

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 374**

51 Int. Cl.:

C08G 63/664 (2006.01)

C08G 63/90 (2006.01)

C08G 63/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 38/08 (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2008** **E 15185218 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019** **EP 3202814**

54 Título: **Poli(lactida/glicolida) de descarga lenta y métodos para producir polímeros**

30 Prioridad:

15.02.2007 US 901435 P

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

22.04.2020

73 Titular/es:

TOLMAR THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
701 Centre Avenue
Fort Collins, CO 80526, US

72 Inventor/es:

DADEY, ERIC;
MIDDLETON, JOHN y
NORTON, RICHARD L.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 755 374 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

Poli(lactida/glicolida) de descarga lenta y métodos para producir polímeros

Campo de la invención

5 El campo de la invención es copolímeros de lactida/glicolida mejorados para la liberación controlada *in vivo* de sustancias bioactivas, en donde se reduce la descarga rápida inicial.

Fundamento

10 Se conocen composiciones adaptadas para el uso en sistemas de reparto de liberación controlada, tal como implantes biodegradables y bioerosionables. Véase, por ejemplo, el documento US2003153724 y las patentes de EE.UU. núms. 7.019.106; 6.565.874; 6.528.080; RE37.950; 6.461.631; 6.395.293; 6.355.657; 6.261.583; 6.143.314; 5.990.194; 5.945.115; 5.792.469; 5.780.044; 5.759.563; 5.744.153; 5.739.176; 5.736.152; 5.733.950; 5.702.716; 5.681.873; 5.599.552; 5.487.897; 5.340.849; 5.324.519; 5.278.202 y 5.278.201. Dichos sistemas de liberación controlada son en general ventajosos cuando se proporcionan para la liberación controlada y sostenida de medicamentos, a menudo directamente en o cerca del sitio deseado de acción, durante el periodo de días, semanas o incluso meses. Los sistemas de liberación controlada incluyen matrices poliméricas que se conocen por romperse en el cuerpo mediante sustancias endógenas diversas tales como enzimas y agua, tales como poliésteres que incluyen poli-lactida, poli-glicolida y copolímeros de los mismos ("copolímeros PLG") preparados a partir de glicolida (1,4-dioxan-2,5-diona, lactona dimérica cíclica de ácido glicólico) y lactida (3,6-dimetil-1,4-dioxan-2,5-diona, lactona dimérica cíclica de ácido láctico). Estos materiales copoliméricos están favorecidas particularmente para esta solicitud debido a su fácil ruptura *in vivo* por medio de agua o enzimas en el cuerpo a materiales no tóxicos, y sus propiedades favorables en el control temporal de la liberación de agentes biológicamente activos ("agentes bioactivos") que pueden estar contenidos en una masa del polímero.

15 La liberación de muchos agentes bioactivos tales como péptidos, proteínas y fármacos de molécula pequeña desde sistemas de liberación controlada puede darse a una velocidad mayor que la óptima durante las primeras 24 horas después de la implantación bajo ciertas condiciones. Esto se conoce en la técnica como la "descarga rápida" o la "descarga rápida inicial", y es potencialmente indeseable, ya que puede darse sobredosis.

20 La solicitud de patente de EE.UU. núm. 4.728.721 trata la presencia de monómeros no reaccionados solubles en agua y oligómeros de bajo peso molecular solubles en agua en los copolímeros que se usan para formar microcápsulas en las que se incorporan los agentes bioactivos. Según los inventores de esta memoria, la presencia de estas impurezas tiende a aumentar la descarga rápida inicial, aunque el mecanismo por el que se da esta descarga está inexplicado. La patente proporciona métodos para la eliminación de algunas de estas impurezas mediante el lavado de la forma sólida del polímero con agua, o disolviendo el polímero en un disolvente orgánico soluble en agua y añadiendo la disolución a agua. La patente afirma que la relación entre el agua y el polímero a purificar no es crítica, pero que el agua debería usarse en mucho exceso. La eliminación se efectúa exclusivamente de materiales solubles en agua tales como ácido láctico, ácido glicólico y oligómeros de muy bajo peso molecular por este método.

25 La patente de EE.UU. núm. 5.585.460 trata el procesado de polímeros usados para la preparación de microcápsulas, en donde los polímeros producidos sin el uso de un catalizador se disuelven en un disolvente orgánico soluble en agua y se precipitan en agua, para proporcionar polímeros que se afirma que tienen componentes con pesos moleculares por debajo de 1.000 (1 kD) de menos de aproximadamente 3%. En la patente '460, los inventores de esta memoria afirman que el procedimiento reivindicado en la patente 4.728.721, tratada anteriormente, produce un polímero que, mientras reduce la cantidad de liberación inicial, también reduce la velocidad de liberación en etapas posteriores, mientras que el método de la patente '460 permite la supresión de la descarga inicial mientras proporciona una velocidad aumentada de liberación en un punto posterior en el tiempo.

30 La Patente de EE.UU. núm. 4.810.775 describe un procedimiento para purificar polímeros parcialmente cristalinos o amorfos en donde se aplican fuerzas de alta cizalla en el momento del contacto del polímero con un agente de precipitación tal como agua de manera que se obtienen partículas insignificantes del polímero. Esta patente describe que dicho tratamiento da por resultado la eliminación de monómeros residuales y catalizadores a partir del polímero.

35 La patente de EE.UU. núm. 7.019.106 trata un procedimiento para producir un polímero de ácido láctico de 15.000 a 50.000 en peso molecular promedio en peso, teniendo el contenido de materiales poliméricos no más de aproximadamente 5.000 en peso molecular promedio en peso, siendo no más de aproximadamente el 5% en peso. El procedimiento se caracteriza por hidrólisis de un polímero de ácido láctico de alto peso molecular y la precipitación del producto hidrolizado, que se afirma que proporciona una descarga rápida reducida. Las propiedades de liberación sostenida deseables se atribuyen en parte a un contenido ácido relativamente alto por gramo de copolímero.

55 Sin embargo, a pesar de estos intentos de reducir la descarga rápida en composiciones de liberación controlada, permanece una necesidad de composiciones en donde la descarga rápida inicial se reduzca o minimice. Esta

necesidad es especialmente fuerte en el campo de composiciones fluidas y masas inyectables de composiciones de liberación controlada, en oposición a las microcápsulas, en donde masas físicamente mayores del polímero que se encuentran en microcápsulas se implantan en tejido corporal para proporcionar liberación controlada sostenible durante periodos más largos de tiempo.

5 Compendio de la invención

Los copolímeros de la presente invención cuando se usan en, por ejemplo, los sistemas de liberación controlada conocidos como sistemas de liberación líquida, conocidos de otra manera como sistemas de liberación fluida, como los sistemas Atrigel® que se describen en las Patentes de EE.UU. números 6.565.874, 6.528.080, 6.461.631, 6.395.293, y referencias encontradas en estas memorias, proporcionan esencialmente velocidades de liberación mejoradas para un agente bioactivo, tanto una descarga inicial reducida como una velocidad de liberación sostenida a largo plazo deseable.

Inesperadamente, se ha descubierto que el uso de estos materiales copoliméricos en el sistema de reparto fluido reduce de forma efectiva la descarga rápida inicial en la liberación de agentes bioactivos a partir de la formulación de liberación controlada después de su implantación en tejido vivo, sin pérdida de velocidades de liberación sostenidas a largo plazo deseables de agentes bioactivos, particularmente para aquellos sistemas adaptados para liberar un agente bioactivo durante un periodo relativamente prolongado, tal como 30 días a 6 meses.

La presente invención proporciona un material copolimérico de descarga lenta PLG biocompatible, biodegradable, denominado un copolímero PLGp o PLG(p), adaptado para el uso en una formulación de liberación controlada, caracterizándose el material copolimérico de descarga lenta por un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10 kilodaltons a aproximadamente 50 kilodaltons y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4-2,0 y caracterizándose además por tener separada del mismo una fracción de copolímero caracterizada por un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4 a 2,5 (en adelante la "fracción de copolímero eliminada"). El material copolimérico de descarga lenta PLG inventivo se prepara a partir de un material copolimérico PLG de partida sin una etapa de hidrólisis de un material copolimérico PLG de mayor peso molecular, disolviendo el material copolimérico de partida, que no es un producto de hidrólisis de un material copolimérico PLG de mayor peso molecular, en un disolvente, precipitando después el material copolimérico de descarga lenta inventivo con un no disolvente. Este procedimiento, como se aplica a un material de partida que nunca se ha sometido a hidrólisis, separa una cantidad de la fracción de copolímero eliminada efectiva para conferir propiedades de liberación controlada deseables que incluyen descarga lenta inicial sobre el copolímero de la invención.

El material copolimérico PLG de partida puede prepararse mediante cualquier medio adecuado, que incluye polimerización con apertura de anillo de ésteres diméricos cíclicos lactida y glicolida y condensación de ácidos láctico y glicólico. Preferiblemente, la polimerización con apertura de anillo de lactida y glicolida se usa para preparar el copolímero de partida a partir del que se prepara el copolímero PLG de descarga lenta de la invención. La reacción de polimerización con apertura de anillo, que puede ser una reacción catalizada, por ejemplo usando una sal de estaño tal como octanoato estannoso como un catalizador, incorpora dos unidades de lactato o dos unidades de glicolato al mismo tiempo mientras la polimerización progresa.

