



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 353**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98921551 .2**

86 Fecha de presentación : **17.04.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **0980240**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2000**

54

Título: **Composiciones que presentan una liberación prolongada y su procedimiento de preparación.**

30

Prioridad: **18.04.1997 FR 97 04837**
25.03.1998 FR 98 03666

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73

Titular/es: **IPSEN PHARMA BIOTECH**
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Ch. Dep. No. 402
83870 Signes, FR

72

Inventor/es: **Pellet, Marc y**
Roume, Chantal

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 303 353 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).

ES 2 303 353 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones que presentan una liberación prolongada y su procedimiento de preparación.

5 La invención se refiere en primer lugar a una composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende un excipiente o una mezcla de excipientes poliméricos o copoliméricos biodegradables de viscosidad inherente comprendida entre 0,5 dl/g y 1,6 dl/g en CHCl₃ y al menos una sustancia activa. La invención también se refiere a una composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende al menos un polímero o un copolímero biodegradable de peso molecular elevado y al menos una sustancia activa hidrosoluble que presenta una superficie específica elevada. Dichas composiciones se utilizarán para obtener una liberación regular de la sustancia activa en un periodo de tiempo prolongado que puede llegar hasta más de tres meses.

Estas composiciones y principalmente las microcápsulas encuentran su principal aplicación en farmacia, pero también se pueden utilizar en otros campos, en particular en agroquímica, es decir en el campo fitosanitario.

15 El interés de la administración de principios activos en forma de composiciones de liberación prolongada se conoce desde hace mucho tiempo, bien se trate de productos farmacéuticos clásicos, por ejemplo esteroides, péptidos o proteínas (ver por ejemplo la patente US 3.773.919 de Boswell), o bien de productos de uso fitosanitario. Las formulaciones adoptadas pueden tener forma de micropartículas en las que el principio activo se incorpora a un polímero o un copolímero biodegradable tal como el copolímero poli(láctido-co-glicólido) (PLGA).

El documento DE 4 041 563 describe microcápsulas que comprenden PLGA.

25 Parece que cuando se busca principalmente un modo de liberación relativamente constante, en cualquier caso sin interrupción, modo llamado por ejemplo "monofásico" en la patente europea EP 58 481, son necesarios polímeros de tipo PLGA de relativamente bajo peso molecular, y por lo tanto de baja viscosidad. A este respecto, se pueden citar las patentes europeas EP 21 234 (ver el ejemplo 8.B.2. que describe un copolímero de viscosidad intrínseca de 0,5 dl/g), EP 52 510 donde un copolímero con una viscosidad de 0,38 dl/g en hexaisofluoropropanol (HFIP) se ensaya *in vivo*, EP 26 599 que describe un ejemplo de polímeros con viscosidades de 0,12 a 0,20 dl/g y reivindica polímeros con una viscosidad de 0,08 a 0,30 dl/g. Los polímeros descritos en estas patentes se presentan como polímeros que llevan a composiciones de liberación constante. Las composiciones de la patente EP 26 599 pueden contener por ejemplo agentes de control de la fertilidad.

35 Por otra parte, es importante observar a este respecto que durante el procedimiento de oposición relativa a la patente europea EP 58 481, procedimiento todavía en curso hasta el día del depósito de la presente solicitud, el depositante ha limitado su reivindicación principal a polímeros de baja viscosidad (inferior a 0,3 ó 0,5 dl/g), los únicos capaces según el depositante de permitir una liberación de tipo monofásico.

40 Por otra parte, cuando se busca un periodo de liberación más largo, por ejemplo superior a un mes, aparecen problemas más complejos y una solución propuesta por ejemplo por la patente EP 0 302 582 consiste en mezclar varios tipos de microcápsulas constituidas por polímeros de viscosidades diferentes.

Ahora bien, la solicitante acaba de demostrar que ciertos polímeros de viscosidad elevada pueden ser convenientes para la preparación de composiciones de liberación prolongada de larga duración. Se ha demostrado también que la utilización de ciertos polímeros conduce a composiciones con un perfil de liberación monofásico para una duración muy larga y sin periodo inicial que no comprende liberación ("dead period"). Se trata así en particular polímeros con una viscosidad inherente de preferencia al menos igual a 0,5 dl/g en CHCl₃, y de forma más preferencial al menos igual a 0,6 ó 0,7 dl/g. No obstante, la viscosidad inherente de estos polímeros no excederá en principio los 1,6 dl/g en CHCl₃, y podrá ser inferior a 1,4 ó 1,2 dl/g. Dichos polímeros serán preferentemente PLGA con una proporción láctido/glicólido que va de 40/60 a 90/10, y preferentemente de aproximadamente 75/25.

