados solos o en combinación.

Las microcápsulas así preparadas son recogidas, lavadas con heptano repetidamente para separar el agente de coacervación, etc. distintos del péptido fisiológicamente activo y del polímero biodegradable de esta invención, seguido de secado bajo presión reducida. Alternativamente, de la misma manera que se estableció en el método de secado en agua según el apartado (I) que antecede, las microcápsulas son lavadas y liofilizadas, si es necesario, seguido de secado con calor.

(III) Método de secado por aspersión

Para la elaboración de las microcápsulas por este método, la solución o dispersión orgánica que comprende el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable como se estableció en el método de secado con agua según el apartado (I) que antecede es pulverizada por medio de una boquilla en la cámara de secado de un secador por aspersión con el fin de evaporar el disolvente orgánico en las gotitas atomizadas en un período de tiempo muy corto para preparar las microcápsulas. Dicha boquilla puede ser de tipo de boquilla de dos flujos, tipo boquilla a presión, en forma de disco rotatorio. Cuando sea necesario, se pueden efectuar un lavado y liofilización, opcionalmente seguidos de secado por calor, de la misma manera que se estableció en el método de secado en agua según el apartado (I).

Como un ejemplo de la forma de preparación distinta a las microcápsulas, hay micropartículas, que pueden ser preparadas sometiendo la solución o dispersión orgánica que comprende el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable, como se estableció en el método de secado en agua según el apartado (I) que antecede, a una evaporación del disolvente orgánico y el agua en el mismo bajo el control del grado de vacío, por ejemplo, usando un evaporador rotatorio hasta sequedad, seguido de pulverización por medio de un triturador de chorro para proporcionar partículas finas, es decir, micropartículas. Cuando se desee, las micropartículas así obtenidas pueden ser adicionalmente sometidas a lavado y liofilización, opcionalmente seguidos de secado con calor de la misma manera que la establecida en el método de secado en agua según el apartado (I) que antecede.

Las microcápsulas o micropartículas anteriormente obtenidas pueden alcanzar una liberación favorable del péptido fisiológicamente activo correspondiente a la velocidad de descomposición del polímero biodegradable usado en las mismas.

La composición de liberación sostenida obtenida como anteriormente puede ser administrada como tal o después de ser formulada en forma de cualquier forma de preparación apropiada que la use como el material de partida, en que dicha forma de preparación incluye una inyección o implante para la vía intramuscular, subcutánea o intraórganos, un agente transmucosal a través de la cavidad nasal, el recto, útero, un agente oral como unan preparación sólida (por ejemplo, cápsulas como cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura, gránulos o polvos) y una preparación líquida (por ejemplo, un jarabe, emulsión o suspensión).

Por ejemplo, la composición de liberación sostenida puede ser preparada en forma de una inyección de liberación sostenida mezclando dicha composición con agua y un dispersante (por ejemplo, un tensioactivo como Tween 80 y HCO-60, un polisacárido como hialuronato de sodio, carboximetilcelulosa y alginato de sodio), un conservante (por ejemplo, metilparaben, propilparaben), un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa o prolina) para preparar una suspensión acuosa o dispersando dicha composición en un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de sésamo o aceite de maíz) para preparar una suspensión aceitosa. La suspensión acuosa o aceitosa es prácticamente inestable como una inyección de liberación sostenida.

El tamaño de partículas de la composición de liberación sostenida puede estar dentro de un intervalo capaz de pasar a través de una aguja por inyección, que es habitualmente de forma aproximada 0,1 a 300 μm , preferentemente de forma aproximada 0,5 a 150 μm , más preferentemente de forma aproximada 1 a 100 μm de tamaño medio de partículas. El tamaño medio de partículas puede ser determinado mediante un procedimiento convencional por sí mismo usando un aparato para medir la distribución del tamaño de partículas con análisis láser (SALD2000A: fabricado por la empresa Shimadzu Seisakusho).

Con el fin de producir una preparación esterilizada usando la composición de liberación sostenida obtenida con el polímero de ácido láctico de la presente invención como una matriz, las etapas o fases completas para la preparación pueden ser esterilizadas. Alternativamente, puede ser aplicada una esterilización con rayos γ o la incorporación de un agente antiséptico. En cualquier caso, no hay ninguna limitación particular para la esterilización.