Se sabe bien que un peso molecular promedio en peso de un material polimérico o fracción de un material polimérico describe una propiedad promedio derivada de los pesos moleculares individuales de todas las moléculas poliméricas individuales que constituyen el material o fracción. Para cualquier peso molecular promedio en peso dado que un material polimérico o fracción pueda tener hay muchas distribuciones posibles de pesos moleculares individuales de las moléculas que constituyen el material o fracción. Así, en la presente invención, la fracción de copolímero eliminada que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4 kDa a 10 kDa puede incluir moléculas de copolímero con pesos moleculares individuales que oscilan de unos pocos cientos (oligómeros) hasta bien en exceso de 10 kDa. Hay muchas combinaciones diferentes de pesos moleculares individuales que pueden proporcionar cualquier valor dado del peso molecular promedio en peso de una muestra de polímero. La amplitud de la distribución de los pesos moleculares individuales de las moléculas de copolímero que constituyen la fracción de copolímero eliminada de la invención se expresa al menos parcialmente por el índice de polidispersión, que puede oscilar de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2,5. Cualquiera que sea la distribución de pesos moleculares individuales en la fracción de copolímero eliminada, la masa de la fracción de copolímero eliminada asciende a aproximadamente 2-20% de la suma de las masas de la fracción de copolímero eliminada y el material copolimérico de descarga lenta PLG obtenido así, más preferiblemente aproximadamente 3-15% de la suma de las masas, y aún más preferiblemente aproximadamente 5-10% de la suma de las masas. Típicamente, cuanto mayor sea el peso molecular promedio en peso de la fracción de copolímero eliminada en el intervalo definido de aproximadamente 4 kDa a 10 kDa, mayor será el peso molecular promedio en peso del material copolimérico de descarga lenta PLG inventivo en el intervalo de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 50 kDa.

La presente invención proporciona un material copolimérico de descarga lenta PLG compuesto de un conjunto de cadenas moleculares copoliméricas PLG individuales. Una proporción predominante de estas cadenas moleculares incluyen predominantemente residuos de lactida/lactato adyacentes a al menos un extremo de cada cadena molecular copolimérica e incluyen predominantemente residuos glicolida/glicolato en dominios internos de cada

cadena molecular copolimérica. Se cree que esta distribución de unidades lactida/lactato frente a unidades glicolida/glicolato en los copolímeros inventivos puede ser responsable de sus propiedades de descarga lenta inesperada y liberación sostenida deseable.

5 La presente invención proporciona además un método de preparación de un material copolimérico de descarga lenta PLG, en donde un material copolimérico eliminado se separa de un material copolimérico PLG de partida mediante una etapa de disolución del material copolimérico de partida en un disolvente y precipitación del material copolimérico de descarga lenta mediante mezcla de un no disolvente, sin ninguna etapa de hidrólisis de un copolímero PLG de mayor peso molecular que se usa en el procedimiento. El método de la presente invención
10 necesita la anulación de una etapa de hidrólisis de un material copolimérico de mayor peso molecular para proporcionar un material copolimérico de descarga lenta de la invención. El material copolimérico de descarga lenta inventivo muestra sorprendentemente propiedades de descarga lenta inicial además de un efecto de liberación sostenida sorprendentemente alto. Se cree que esta propiedad de descarga lenta inesperadamente favorable surge de las diferentes distribuciones de las unidades de lactato/lactida más lipófilas adyacentes a al menos un extremo de las cadenas poliméricas en el actual polímero inventivo frente a un polímero preparado con una etapa de hidrólisis.
15 Los copolímeros preparados mediante un método que incluye una etapa de hidrólisis pueden tener una mayor predominancia de cadenas poliméricas que tienen las unidades de glicolato o glicolida menos lipófilas adyacentes a ambos extremos de la cadena molecular debido a la hidrólisis de enlaces éster en dominios internos ricos en glicolato/glicolida.

20 En un material copolimérico PLG de descarga lenta preparado a partir de un copolímero PLG de partida que se hizo sin usar un iniciador central, es decir, un copolímero PLG que tiene un grupo carboxilo en un extremo de cada cadena y un grupo hidroxilo en el otro extremo, el contenido de ácido por gramo es menor en un polímero inventivo que en un copolímero PLG preparado mediante un método que incluye una etapa de hidrólisis de un polímero de mayor peso molecular, aunque la propiedad de descarga lenta del polímero inventivo es sorprendentemente al menos tan buena como o mejor que la del polímero preparado con una etapa de hidrólisis.

25 El contenido de ácido relativamente bajo de los copolímeros de descarga lenta de la invención puede ser ventajoso porque el material copolimérico inventivo experimenta menos auto-hidrólisis catalizada por ácido a lo largo del tiempo. Si el material copolimérico PLG de partida comprende un PLGH, o copolímero terminado en ácido, el procedimiento inventivo disminuye el contenido de ácido por unidad de masa mediante la eliminación de oligómeros. La implicación de una menor velocidad de auto-hidrólisis del polímero es que, por ejemplo, cuando se implanta en el
30 tejido de un paciente, esta disminución de la auto-hidrólisis del copolímero inventivo permite un perfil de liberación monotónico suave, de larga duración, del agente bioactivo contenido en una formulación de liberación controlada, poseyendo el copolímero también una descarga lenta inicial.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 muestra los resultados de un estudio del porcentaje de liberación de octreotida a partir de copolímeros inventivos frente a copolímeros de control como una función del tiempo.

La Figura 2 muestra el grado de liberación de octreotida a partir de una formulación de liberación controlada como una función del tipo de polímero.

Descripción detallada de la invención

Definiciones de la invención

40 En la presente solicitud, los términos “descarga rápida” o “descarga rápida inicial” se usan para referirse a las descargas rápidas en que una velocidad de difusión mayor que la óptima de un agente bioactivo fuera de una formulación de liberación controlada se da durante la solidificación de un sistema de reparto líquido y/o durante el periodo inicial después de la implantación de un implante sólido preformado tal como un implante monolítico o microparticulado. Se cree que los copolímeros según la presente invención son particularmente adecuados para
45 controlar esta descarga rápida inicial.

Un “sistema de reparto líquido” o un “sistema de reparto fluido” es una combinación de polímero, agente bioactivo y disolvente orgánico, tal como en el sistema Atrigel®. Con la inyección del material fluido en el tejido, el disolvente se dispersa en el tejido y el fluido corporal difunde en el bolo inyectado, provocando así la coagulación del polímero en una masa sólida o semi-sólida. A menudo, la dispersión del disolvente fuera de la masa llevará al agente bioactivo
50 con él en los tejidos circundantes, produciendo así una descarga rápida. Los disolventes que pueden usarse con los polímeros inventivos para un sistema de reparto líquido o fluido incluyen N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 o metoxipolietilenglicol 350.

Un implante sólido, del tipo monolítico o del tipo microparticulado, también presenta una descarga rápida debido a la presencia de agente bioactivo en y cerca de la superficie del implante, y debido a la presencia de agente bioactivo
55 fácilmente filtrado en los micro-canales y mesoporos que se forman en el implante como resultado de su interacción inicial con el fluido corporal.

El término “descarga lenta” como se usa en esta memoria, tal como un “material copolimérico de descarga lenta”, se refiere a un fenómeno en donde esta descarga rápida se minimiza o se reduce respecto a la observada a partir de una composición copolimérica de técnica comparable, mientras se mantiene un perfil deseable de liberación a largo plazo.

5 Los términos “polímero” o “copolímero” como se usan en esta memoria se refieren a poliésteres esencialmente lineales, también denominados en esta memoria como “copolímeros PLG”, formados predominantemente de hidroxilácidos monoméricos de lactato y glicolato, o hidroxilácidos diméricos de lactida y glicolida, e incluyen composiciones denominadas en la técnica como poli(lactato-glicolato), poli(lactato(co)glicolato), poli(lactida-glicolida), poli(lactida(co)glicolida), PLG, PLGH y similares, con el conocimiento de que pueden incluirse restos
10 adicionales, tal como grupos centrales/iniciadores (por ejemplo dioles, hidroxilácidos y similares), grupos de protección (por ejemplo, ésteres de grupos carboxilo terminales y similares), y otros grupos colgantes o grupos de extensión de cadena unidos de forma covalente a o en un esqueleto de poliéster, que incluyen grupos que reticular las cadenas moleculares de poliéster esencialmente lineales, sin apartarse del significado asignado en esta memoria. Los copolímeros PLG, como se usa el término en esta memoria, incluyen cadenas moleculares con grupos
15 hidroxilo terminales, grupos carboxilo terminales (es decir, terminadas en ácido, a veces denominadas PLGH) y grupos éster terminales (es decir, protegidas).

Como se usa en esta memoria, el término “material polimérico” o “material copolimérico” se refiere a la configuración físico o la masa combinada de una pluralidad de moléculas de polímero o copolímero individuales (cadenas moleculares) en una muestra dada, respectivamente, cada una de cuyas moléculas (cadenas moleculares) tiene su propio peso molecular definido en el sentido químico normal de la palabra. Un “material polimérico” o “material copolimérico” como se usa en esta memoria normalmente está compuesto de un conjunto de moléculas de polímero o copolímero individuales que tiene diversos pesos moleculares individuales diferentes. Así, cuando se hace referencia al peso molecular de dicho material polimérico o un material copolimérico, es un peso molecular promedio. Sin caracterización adicional, dicho peso molecular promedio es un peso molecular promedio en peso
20 como se usa en esta memoria. La descripción total, peso molecular promedio en peso, puede usarse de forma sinónima. Si el peso molecular promedio al que se hace referencia es el peso molecular promedio en número, se afirmará de forma explícita en esta memoria. Cuando se hace referencia a los pesos moleculares individuales de las moléculas individuales componentes (cadenas moleculares), el término “peso molecular individual” se usa en esta memoria. Los pesos moleculares promedio en peso se determinan mediante el uso de cromatografía de permeación en gel (GPC) con referencia a estándares de poliestireno, como se sabe bien en la técnica.
30

El término “índice de polidispersión” como se usa en esta memoria se define como el peso molecular promedio en peso de una muestra de un material polimérico dividido por el peso molecular promedio en número de la muestra del material polimérico. Las definiciones de los términos “peso molecular promedio en peso” y “peso molecular promedio en número” se conocen bien por los expertos en la técnica. El índice de polidispersión es bien conocido para
35 caracterizar la distribución de pesos moleculares en un polímero. Cuanto mayor sea el valor del índice de polidispersión, más ancha será la amplitud de pesos moleculares individuales de las cadenas moleculares poliméricas que constituyen el material polimérico. Cuanto menor sea el valor del índice de polidispersión, más agrupados uniforme y ajustadamente estarán los pesos moleculares individuales de las moléculas poliméricas individuales que constituyen el material polimérico en cuestión. En el improbable caso de que todas las moléculas poliméricas en el material polimérico fueran idénticas, el peso molecular promedio en peso y el peso molecular promedio en número serían idénticos, y así el índice de polidispersión (“PDI”) sería la unidad.
40

Los términos “lactato” y “glicolato” como se usan en esta memoria, dependiendo del contexto, se refieren tanto a los hidroxilácidos, ácido láctico como ácido glicólico respectivamente, como a sus sales (lactatos y glicolatos) que se usan como reactivos en la preparación de copolímeros inventivos, o se refieren a los restos como residuos
45 incorporados por medio de enlaces éster en las cadenas moleculares de poliéster inventivas. Cuando se forma un copolímero por polimerización de ácido láctico (lactato) y ácido glicólico (glicolato), cada cadena molecular consiste en unidades monoméricas de lactato y glicolato individuales incorporadas en la cadena molecular copolimérica. Los términos “lactida” y “glicolida” como se usan en esta memoria, dependiendo del contexto, se refieren a cualquiera de los ésteres diméricos cíclicos de lactato y glicolato respectivamente cuando se refieren a los reactivos usados en la preparación de copolímeros inventivos, o se refieren a los segmentos como dímeros de anillos abiertos incorporados en las cadenas moleculares poliméricas formadas. Así, una declaración sobre la polimerización de lactida y glicolida se refiere a una reacción de polimerización de los ésteres diméricos cíclicos, mientras que una declaración sobre un residuo lactida o glicolida en una cadena molecular copolimérica se refiere a esa agrupación de átomos, de anillo abierto, e incorporada en la cadena copolimérica. Cuando se forma un copolímero por polimerización de lactida y glicolida, cada residuo de lactida o glicolida incorporado se cree que consiste en un par de unidades monoméricas de lactato o glicolato, respectivamente. Se entiende que cuando se hace referencia a un residuo lactida y glicolida en una cadena molecular copolimérica, los términos significan unidades dobles (diméricas) de dos residuos lactato (L-L) o dos residuos glicolato (G-G), en la cadena molecular, respectivamente, tal como se cree que resulta de la polimerización de lactida y glicolida. Cuando se hace referencia a un residuo lactato (L) o un residuo glicolato (G) en una cadena molecular copolimérica, los términos significan residuos lactato (L) o glicolato (G) individuales en la
60 cadena molecular, respectivamente, que pueden estar en un residuo lactida (L-L) o un residuo glicolida (G-G) si el lactato o glicolato dado es adyacente a otro residuo de lactato o glicolato, respectivamente, a pesar del método

usado para preparar la cadena molecular copolimérica. Como en la mayoría de sistemas poliméricos, esta disposición de residuos no es todo o nada. En vez de esto, la disposición es una predominancia. Así, para los copolímeros lactida y glicolida, una predominancia de residuos L-L y G-G estará presente con algunos residuos L y G (individuales) también presentes. La razón química que subyace en esta caracterización es el procedimiento de polimerización. Durante la polimerización, las cadenas poliméricas en crecimiento se rompen y se forman de nuevo. Esta escisión puede romper los residuos del dímero y recombinar residuos individuales. Para los copolímeros de lactato y glicolato, estará presente una predominancia de residuos L y G (individuales). Esta clase de polímero tendrá unas relativamente pocas secuencias que incluyan repeticiones de residuos diméricos por los factores de entropía.

Se entiende que cuando los términos “ácido láctico”, “lactato” o “lactida” se usan en esta memoria, cualquiera y todas las formas quirales de los compuestos se incluyen en los términos. Así, “ácido láctico” incluye ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido DL-láctico, o cualquier combinación de los mismos; “lactida” incluye DD-lactida, DL-lactida, LD-lactida, LL-lactida o cualquier combinación de los mismos.

Una cadena molecular esencialmente lineal como se forma mediante un procedimiento de polimerización, tal como una molécula copolimérica que está en un material copolimérico de la invención, tiene dos extremos, cada extremo con un “dominio terminal” cercano, y un “dominio interno” entre los dominios terminales. Los términos no son exactos, aunque describen preferentemente regiones generales de una cadena molecular copolimérica, siendo cada dominio terminal aproximadamente el 10-20% de la longitud total de la cadena que termina en cada uno de los dos extremos de cadena, y siendo el dominio interno aproximadamente el 60-80% restante de la cadena al está entre los dominios terminales.

Un “disolvente” es un líquido, normalmente orgánico, que sirve para disolver un material copolimérico para proporcionar una disolución homogénea del material copolimérico. El término “no disolvente” se refiere a un disolvente de precipitación, que es normalmente un líquido orgánico, que no es un disolvente para el copolímero. Es en este contexto que el término “no disolvente” se usa en esta memoria. Dos líquidos, tales como un disolvente y un no disolvente, son “miscibles” cuando se combinan entre ellos en todas las proporciones sin separación de fase. Los disolventes pueden ser “solubles” en cada uno de los demás aunque no “miscibles” cuando pueden combinarse sin separación de fase en algunas, aunque no en todas, las proporciones relativas.

La preparación de un material copolimérico de descarga lenta inventivo se lleva a cabo “sin una etapa de hidrólisis de un material copolimérico PLG de mayor peso molecular”. Mediante esto se entiende que, después de la copolimerización inicial de los monómeros de lactato y glicolato, o lactida y glicolida, para preparar un material de partida para la preparación del material copolimérico de descarga lenta inventivo, no se aplican condiciones, tal como tratamiento con ácido o álcali, que podría hidrolizar enlaces éster entre las unidades monoméricas adyacentes en el polímero. Por lo tanto, un “material copolimérico PLG de mayor peso molecular” como se usa el término en esta memoria se refiere a un material copolimérico PLG de un peso molecular promedio en peso que es mayor que el peso molecular promedio en peso poseído por una combinación del material copolimérico de descarga lenta PLG de la invención más la fracción de copolímero eliminada, tal como existe en el material copolimérico PLG de partida antes de la etapa de separación de la fracción de copolímero eliminada del material copolimérico de descarga lenta PLG. Esta clase de hidrólisis no se refiere a hidrólisis completa de un copolímero PLG de vuelta a sus monómeros constitutivos (lactato y glicolato), sino más bien a una etapa de hidrólisis parcial por la que se escinden cadenas moleculares más largas para proporcionar cadenas moleculares más cortas, como es el caso con ciertos polímeros de la técnica adaptados para el uso en formulaciones de liberación controlada. Por lo tanto, después de la reacción de polimerización, del tipo que sea, que proporciona el material copolimérico PLG de partida, no se interpone ninguna etapa de hidrólisis antes de la separación de la fracción de copolímero eliminada del material copolimérico de descarga lenta PLG en el método de la invención, y el producto de la invención no se ha sometido por lo tanto a una etapa de hidrólisis. Como se trata a continuación, esta ausencia de hidrólisis tiene implicaciones para las distribuciones de unidades de lactida/lactato frente a unidades de glicolida/glicolato en los dominios terminales de y en los dominios internos de las cadenas moleculares que constituyen el material copolimérico de descarga lenta PLG inventivo. Como se trata anteriormente, las cadenas copoliméricas PLG están enriquecidas en residuos G cerca del sitio de iniciación de la reacción de polimerización, y enriquecidas en residuos L en las regiones incorporadas más tarde en la reacción de polimerización. Esto implica que en los materiales copoliméricos PLG sintetizados usando, por ejemplo, un centro diol a partir del que se da la polimerización en ambas direcciones, los dominios internos de la molécula polimérica cerca del centro serán ricos en G y ambos extremos serán ricos en L. En contraste, un material copolimérico PLG del tipo PLGH, que se polimeriza a partir de iniciador de ácido láctico, en donde la polimerización tiene lugar solo en el extremo hidroxilo del ácido láctico, será rico en G al final de la cadena molecular adyacente al ácido láctico de iniciación y rico en L en el extremo distal de la cadena que se forma más tarde en la reacción de polimerización.

El término “contenido de ácido por unidad de masa” cuando se usa en esta memoria se refiere al contenido de ácidos carboxílicos, que son valorables usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, dividido por una masa unitaria tal como 1 gramo. Los copolímeros PLG, que son cadenas de hidroxiácidos unidos por enlaces éster, tienen típicamente un único grupo ácido carboxílico valorable en un extremo de la cadena molecular. Así, una muestra de un copolímero constituido por cadenas moleculares cortas tiene un mayor contenido en ácido por masa

unitaria respecto a una muestra de un copolímero constituido, en promedio, de cadenas moleculares más largas (mayor peso molecular). La muestra constituida por cadenas de menor peso molecular, más cortas, tiene relativamente más cadenas poliméricas individuales y así relativamente más grupos de ácido carboxílico por gramo.

5 El material copolimérico inventivo se conoce también como un copolímero "PLGp" o un copolímero "PLG(p)", refiriéndose el subíndice "p" a "purificado".