La composición de liberación sostenida obtenida usando el homopolímero de ácido láctico de la presente invención como una matriz es de baja toxicidad y puede ser usada como un fármaco seguro para mamíferos (por ejemplo, seres humanos, vacas, cerdos, perros, gatos, ratones, ratas o conejos).

La composición de liberación sostenida puede ser usada en la prevención y tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales, especialmente cánceres dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo,

cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mamas, tumor de pituitaria), hiperplasia prostática benigna, endometriosis, fibromas, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de ovarios multiloculares, o como un agente para la contracepción (o, en el caso de utilizar el efecto de rebote tras la interrupción de la administración, para la prevención y el tratamiento de la infertilidad). La composición puede ser usada también como un agente para la prevención y el tratamiento de un tumor benigno o maligno que no sea dependiente de hormonas sexuales, sino sensible a LH-RH.

La cantidad de dosificación de la composición de liberación sostenida puede corresponder a la dosis eficaz del péptido fisiológicamente activo como el ingrediente activo en la misma, aunque se puede hacer variar con el tipo y el contenido del péptido fisiológicamente activo, la formulación, la duración para liberar el péptido fisiológicamente activo, el síntoma de la enfermedad, la especie de animal. Una cantidad de dosificación única del péptido fisiológicamente activo puede ser apropiadamente escogida desde un intervalo de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente de forma aproximada de 0,05 a 5 mg/kg de peso corporal para un adulto humano cuando la preparación de liberación sostenida es la que abarca 6 meses.

Una dosificación única de la composición de liberación sostenida puede ser apropiadamente seleccionada desde un intervalo de aproximadamente 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente un intervalo de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal para un adulto humano.

La frecuencia de la administración puede ser adecuadamente seleccionada desde una vez para varias semanas, una vez al mes, una vez para varios meses (por ejemplo, 3 meses, 4 meses, 6 meses), teniendo en cuenta el tipo y el contenido del péptido fisiológicamente activo como un ingrediente activo, la formulación, la duración para liberar el péptido fisiológicamente activo, el síntoma de la enfermedad, la especie del animal, etc.

Como se indicó anteriormente, el homopolímero de ácido láctico de la presente invención es usado como una matriz para preparaciones de liberación sostenida que contienen el péptido fisiológicamente activo y prevenir completamente la liberación inicial excesiva y retener una velocidad de liberación estable del péptido fisiológicamente activo durante un período de tiempo largo, por ejemplo, seis meses o más.

La presente invención se explicará a continuación en detalle por medio de ejemplos, pero estos ejemplos no debe interpretarse que limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

En las siguientes descripciones, el peso molecular medio ponderal y el contenido de polímero son respectivamente el que está en términos de poliestireno medido por cromatografía de permeación de gel (GPC) usando poliestireno monodisperso como material de referencia certificado y el calculado a partir del mismo. Todas las mediciones se hicieron por medio de un aparato de GPC de alto rendimiento (fabricado por Tosoh Corp.; HLC-8120GPC) usando SuperH4000X2 y SuperH2000 (ambas fabricadas por la empresa Tosoh Corp.) como la columna y tetrahidrofurano a un caudal de 0,6 ml/min como la fase móvil. La detección se efectuó con el índice de refracción diferencial.

Ejemplo de Producción 1: síntesis del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado

A xileno deshidratado (230 ml), se añadieron 1,0 mol/l de solución en hexano de dietil-zinc (4,1 ml), acetato de terc-butilo (1,35 g) y DL-láctido (230 g), y se llevó a cabo la polimerización de 120 a 130°C durante aproximadamente 2 horas. Después de completar la polimerización, se vertió diclorometano (120 ml) en la mezcla de reacción, seguido de la adición de ácido trifluoroacético (230 ml) al mismo para desproteger la reacción. Después de completar la reacción, se añadió diclorometano (300 ml) a la mezcla de reacción, que seguidamente se vertió en isopropil-éter (2800 ml) para precipitar polímeros de ácido láctico de peso molecular elevado. El precipitado como el producto objetivo se sometió a nueva precipitación repetidamente con diclorometano/isopropil-éter para proporcionar un polímero de ácido láctico con un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 40.000.