Descripción detallada de la invención

10 Los materiales copoliméricos de descarga lenta de la presente invención son particularmente útiles en la reducción de la descarga rápida inicial en formulaciones de liberación controlada tales como las del tipo Atrigel®. El material copolimérico inventivo ("material copolimérico de descarga lenta") se caracteriza por ser un derivado de una muestra de un copolímero de partida PLG ("material copolimérico de partida"). El material copolimérico de descarga lenta se prepara sin el uso de una etapa de hidrólisis de un copolímero PLG de alto peso molecular. El material copolimérico de descarga lenta inventivo se caracteriza por un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10 kilodaltons (kDa) a aproximadamente 50 kDa y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4-2,0. El material copolimérico de descarga lenta se obtiene a partir de un material copolimérico PLG de partida que se prepara mediante cualquier método de polimerización adecuado aunque sin incluir una etapa de hidrólisis en su preparación, del que se ha eliminado una fracción de copolímero ("fracción de copolímero eliminada") que se caracteriza por un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4 a 2,5.

20 El material copolimérico inventivo a partir del que se ha separado la fracción de copolímero eliminada se prepara mediante purificación de un material copolimérico de partida PLG. El material copolimérico de partida PLG no es un producto de reacción resultante de la hidrólisis de un polímero de alto peso molecular, sino que por otro lado puede hacerse según cualquiera de los métodos estándar bien conocidos en la técnica, tal como polimerización por condensación de una mezcla de lactato y glicolato, o polimerización por apertura de anillos de una mezcla de lactida y glicolida. Preferiblemente, la polimerización con apertura de anillos de lactida y glicolida se usa para preparar el copolímero de partida a partir del que se prepara el copolímero PLG de descarga lenta de la invención. La reacción de polimerización con apertura de anillos, que puede ser una reacción catalizada, por ejemplo usando una sal de estaño tal como octanoato estannoso como un catalizador, incorpora dos unidades lactato o dos unidades glicolato a la vez mientras la polimerización progresa.

30 En el procedimiento inventivo, la fracción de copolímero eliminada se separa del material copolimérico de partida disolviendo el material copolimérico de partida en un disolvente, añadiendo después un no disolvente para precipitar el polímero de descarga lenta, y después recogiendo el material copolimérico de descarga lenta inventivo, dejando la fracción de copolímero eliminada en el sobrenadante.

35 La separación de la fracción de copolímero eliminada que se caracteriza por un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4 kD a aproximadamente 10 kD y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4 a 2,5, para proporcionar el material copolimérico de descarga lenta puede conseguirse mediante métodos según la presente invención. La separación se lleva a cabo mediante disolución del material copolimérico de partida en un disolvente y la precipitación del material copolimérico de descarga lenta mediante la mezcla de esta disolución con un no disolvente. El disolvente y el no disolvente pueden ser miscibles. Específicamente, el polímero puede disolverse en diclorometano y precipitarse con metanol.

40 En una realización según la presente invención, el material copolimérico de descarga lenta puede tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 15 kDa a aproximadamente 50 kDa, y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4-1,8. En comparación con el material copolimérico de partida del que se ha separado el material copolimérico eliminado, no solo son los pesos moleculares promedio en peso y promedio en número del material copolimérico de descarga lenta de alguna forma mayores, sino incluso más significativamente, la anchura de la amplitud de los pesos moleculares individuales de las moléculas copoliméricas es menor, es decir, la distribución de peso molecular es más estrecha. Esta estrechez se refleja en el índice de polidispersión relativamente bajo del copolímero de descarga lenta según la presente invención.

45 Cuando un material copolimérico de descarga lenta inventivo se formuló como parte de un sistema de liberación controlada, tal como el sistema Atrigel®, se encontró sorprendentemente que se observó una reducción de la descarga rápida inicial en la liberación de una variedad de agentes bioactivos peptídicos o protéicos. Esta reducción se demostró mediante la medida de una cantidad de agente bioactivo liberado a partir del sistema de liberación controlada como una función del tiempo. El material copolimérico de descarga lenta de la presente invención, que se adapta a usarse en el sistema Atrigel®, entre otros, se comparó con la misma formulación que contenía un polímero que no se purificó por el método inventivo. La formulación que contenía el material copolimérico de descarga lenta de la invención presentó una menor liberación de fármaco en las primeras 24 horas y puntos temporales posteriores. Así, el uso del copolímero de descarga lenta en el sistema Atrigel® demuestra un procedimiento sencillo, efectivo, para mejorar las cinéticas de liberación de fármaco *in vivo*, especialmente con respecto a la liberación de fármaco durante las primeras 24 horas después de la administración.

El material copolimérico de partida puede prepararse mediante cualquier medio conocido en la técnica, tal como: polimerización de una mezcla de los ésteres de dímero cíclico, lactida y glicolida, por ejemplo con un catalizador tal como octanoato estannoso, con o sin un centro/iniciador tal como ácido láctico o un diol; polimerización de una mezcla de ácido láctico y ácido glicólico, por ejemplo con un catalizador ácido, bajo condiciones deshidratantes; o cualquier otro método adecuado. El material copolimérico de partida no se somete a una etapa de hidrólisis antes de las etapas de separación. Este factor de no hidrólisis se cree que es significativo para proporcionar las inesperadas propiedades de descarga lenta de los materiales copoliméricos inventivos.

Es bien conocido en la técnica que en la polimerización de lactida y glicolida en presencia de un catalizador, un medio adecuado para preparar el material copolimérico de partida de la invención, las moléculas de glicolida reaccionan en la reacción de polimerización con apertura de anillos a una mayor velocidad que lo hacen las moléculas de lactida, debido al menor impedimento estérico de la glicolida respecto a la lactida (él ácido láctico que porta un grupo metilo en lugar de un átomo de hidrógeno del ácido glicólico). Esto da por resultado las regiones de polimerización temprana de la cadena copolimérica en crecimiento que derivan predominantemente de la incorporación de glicolida. Como la concentración de glicolida en la mezcla de reacción cae durante el curso del procedimiento de polimerización debido a esta reducción selectiva de monómero, las regiones de polimerización tardía de la cadena copolimérica se derivan predominantemente de la incorporación de lactida. Así, como se da la polimerización en ambas direcciones, las regiones internas o dominios internos de las cadenas moleculares están compuestos predominantemente de residuos de glicolida, y los extremos de las cadenas están compuestos predominantemente de residuos de lactida. Por "predominantemente" se entiende en esta memoria que el componente, lactida o glicolida, se encuentra más frecuentemente que el otro componente; es decir, un dominio o región que incorpora glicolida o que contiene glicolida predominantemente de una cadena copolimérica tiene más residuos glicolida que residuos lactida en el dominio en una base molar como se define respecto a las concentraciones molares de los monómeros en la mezcla de reacción de partida; o, en otras palabras, la glicolida está sobre-representada en esa región o dominio del polímero respecto a su proporción inicial en la mezcla de reacción de polimerización. En un dominio que contiene glicolida o glicolato predominantemente, los residuos glicolida/glicolato se encuentran en un porcentaje molar mayor en ese dominio que lo que representan en la mezcla de reacción de partida, y los residuos lactida/lactato se encuentran en un porcentaje molar menor en el dominio que lo que representan en la mezcla de reacción de partida.

La diferencia en la distribución de restos lactida/lactato frente a restos glicolida/glicolato a lo largo de la cadena polimérica variará de ligera a significativa dependiendo del tiempo de reacción permitido para la redistribución posterior a la polimerización. Este periodo posterior a la polimerización está equilibrado frente al aumento de peso molecular promedio en peso del material copolimérico. Por consiguiente, en los parámetros de peso molecular promedio en peso de esta invención, la diferencia en la distribución será de moderada a significativa, preferiblemente en el intervalo de 5 a 35%, más preferiblemente 10-25%, en una base molar.

Así, las cadenas moleculares que constituyen un material copolimérico de descarga lenta de la invención, como resultado del método de preparación tanto a partir de lactato/glicolato como de lactida/glicolida sin una etapa de hidrólisis después de la polimerización, se cree que tienen predominantemente residuos de lactida/lactato en los dominios terminales de las cadenas moleculares y residuos de glicolida/glicolato en los dominios internos de las cadenas moleculares. Se sabe bien en la técnica que los residuos lactida/lactato tienen un mayor grado de hidrofobicidad que la que tienen los residuos glicolida/glicolato, como resultado de la presencia en los residuos de lactida/lactato de un grupo metilo hidrófobo. En base a este hecho, se cree que un material copolimérico de descarga lenta de la invención puede presentar un dominio más hidrófobo con sus alrededores, ya que los extremos de las cadenas son probablemente más accesibles a otras moléculas en el medio circundante. Esta hidrofobicidad mejorada de los dominios terminales de la cadena puede ser una causa de las propiedades de descarga lenta inesperadas de los copolímeros inventivos. Sin desear limitarse por la teoría, se cree que este grado de hidrofobicidad puede provocar, al menos en parte, las inesperadas aunque deseables propiedades de descarga lenta de un polímero inventivo respecto a los polímeros de la técnica debido a sus interacciones hidrófobas con el agente bioactivo contenido y que resulta en cambios en los coeficientes de reparto del agente bioactivo entre la matriz copolimérica y las disoluciones circundantes de fluidos corporales cuando se implanta en un paciente.

Un copolímero de la técnica, tal como puede prepararse por hidrólisis de un copolímero precursor de alto peso molecular, se cree que difiere de un polímero inventivo en que las cadenas moleculares que constituyen el material copolimérico de la técnica no tienen dominios que contienen predominantemente lactida/lactato en ambos extremos de las cadenas moleculares. Esta diferencia es el resultado de hidrólisis de un precursor de alto peso molecular. En la hidrólisis de un polímero precursor de alto peso molecular, la escisión resultante provoca que un extremo (el extremo formado nuevamente) contenga predominantemente residuos de glicolida/glicolato más que residuos de lactida/lactato. Este efecto se da en gran medida en el dominio interior en una base puramente estadística, y se mejora adicionalmente por el hecho bien conocido de la reducción de la velocidad de las reacciones de hidrólisis de éster debido al impedimento estérico. Así, se espera que los enlaces éster menos impedidos (tal como enlaces glicolato en oposición a enlaces lactato) hidrolicen a una mayor velocidad bajo condiciones dadas que los que son enlaces éster más impedidos. Como resultado, la hidrólisis del enlace éster entre residuos glicolato adyacentes (G-G) se cree que tiene lugar más fácilmente, a una mayor velocidad, que la hidrólisis del enlace éster entre un residuo lactato y un residuo glicolato (L-G o G-L) que se cree asimismo que tiene lugar más fácilmente, a una mayor

velocidad, que la hidrólisis del enlace éster entre residuos lactato (L-L). Como consecuencia, en una cadena copolimérica que consiste en los tres tipos (G-G, G-L/L-G y L-L) de enlaces éster, un enlace éster se escindiría más frecuentemente en las uniones éster G-G que en cualquiera de los demás tipos de uniones éster, dándose las uniones éster L-L menos a menudo a la velocidad relativa más lenta. Así, un dominio rico en G-G tal como el dominio interno del copolímero será más frecuentemente el sitio de hidrólisis que cualquier otro dominio. Por lo tanto, una cadena molecular copolimérica que ha experimentado hidrólisis proporcionará, como un copolímero producto de reacción, cadenas moleculares que tenderán a tener al menos un extremo de la cadena producto o posiblemente ambos extremos de una cadena producto formada predominantemente de residuos glicolida/glicolato, más que estar formada predominantemente de residuos lactida/lactato como en los copolímeros inventivos.

Como resultado, los materiales copoliméricos que se han preparado mediante un método que incluye una etapa de hidrólisis de una cadena copolimérica de alto peso molecular estarán constituidos por cadenas moleculares copoliméricas que tienen más extremos formados predominantemente de residuos glicolida/glicolato que de residuos lactida/lactato. Se esperaría que esto diera por resultado un medio menos hidrófobo que las regiones terminales de estas cadenas moleculares copoliméricas presentes en el medio circundante, y representaría las propiedades de descarga rápida inicial menos deseables de los copolímeros de la técnica preparados mediante el método de hidrólisis en comparación con las propiedades de descarga lenta inicial más deseables de los copolímeros inventivos según se describe y se reivindica en esta memoria.

Como consecuencia de los factores de velocidad de incorporación y velocidad de hidrólisis tratados anteriormente, el material copolimérico eliminado de la presente invención es también diferente de las fracciones de copolímero que pueden eliminarse en los procedimientos de la técnica usando técnicas de precipitación disolvente/no disolvente. El copolímero de la técnica para el uso en formulaciones de liberación controlada que se ha preparado mediante un método que incluye hidrólisis de un copolímero de alto peso molecular, seguido por disolución en un disolvente y precipitación de una fracción del copolímero hidrolizado con un no disolvente, no solo tendrá diferentes distribuciones de lactida/lactato (L) y glicolida/glicolato (G) en la fracción precipitada, sino que el material no precipitado de la técnica tendrá además diferentes distribuciones de L y G a lo largo de las cadenas moleculares en comparación con la fracción no precipitada de la presente invención. Los copolímeros no precipitados, típicamente de menor peso molecular, que resultan de un procedimiento que implica hidrólisis se esperaría asimismo que tuvieran una mayor proporción de residuos G en o cerca de los extremos de la cadena que los copolímeros que no habían experimentado una etapa de hidrólisis. Además, debido a las propiedades de descarga lenta inesperadamente buenas de los polímeros inventivos, el contenido en ácido de un copolímero usado en una formulación de liberación controlada tal como un sistema Atrigel® puede reducirse aún alcanzando todavía una disminución comparable en la descarga rápida indeseada. Se sabe bien en la técnica que un mayor contenido en ácido por masa unitaria puede disminuir la descarga rápida indeseada, y los copolímeros de la técnica usados en esta solicitud se han ajustado para alcanzar este resultado. Sin embargo, desde otra perspectiva un contenido en ácido relativamente mayor por masa unitaria es indeseable, ya que la velocidad de hidrólisis auto-catalizada de los enlaces éster de copolímero PLG serían mayores debido a la mayor concentración de catalizador ácido *in situ*. La auto-hidrólisis de enlaces éster copoliméricos se conoce por dar por resultado la descomposición más rápida del polímero, que tendería a obstaculizar el alcance de una liberación monotónica, suave, deseable del ingrediente bioactivo formulado con el copolímero en una preparación de liberación controlada tal como Atrigel®.

Por lo tanto, los productos inventivos mediante el procedimiento pueden distinguirse claramente de forma estructural sobre los productos producidos mediante una etapa de hidrólisis de copolímeros de alto peso molecular.

El copolímero de partida de la presente invención puede prepararse mediante cualquier método disponible, sin incluir una etapa de hidrólisis de un copolímero de alto peso molecular, pero incluyendo polimerización con apertura de anillos de mezclas de precursores de lactida y glicolida, polimerización deshidratante de ácido láctico y ácido glicólico, y similares. La purificación del copolímero de partida mediante un método de la invención se lleva a cabo disolviendo el material copolimérico de partida en un disolvente, por ejemplo, diclorometano o cualquier otro líquido orgánico adecuado. La precipitación se lleva a cabo poniendo en contacto esa disolución con un no disolvente, por ejemplo añadiendo o bien la disolución de copolímero a un volumen de un no disolvente, o añadiendo un volumen de un no disolvente a la disolución de copolímero. Un ejemplo de un no disolvente típico es metanol. Preferiblemente, los líquidos disolvente y no disolvente son miscibles, o al menos esencialmente solubles, el uno en el otro. La mezcla de la disolución de copolímero y el no disolvente puede tener lugar bajo una amplia variedad de temperaturas, concentraciones y modos de mezcla.

Un copolímero de la invención puede usarse para sacar ventaja en un número de diferentes tipos de formulaciones de liberación controlada, cada una de las cuales puede incorporar una variedad de diferentes agentes bioactivos y usarse para el tratamiento de diferentes patologías. La propiedad de descarga lenta de los polímeros inventivos son particularmente muy adecuados para el uso con agentes bioactivos en donde la sobredosis y la potencial toxicidad del agente son de interés médico, además de con agentes bioactivos con los que está médicamente indicado mantener una dosificación relativamente constante durante un prolongado periodo de tiempo.

Ejemplos de agentes bioactivos que pueden usarse de forma ventajosa con formulaciones de liberación controlada que incorporan un copolímero de la invención incluyen leuprolida y análogos peptídicos relacionados útiles para modular los niveles de LHRH; esteroides que pueden usarse para el control de natalidad, tratamiento de cánceres

tales como cáncer de mama, y similares; prostaglandinas, tales como latanoprost y travoprost que pueden usarse para el tratamiento de glaucoma; analgésicos, tales como oxicodona, para el tratamiento del dolor crónico; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como brinzolamida y dorzolamida, útiles para el tratamiento de glaucoma e hipertensión; antagonistas adrenérgicos tales como brimonidina o betaxolol, útiles como unos anti-hipertensores; o cualquier otro agente bioactivo para el que la liberación sostenida o controlada está indicada médicamente. Los copolímeros inventivos pueden usarse en diferentes tipos de formulaciones de liberación controlada. Un sistema de reparto fluido tal como en un sistema Atrigel®, que comprende un copolímero inventivo, un disolvente orgánico soluble en agua tal como N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 o metoxipolietilenglicol 350, y un agente bioactivo tal como leuprolida, puede usarse de forma ventajosa en un paciente para evitar o minimizar la descarga rápida inicial mientras proporciona un periodo prolongado de liberación sostenida del agente bioactivo. Asimismo, los implantes sólidos tanto monolíticos como microparticulados que incorporan un agente bioactivo que están preformados a partir de un copolímero inventivo ofrecen beneficios similares de descarga lenta inicial y liberación sostenida prolongada del agente bioactivo. Otras realizaciones de sistemas y composiciones de liberación sostenida serán evidentes para los expertos en la técnica.

Un sistema de reparto fluido tal como el sistema Atrigel® que comprende un material copolimérico de descarga lenta PLG inventivo puede usarse en el tratamiento de una variedad de patologías. La invención proporciona un método para el tratamiento de una patología que usa dicho sistema de reparto fluido. Por ejemplo, un sistema de reparto fluido de la invención puede usarse en el tratamiento de cáncer de próstata con leuprolida, un fármaco peptídico usado en la supresión de la biosíntesis de testosterona en hombres, un tratamiento que se indica a menudo de forma médica para pacientes aquejados de cáncer de próstata. La implantación de una composición fluida de forma subcutánea da por resultado la formación de un depósito semi-sólido ya que el disolvente orgánico difundió en los tejidos circundantes y el fluido corporal, mientras el fluido corporal difunde en el bolo. Este depósito semi-sólido o sólido sirve entonces para liberar la leuprolida de una manera controlada o sostenida durante un prolongado periodo de tiempo, que puede ser del orden de meses. El uso de los materiales copoliméricos inventivos es efectivo en la reducción de descarga rápida inicial indeseable que puede resultar del uso de copolímero de la técnica en un sistema similar.

De manera similar, otros agentes bioactivos pueden usarse en el tratamiento de otros tipos de patologías cuando se indica médicamente para proporcionar el agente bioactivo al paciente en el curso de semanas o meses. Por ejemplo, un sistema de reparto fluido que incorpora octreotida puede usarse para formar un depósito para el tratamiento de acromegalia, el tratamiento de diarrea y episodios de sofoco asociados con síndrome carcinoide, y el tratamiento de diarrea en pacientes con tumores que secretan péptido intestinales vasoactivos.