Referencia 1

El polímero obtenido en el Ejemplo de Producción 1 se disolvió en diclorometano (600 ml). La solución resultante se lavó con agua para hacerla neutra, y se le añadió una solución acuosa al 90% de ácido láctico (70 g), seguido de reacción a 40°C. Cuando el peso molecular medio ponderal del polímero disuelto en la mezcla de reacción alcanzó aproximadamente 20.000, el enfriamiento se hizo a temperatura ambiente y se le añadió diclorometano (600 ml) para terminar la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua para hacerla neutra, se concentró y se secó para proporcionar un polímero de ácido láctico. El contenido de grupos carboxilo terminales en el polímero de ácido láctico era de aproximadamente 80 μ moles con relación a 1 g del polímero, y el contenido con un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 era de 7,29% en peso.

Ejemplo 1

El polímero obtenido en el Ejemplo de Producción 1 fue disuelto en diclorometano (600 ml) y la solución resultante se lavó con agua para hacerla neutra y se le añadió solución acuosa al 90% de ácido láctico (70 g) seguido de reacción a 40°C. Cuando el peso molecular medio ponderal del polímero disuelto en la mezcla de reacción alcanzó aproximadamente 20.000, se hizo el enfriamiento a temperatura ambiente y se añadió diclorometano (600 ml) para terminar la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua para hacerla neutra y se añadió gota a gota a

5 isopropil-éter (2800 ml) para precipitar el polímero de ácido láctico objetivo. El precipitado se recogió por decantación y se disolvió en diclorometano (600 ml). La solución resultante se concentró y se secó para proporcionar un polímero de ácido láctico (160 g). El contenido de grupos carboxi terminales en el polímero de ácido láctico era de aproximadamente 70 μmol con relación a 1 g del polímero. El peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado usado, el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico después de la hidrólisis y el peso molecular medio ponderal de las fracciones de pesos moleculares del polímero de ácido láctico objetivo obtenido se muestran en la Tabla 1.

Ejemplos 2 a 6

10 De la misma manera que en el Ejemplo 1, se preparó el polímero de ácido láctico de la invención. el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico de peso molecular elevado usado, el peso molecular medio ponderal del polímero de ácido láctico después de la hidrólisis y el peso molecular medio ponderal y las fracciones de peso molecular del polímero de ácido láctico objetivo obtenido se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
PM de polímero de ácido láctico de peso molecular elevado usado		40500	43600	40400	43300	38600	55000
PM de polímero de ácido láctico después de la hidrólisis		22200	22000	22700	22200	18600	27200
PM de polímero de ácido láctico obtenido		22900	22000	21900	22300	19400	28200
Fracción de pesos moleculares (%)	1-1000	0,03	0,07	0,00	0,01	0,08	0,04
	1-3000	0,95	1,12	0,87	0,90	1,45	0,62
	1-5000	3,85	4,17	3,89	3,92	4,89	2,50

15 A partir de la Tabla 1, se comprende que los polímeros de ácido láctico obtenidos comprenden no más de aproximadamente 5% en peso del polímero que tiene un peso molecular medio ponderal de no más de aproximadamente 5000, no más de aproximadamente 1,5% en peso de polímero que tiene un peso molecular medio ponderal de no más de 3.000 y no más de aproximadamente 0,1% en peso de polímero que tiene un peso molecular medio ponderal de no más de 1.000.

20 Utilización industrial

25 El homopolímero de ácido láctico empelado en esta invención y que comprende no más de aproximadamente 5% en peso del polímero que tiene un peso molecular medio ponderal de no más de 5.000 es útil como una matriz para preparaciones de fármacos principalmente de liberación sostenida. La preparación de microcápsulas de liberación sostenida que encapsulan en las mismas un péptido fisiológicamente activo producido mediante el uso de un homopolímero de ácido láctico puede evitar completamente la liberación inicial excesiva del péptido fisiológicamente activo desde las microcápsulas y mantener eficazmente una velocidad de liberación estable durante un período de tiempo largo.

REIVINDICACIONES

- 5 1.Una preparación farmacéutica, que es una preparación de liberación sostenida, que comprende un homopolímero de ácido láctico que tiene un peso molecular medio ponderal de 15.000 a 50.000, siendo no más de 5% en peso el contenido de materiales polímeros que tienen un peso molecular medio ponderal de no más de aproximadamente 5.000, un péptido fisiológicamente activo o una sal del mismo que es un derivado de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) o una sal del mismo.
- 2.La preparación farmacéutica según la reivindicación 1, que es una microcápsula.
- 3.La preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho péptido fisiológicamente activo o sal del mismo es leuprorrelina o una sal del mismo.
- 10 4.Una preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento o prevención de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, fibromas, pubertad precoz o cáncer de mama.