En el tratamiento de la patología de glaucoma, un sistema de reparto fluido del tipo Atrigel® que incorpora un copolímero PLG inventivo y que comprende un agente bioactivo adecuado para el tratamiento de glaucoma, por ejemplo un análogo de prostaglandina tal como latanoprost o travoprost o sus formas ácidas libres, un inhibidor anhidrasa carbónica tal como dorzolamida o brinzolamida, un antagonista α -adrenérgico tal como brimonidina, o un antagonista β -adrenérgico tal como betaxolol, puede usarse ventajosamente para reparar el agente bioactivo durante un periodo prolongado mientras evita la descarga rápida inicial. El sistema de reparto fluido a usar para formar un depósito o bien intraocular, a través de inyección directa en el globo ocular, o en proximidad al ojo a través de la implantación en un tejido cercano.

Un sistema de reparto fluido que incorpora un copolímero de descarga lenta PLG inventivo y que incluye terbinafina como un agente bioactivo puede usarse para el tratamiento de onicomicosis de la uña del pie o la uña de la mano mediante la formación de un depósito debajo de la uña.

Un sistema de reparto fluido que incorpora un copolímero de descarga lenta PLG inventivo y que incluye un esteroide puede usarse para proporcionar un tratamiento del control de natalidad, en donde se desea una liberación controlada prolongada para controlar la fertilidad indeseada y para suprimir la ovulación mientras que evita los efectos secundarios potenciales de la sobredosis de esteroides que podría darse debido a la descarga rápida inicial cuando se usa un copolímero de la técnica para esta aplicación.

Un sistema de reparto fluido que incorpora un copolímero de descarga lenta PLG inventivo y que incluye un antibiótico, por ejemplo, dapsona, puede usarse en el tratamiento de infección crónica.

Un sistema de reparto fluido que incorpora un copolímero de descarga lenta PLG inventivo y que incluye un anti-psicótico, por ejemplo, risperidona, puede usarse en el tratamiento de psicosis.

Un sistema de reparto fluido que incorpora un copolímero de descarga lenta PLG inventivo y que incluye rapamicina, un inmunosupresor, puede usarse en el tratamiento de cáncer o en el control de rechazo de tejido como en trasplante de tejido u órgano.

Un sistema de reparto fluido que incorpora un copolímero de descarga lenta PLG inventivo y que incluye un agente antiviral, por ejemplo, AZT, puede usarse en el tratamiento de una infección viral.

Otros procesos y medicamentos apropiados para su tratamiento serán evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplos

Se proporcionan ciertos ejemplos a continuación para ayudar en la comprensión de las realizaciones de la presente invención; no deberían considerarse, sin embargo, como limitantes de la presente invención, lo que se describe en las reivindicaciones.

Introducción a la purificación de polímeros biodegradables para mejorar las cinéticas de liberación *in vivo*.

La liberación de muchos agentes activos tales como péptidos y proteínas del sistema Atrigel® pueden darse a una velocidad mayor que la óptima durante las primera 24 horas después del implante bajo ciertas condiciones. Los polímeros de la actual invención en combinación con los sistemas Atrigel® dan por resultado una única combinación que proporciona velocidades de liberación de descarga lenta esencialmente mejoradas.

El polímero usado en el sistema Atrigel® se purifica por disolución en un disolvente y precipitación en un no disolvente, después se seca. El disolvente y el no disolvente pueden ser miscibles. Específicamente, el polímero puede disolverse en diclorometano y precipitarse en metanol. Como se describe a continuación, la formulación que contenía material purificado se comparó con la misma formulación que contenía un polímero que no se purificó por el método inventivo. La formulación que contenía material purificado presentó una liberación de fármaco inferior en las primeras 24 horas y puntos temporales posteriores. El uso de un copolímero inventivo en el sistema Atrigel® se muestra así que mejora las cinéticas de liberación de fármaco *in vivo*, especialmente con respecto a la liberación de fármaco durante las primeras 24 horas después de la administración.

Ejemplo 1

Purificación de 85/15 poli(DL-lactida-co-glicolida) terminado en ácido (85/15 PLGH)

Se prepararon artículos de ensayo con y sin el copolímero purificado y se compararon con el copolímero de partida (el copolímero antes de llevar a cabo las etapas de disolución y precipitación) en un estudio de liberación de 24 horas. El copolímero de partida en este Ejemplo fue una forma terminada en ácido de poli(DL-lactida-co-glicolida), que significa que un extremo de las cadenas moleculares que constituyen el material copolimérico porta un grupo ácido carboxílico. Cuarenta y ocho gramos de 85/15 PLGH con una viscosidad inherente de 0,25 dL/g se disolvieron en 100 mL de diclorometano. La disolución polimérica se vertió en un matraz de 2L que contenía 500 mL de metanol con agitación vigorosa. El polímero precipitado formó una masa blanda. La disolución de diclorometano-metanol se decantó y se añadieron 200 mL de metanol durante 5-15 minutos para extraer adicionalmente el diclorometano. El metanol se decantó desde el recipiente y se sustituyó con 100 mL de metanol durante 5-15 minutos adicionales para extraer adicionalmente el diclorometano.

La masa polimérica se eliminó del recipiente y se colocó en una cubeta de cristal forrada de teflón y se secó al vacío a 40°C durante 48 horas. El polímero seco se quitó del horno de vacío, se molió en un polvo y se secó otras 24 horas a 40°C.

Preparación de formulaciones Atrigel®

Se prepararon disoluciones (45% en p/p) de los copolímeros tanto purificados como no purificados en N-metilpirrolidona (NMP). Las disoluciones madre se prepararon pesando una cantidad conocida de cada copolímero en viales de centello de 20 mL individuales. La cantidad apropiada de NMP se añadió a cada polímero y la mezcla se colocó en un molino de jarro. Los viales se mezclaron al menos toda la noche, produciendo una disolución polimérica visualmente clara. Las disoluciones poliméricas se gamma-irradiaron. Los datos de caracterización para el polímero purificado y no purificado en disolución se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de caracterización para el polímero purificado y no purificado; los datos de peso molecular y polidispersión son para el polímero gamma-irradiado posteriormente.

Muestra	PM (kDa)	PDI [1]	% en moles de DL-lactida en polímero	% en moles de glicolida en polímero	% en peso de monómero DL-lactida	% en peso de monómero glicolida
Polímero purificado	19	1,6	84,7	15,3	0,5	0,1
Polímero no purificado	18	1,7	84,5	15,5	2,3	0,1

[1] Índice de polidispersión = peso molecular promedio en peso/peso molecular promedio en número

Una mezcla de acetato de octreotida-ácido cítrico se preparó disolviendo 4 g de acetato de octreotida, y 0,7550 g de ácido cítrico (1:1 mol:mol) en 30 mL de agua grado HPLC. La disolución se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron en disolución. La disolución se dividió en 5 viales separados, y se congeló a -86°C durante 1 hora. Los viales se liofilizaron después durante 2 días.

- 5 Una disolución madre del fármaco se preparó disolviendo 1,35 g de fármaco en 4,65 g de agua grado HPLC, proporcionando una disolución madre al 22,5% (p/p). Las jeringas que contenían fármaco (jeringas "B" o macho) se prepararon pipeteando 500 mg de disolución madre de octreotida en jeringas BD de 1,25 mL, seguido por liofilización durante 24 horas. Las jeringas que contenían disolución polimérica (jeringas "A" o hembra) se prepararon pesando 637,5 mg de disolución polimérica en jeringas hembra de 1 mL.
- 10 Antes de la administración en ratas, las dos jeringas se emparejaron y los contenidos se mezclaron forzando a los contenidos de las jeringas entre cámaras un número predeterminado de veces. Una vez que los contenidos de las dos jeringas estuvieron mezclados, se unió una aguja de pared fina de calibre 19 a la jeringa hembra y aproximadamente 100 mg de formulación Atrigel® se inyectó de forma subcutánea en una rata.
- 15 En momentos predeterminados, se hizo la eutanasia a cinco ratas por grupo con dióxido de carbono y se recuperaron los implantes de Atrigel®. Los implantes se analizaron por la cantidad de fármaco restante en el implante mediante HPLC y se calculó el % de liberación de fármaco.

La liberación de fármaco a partir del artículo de ensayo de polímero purificado se comparó con el artículo de ensayo con el mismo polímero sin purificación. Los datos, medias y desviaciones estándar se presentan en la Tabla 2 y en la Figura 1.

- 20 Tabla 2. % medio de fármaco liberado después de 24 horas

	% de liberación el día 1 del polímero purificado	% de liberación el día 1 del polímero de control	% de liberación el día 21 del polímero purificado	% de liberación el día 21 del polímero de control
	11,64	20,70	43,3	51,6
	13,00	28,00	42	63,5
	8,60	16,20	50,6	52,7
	10,53	15,40	42,2	50,5
	8,70	15,70	35,8	49,7
Media	10,49	19,20	42,78	53,60
Desv. Estándar	1,90	5,37	5,27	5,65

Ejemplo 2

- 25 En el Ejemplo 2, se prepararon depósitos de ensayo que comprendían octreotida como un agente bioactivo a partir de polímeros purificados mediante dos métodos diferentes y se compararon con un artículo de ensayo preparado a partir del mismo polímero en forma no purificada, en un estudio de liberación controlada de 28 días en ratas.

Ejemplo 2a

Purificación de polímero en NMP/agua/etanol (método de control)

- 30 Se desarrolló una técnica de purificación que implicaba disolver el polímero en N-metilpirrolidona (NMP) y precipitar la disolución polimérica en una disolución de agua/etanol. NMP, agua y etanol pueden tener propiedades ventajosas cuando se usan en preparados farmacéuticos en comparación con diclorometano (cloruro de metileno) y metanol.

El polímero se disolvió en NMP para el uso en el sistema de reparto. Cien gramos (100 g) de 85/15 PLGH se añadieron a 400 g de NMP en una botella Nalgene de 2 L. La botella se agitó para dispersar el polímero y se colocó en un laminador toda la noche para disolver el polímero.

- 35 Un recipiente de 9,5 L se equipó con un equipo agitador elevado descentrado y se relleno con 4 L de agua. Con el agitador elevado a aproximadamente 1250 rpm (Configuración 3), la disolución polimérica se añadió lentamente al recipiente a través de un embudo durante un periodo de tiempo de 5 minutos. La suspensión polimérica resultante se agitó durante 30 minutos a 1250 rpm. La agitación se ralentizó entonces a aproximadamente 500 rpm mientras 3 L de agua y 1 L de etanol se añadieron al recipiente. La suspensión polimérica se agregó y se volvió a dispersar

5 aumentando la velocidad de agitación a aproximadamente 800 rpm (configuración 2.5) y rompiendo manualmente el agregado. Después de 30 minutos la agitación se paró y la suspensión se dejó depositarse y separarse durante 20 minutos. Una pequeña cantidad de sólidos se elevaron a la superficie, pero la mayoría del material se depositó al fondo del recipiente. Cuatro litros (4 L) de disolvente se decantaron del recipiente y la agitación se reanudó aproximadamente a 800 rpm mientras se añadían 3 L de agua y 1 L de etanol. La agitación se continuó durante 30 minutos y después la suspensión se dejó depositarse y separarse durante 30 minutos. Cuatro litros (4 L) de disolvente se decantaron entonces del recipiente.

10 La agitación se reanudó a la configuración de 800 rpm y se añadieron de nuevo 3 L de agua y 1 L de etanol y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla se dejó depositarse durante 15 minutos. Se añadieron cuatro litros (4 L) de agua al recipiente y se agitaron durante 1-2 horas adicionales. La suspensión se filtró y la torta de filtración se extendió en una cubeta Pyrex forrada de teflón y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 70 horas. El peso se grabó y se colocó de nuevo en el horno de vacío y se secó al vacío a 30-40°C durante unas 19 horas adicionales. El polvo seco se transfirió a un recipiente de cristal.

Ejemplo 2b

15 Purificación de polímero en diclorometano/metanol (método de ensayo)

20 Cien gramos (100 g) de 85/15 PLGH se añadieron a 393 g de diclorometano (DCM) en una botella Nalgene de 1 L. La botella se agitó para dispersar el polímero y se colocó en un laminador toda la noche para disolver el polímero. Un recipiente de 9,5 L se llenó con 4 L de metanol. La disolución polimérica se añadió lentamente al metanol a través de un embudo en una corriente delgada sin agitación. El polímero formó una masa blanda en el fondo del recipiente. El material se manipuló con una barra de agitación para exponer el área superficial fresca para ayudar en la difusión de DCM en el metanol.

Después de 15 minutos, la disolución se decantó y se añadieron 2 L de metanol fresco. El material se manipuló de nuevo para generar nueva área superficial para permitir al DCM difundir fuera del polímero y en el metanol. La masa blanda se amasó periódicamente para extraer el disolvente y forzar al DCM en el metanol.

25 Después de aproximadamente 5 horas el disolvente en exceso se extrajo de la masa polimérica blanda y se colocó en una cubeta Pyrex forrada de teflón, se colocó en un horno de vacío y se eliminó el disolvente mediante vacío a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 24 horas, el material quebradizo se molió a un polvo y se volvió a colocar en el horno de vacío para secarlo más. Después de 48 horas, el polímero se pesó y se colocó en el horno de vacío a 30-40°C. El polímero se pesó de nuevo después de 19 horas y el peso no había cambiado de forma significativa. El polímero se colocó en una botella Nalgene. El rendimiento final fue 61 g.

30 Ejemplo 2c

Preparación de formulaciones Atrigel® a granel

35 Se prepararon disoluciones poliméricas al cincuenta por ciento (50%) en NMP pesando ambos componentes en un vial de cristal de 20 mL. El vial se colocó en un laminador para disolver el polímero en el NMP. Se prepararon las siguientes muestras de copolímero:

Polímero 2A: 5 g de (85/15 PLGH purificado en NMP/agua/etanol) se disolvieron en 5 g de NMP.

Polímero 2B: 5 g de (85/15 PLGH purificado en DCM/metanol) se disolvieron en 5 g de NMP.

Polímero 2C: 5 g de (85/15 PLGH no purificado) se disolvieron en 5 g de NMP.

40 Las disoluciones a granel se irradiaron y se llenaron en jeringas. Las formulaciones a granel se caracterizaron por cromatografía de permeación en gel para medir el peso molecular del polímero en la disolución después de la irradiación. Los datos de peso molecular se dan en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos de caracterización para polímeros purificados y polímero de control después de irradiación gamma.

Polímero	Técnica de purificación	Peso molecular (kDa) (n = 2)	Índice de dispersión polimérica (n = 2)
2A	NMP/agua/EtOH	21	1,8
2B	DCM/MeOH	21	1,7
2C	No purificado	21	1,7

Ejemplo 2d

Preparación de jeringas cargadas con fármaco

Se disolvieron OTCA (acetato de octreotida (2,33 g) y ácido cítrico (0,43 g)) en 21,24 g de agua. La cantidad apropiada de disolución se pesó en jeringas de 5 CC y se congeló a -80°C y se liofilizó.

Ejemplo 2e

5 Preparación de depósitos de ensayo

Antes de la administración en ratas, la jeringa que contenía la formulación Atrigel® se emparejó con la jeringa que contenía el fármaco liofilizado y los contenidos se mezclaron forzando a los contenidos de las jeringas entre cámaras un número predeterminado de veces. Una vez que los contenidos de las dos jeringas estuvieron mezclados, se unió una aguja de pared fina de calibre 19 a la jeringa hembra y aproximadamente 100 mg de artículo de ensayo se inyectaron de forma subcutánea en una rata. Se prepararon 750 mg de producto constituido mezclando 112,5 mg de fármaco en 637,5 mg de vehículo ATRIGEL®. La mezcla homogénea se pesó entonces en una jeringa de 1,5 ml y se unió una aguja de pared fina de calibre 19. Cada rata recibe aproximadamente 100 mg del producto constituido por medio de inyección subcutánea.

15 En momentos predeterminados se hizo la eutanasia a cinco ratas por grupo con dióxido de carbono y se recuperaron los implantes de Atrigel®. Los implantes se analizaron por la cantidad de fármaco restante en el implante mediante HPLC y se calculó el porcentaje acumulado de fármaco liberado. Los datos para los puntos temporales del día 1, 14 y 28 se muestran en la Tabla 4 y la Figura 2.

Tabla 4. Datos de liberación

	Día 1	Día 1	Día 14	Día 14	Día 28	Día 28
n = 5	% en peso promedio					
	OTC liberado	Desv. Estándar	OTC liberado	Desv. Estándar	OTC liberado	Desv. estándar
NMP (Atrix)	12,83	2,79	43,73	8,34	54,45	3,94
CH ₂ Cl ₂ (Atrix)	14,75	9,22	34,09	7,16	45,91	3,25
No purificado	19,16	4,94	44,46	10,28	48,93	3,57

20 Los artículos de ensayo preparados con ambas formas de polímeros purificados tenían descarga inicial más lenta que el artículo de ensayo usando el polímero no purificado, siendo el porcentaje de liberación de octreotida a partir de preparados copoliméricos de NMP y DCM en el Día 1 igual en el error experimental aunque significativamente menor que el del polímero no purificado. Sin embargo, en los Días 14 y 28, el depósito de ensayo que contenía un polímero purificado mediante el método DMC indicó una liberación significativamente más lenta de octreotida que lo que lo hacían los depósitos formados a partir del polímero purificado por NMP o a partir del polímero no purificado.

25 Los datos de peso molecular en las Tablas 1 y 3 ilustran que la purificación no alteró significativamente los pesos moleculares promedio en peso de los polímeros en las formulaciones gamma irradiadas. La purificación, sin embargo, estrechó la distribución de peso molecular o el índice de polidispersión cuando se compara con el control.

30 Para entender más este fenómeno, se purificó un polímero 85/15 PLGH comprado a un vendedor externo (denominado como *polímero 2D* no purificado) en DCM y metanol usando un método similar al descrito anteriormente. Este lote de polímero purificado se etiquetó como *polímero 2E*. Los polímeros se caracterizaron por GPC y RMN. Además, las impurezas que permanecieron en el disolvente DCM/metanol se recogieron y caracterizaron por GPC y RMN. Los datos aparecen en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos de caracterización para 85/15 PLGH en bruto y purificado y residuo de purificación

Muestra	PM (kDa)	PDI [1]	% en moles de monómero en polímero		% en peso de monómero	
			DL-lactida	Glicolida	DL-lactida	Glicolida
Polímero no purificado 2D	23	1,73	84	16	1,7	0,1

Polímero purificado 2E	23	1,66	83	17	0,5	0
Residuo polimérico 2E	4	1,5	83	17	1,4	0

[1] Índice de dispersión polidispersión = peso molecular promedio en peso/peso molecular promedio en número

- 5 Los datos de RMN indicaron que la purificación eliminó el monómero residual. El porcentaje en peso de lactida se redujo de 1,7% en peso a 0,5% en peso y el monómero glicolida residual se redujo de 0,1% en peso a 0% en peso. Los datos de GPC de nuevo muestran que mientras el peso molecular promedio en peso no cambió significativamente, el índice de dispersión polimérica (PDI) disminuyó de 1,73 a 1,66, indicando la eliminación de una fracción molecular baja del polímero. Esta fracción de bajo peso molecular que quedó en la mezcla de disolventes tenía un peso molecular promedio de solo 4 kDa.

Ejemplo 2f

Método de análisis de octreotida residual en implantes recuperados

10 I. Preparación del implante

- A. Los implantes se reciben del departamento pre-clínico en viales de centelleo de 20 ml marcados.
- B. Los implantes se congelan a -86°C durante al menos 1 hora.
- C. Los implantes se liofilizan entonces durante 4 o más horas o hasta que se secan.
- D. Los implantes secos se trocean entonces con tijeras.

15 II. Extracción del implante

- 20 A. Una disolución de disolvente de extracción que consiste en 70:30 DMSO:MeOH + 1% de PEI se prepara midiendo 700 ml de DMSO y 300 ml de MeOH en un cilindro graduado. Los disolventes se añaden a una botella de 100 ml. La botella se agita para mezclar los disolventes. Se pesan 10 g de PEI en un matraz de 250 ml. La PEI se transfiere a la disolución añadiendo pequeñas cantidades de la disolución mezclada al matraz de PEI y girando rápidamente, añadiendo después la disolución de nuevo a la botella de disolvente. El procedimiento se continúa hasta que no queda PEI en el matraz.
- B. 5,0 ml de disolvente de extracción se añaden a los implantes troceados usando una micro-pipeta.
- C. La disolución de implante se coloca en un equipo agitador horizontal de 37°C, 200 RPM. Las muestras se agitan toda la noche.

25 III. Filtración y dilución de la disolución de extracción

- A. Se filtran 2 ml de extracto de implante usando una jeringa de 3 ml y filtro de jeringa de nailon de 0,2 um en un tubo de ensayo de 10 ml. Se hace una alícuota de 1 ml del filtrado en un segundo tubo usando una micropipeta de 1 ml.
- 30 B. Un disolvente de dilución que consiste en 50:50 de acetonitrilo:agua se prepara midiendo 500 ml de acetonitrilo (ACN) en un cilindro graduado y añadiendo el disolvente a una botella de 1000 ml. Se añaden 500 ml de agua a la botella y la botella se agita para mezclar los disolventes.
- C. Se añaden 4,0 ml de disolvente de dilución a la alícuota hecha de extracto de implante. La disolución se mezcla en vórtice hasta que no se observa separación de fases.
- 35 D. El extracto diluido se filtra usando una segunda jeringa de 3 ml y filtro de jeringa de nailon. El extracto se filtra en un vial de HPLC de 2 ml y se tapa para el análisis de HPLC.

IV. Análisis de HPLC

A. Preparación de la curva estándar

- 40 Una curva estándar se prepara usando el polvo de fármaco de octreotida (OTCA u ODP) usado en los artículos de ensayo para el estudio del que se recogen los implantes. Se pesan 10,00 mg de polvo de fármaco de octreotida en un matraz volumétrico de 10 ml. El matraz se lleva al volumen usando fase móvil de octreotida (véase la sección IV B, preparación de la fase móvil). El matraz se mezcla en vórtice hasta que todo el polvo está en disolución. La disolución madre preparada se diluye adicionalmente con fase móvil para preparar una curva estándar usando

micropipetas de 1000 ml y 100 ml. Las disoluciones se hacen en viales de HPLC de 2 ml. Los volúmenes de dilución se delinearán a continuación.

B. Preparación de fase móvil

- 5 Se preparan 2 L de tampón 65:35 PO₄:ACN (fase móvil de octreotida) pesando 14,047 g de Na₂HPO₄*7H₂O en una cestilla de pesada. El polvo se añade a un cilindro volumétrico de 2 L. Se pesan 0,7839 g de NaH₂PO₄ en una cestilla de pesada y se añaden al cilindro. Se añade H₂O grado HPLC al cilindro hasta la marca de 1300 ml. Una barra agitadora se añade y la disolución se agita hasta que todos los sólidos se disuelven. El pH del tampón se ajusta a pH 7,4 usando ácido ortofosfórico. Se añade acetonitrilo al matraz hasta la marca de 2000 ml. La fase móvil se agita bien hasta desgasificado durante 10 min usando un baño sonicador.

10 C. Parámetros de HPLC:

La columna analítica usada es una Merck LiChroSphere 125 x 4 mm RP select B 5 um. Después de cada marcha, se hacen marchar dos etapas de limpieza. La primera es una marcha de 30 min con 70:30 H₂O:ACN, la segunda es una marcha de 30 min con 30:70 H₂O:ACN.

Tabla 6. Liberación de un péptido a partir de un sistema de reparto ATRIGEL®*.

Estudio	Activo	Sistema de reparto		% de liberación promedio a las 24 horas (desviación estándar)	
		Disolvente	Polímero	Polímero purificado	Polímero no purificado
ATRS 963	0,16% de PYY	55% de NMP	45% de 50/50 PLGH (IV 0,37)	45,6 (9,9)	57,6 (7,7)
QRS-R041-05	0,8% de acetato de leuprolida	60% de NMP	40% de 65/35 PLGH (0,37 IV)	23,9 (6,8)	56,5 (7,2)
QRS-R026-05	10% de GHRP-1 (más ácido cítrico)	50% de NMP	50% de 85/15 PLGH (25 kDa)	14,2 (8,6)	27,9 (7,5)
ATRS-606 y QRS-R026-05	10% de GHRP-1 (más ácido cítrico)	50% de NMP	75/25 PLGH (IV 0,24)	5,3 (1,7)	22,4 (3,0)

- 15 *la purificación del copolímero fue con diclorometano/metanol.

Aunque la invención se ha descrito y ejemplificado en suficiente detalle para que los expertos en la técnica la fabriquen y usen, diversas alternativas, modificaciones y mejoras serán evidentes para los expertos en la técnica sin separarse del espíritu y alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material copolimérico de descarga lenta PLG biocompatible, biodegradable, no hidrolizado, para una formulación de liberación controlada que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10 kilodaltons a aproximadamente 50 kilodaltons y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4-2,0 y del que se ha separado una fracción de copolímero eliminada caracterizada por un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 4 kDa a aproximadamente 10 kDa y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4 a 2,5, y que comprende cadenas moleculares copoliméricas, en las que una proporción predominante de las cadenas moleculares comprende predominantemente residuos de lactato o lactida en al menos un extremo terminal de cada cadena molecular y predominantemente residuos glicolato o glicolida en un dominio interno de cada cadena molecular.
- 10 2. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1, en el que el material copolimérico de descarga lenta PLG se prepara sin una etapa de hidrólisis de un material copolimérico PLG de mayor peso molecular a partir de un material copolimérico PLG de partida disolviendo el copolímero PLG de partida en un disolvente, precipitando el material copolimérico de descarga lenta con un no disolvente y recogiendo el material copolimérico de descarga lenta PLG.
- 15 3. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1 ó 2, en el que el material copolimérico de descarga lenta PLG tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 15 kDa a aproximadamente 50 kDa, y un índice de polidispersión de aproximadamente 1,4-1,8.
- 20 4. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1, en el que el contenido de lactida y glicolida sin reaccionar es inferior a aproximadamente 1,0 % en peso y 0,1 % en peso respectivamente.
- 25 5. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1, en el que la fracción de copolímero eliminada es aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la suma de los pesos de la fracción de copolímero eliminada y el material copolimérico de descarga lenta PLG.
- 30 6. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1, en el que la fracción de copolímero eliminada es aproximadamente 3% a aproximadamente 15% en peso de la suma de los pesos de la fracción de copolímero eliminada y el material copolimérico de descarga lenta PLG.
- 35 7. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1, en el que la fracción de copolímero eliminada es aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la suma de los pesos de la fracción de copolímero eliminada y el material copolimérico de descarga lenta PLG.
- 40 8. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 1, en el que material copolimérico PLG de partida se prepara mediante una reacción de polimerización con apertura de anillo de lactida y glicolida.
- 45 9. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 8, en el que la reacción de polimerización con apertura de anillo de lactida y glicolida está catalizada por una sal de estaño.
10. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 2, en el que el disolvente y el no disolvente son miscibles.
11. El material copolimérico de descarga lenta PLG de la reivindicación 10, en el que el disolvente es diclorometano o cloroformo y el no disolvente es metanol o etanol.
12. Una formulación de liberación controlada que comprende sistema de reparto fluido que comprende el material copolimérico de descarga lenta PLG de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, un disolvente orgánico y leuprolida como agente bioactivo.
13. La formulación de liberación controlada de la reivindicación 12, en la que el disolvente orgánico es N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 o metoxipolietilenglicol 350.
14. La formulación de liberación controlada de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, para uso en la supresión de la biosíntesis de testosterona en hombres.
15. La formulación de liberación controlada de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

Figura 1. % de liberación de octreotida del estudio ATRS-956 después de los días 1 y 21

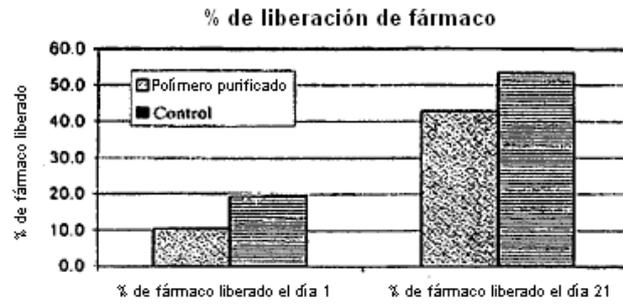


Figura 2. Liberación de octreotida como una función del tipo de polímero