Los polímeros según la invención se pueden preparar por métodos habituales, principalmente por apertura de los ciclos láctido o glicólido. Dicho procedimiento está descrito por ejemplo en la patente estadounidense US 3.773.919.

55 En la presente invención, se puede también utilizar una mezcla de polímeros de viscosidades elevadas diferentes, pero se prefieren las composiciones que no comprenden más que un único polímero o copolímero.

60 La invención se refiere por lo tanto en primer lugar a una composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende un excipiente o una mezcla de excipientes poliméricos o copoliméricos biodegradables de viscosidad inherente comprendida entre 0,5 dl/g y 1,6 dl/g en CHCl₃ y una sustancia activa o una mezcla de sustancias activas, pudiendo liberar estas microcápsulas o implantes la sustancia activa o la mezcla de sustancias activas en un periodo prolongado de al menos 1 mes, preferentemente, de al menos 2 meses y, de forma más preferente, de al menos 3 meses.

65 Por microcápsula, se entiende también la inclusión de microesferas, micropartículas, nanocápsulas, nanoesferas, o nanopartículas. Por polímero, se comprenderá un polímero, un copolímero, o una mezcla cualquiera de estas entidades. Finalmente, por sustancia activa, se entiende una sustancia activa, una de sus sales o uno de sus precursores, o una mezcla cualquiera de estos compuestos.

ES 2 303 353 T3

Las sales de sustancias activas que se pueden utilizar para las composiciones según la invención comprenden principalmente las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos como los ácidos acético, málico, tártrico, oxálico, fumárico, cítrico, láctico, esteárico, pamoico, metanosulfónico o p-toluenosulfónico, o a partir de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico. Preferentemente, se utilizará un producto hidrosoluble, obtenido por salificación en forma de catión, por ejemplo con ácido acético. Sin embargo, se puede utilizar una sal insoluble, por ejemplo un pamoato.

En particular, la invención se refiere a una composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende un excipiente o una mezcla de excipientes poliméricos o copoliméricos biodegradables y una sustancia activa o una mezcla de sustancias activas, pudiendo liberar dichas microcápsulas o dichos implantes la sustancia activa o la mezcla de sustancias activas en un periodo prolongado que puede llegar a tres meses o más según un perfil esencialmente monofásico, estando caracterizada dicha composición por que:

- cuando la composición está en forma de microcápsulas los excipientes comprenden copolímeros cuya viscosidad está comprendida entre 0,9 dl/g y 1,6 dl/g en CHCl_3 y el procedimiento de preparación de dichas microcápsulas no comprende la etapa de fusión de dichas microcápsulas,
- o bien, cuando la composición está en forma de implantes, la viscosidad de dichos polímeros o copolímeros está comprendida entre 0,5 dl/g y 1,6 dl/g en CHCl_3 .

Preferentemente, la viscosidad de los polímeros o copolímeros para las composiciones de la invención será al menos igual a 0,9 dl/g en CHCl_3 .

Los polímeros o copolímeros que se pueden utilizar para la invención pueden ser principalmente polímeros tales como los del ácido láctico, el ácido glicólico, el ácido cítrico o el ácido málico, o bien otros polímeros biocompatibles como el ácido poli- β -hidroxibutírico, los poliortoésteres, los poliortocarbonatos, los poliésteres de ácido α -cianoacrílico, los polioxalatos de alquileo tales como el polioxalato de trimetileno o de tetrametileno, los poliaminoácidos, etc. También pueden ser copolímeros como el PLGA, el poliestireno, el ácido polimetacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y ácido acrílico, poliaminoácidos, polímeros de anhídrido maléico, etilcelulosa, nitrocelulosa, acetilcelulosa, etc. Pudiendo ser utilizados todos estos polímeros o copolímeros solos o en una mezcla cualquiera. Los PLGA comprenderán en general de 40 a 90% de láctido y de 10 a 60% de glicólido. Preferentemente, se utilizará el D,L-PLGA y, más preferentemente, un D,L-PLGA realizado a partir de 70 a 80% de DL-láctido y de 20 a 30% de glicólido. Un PLGA sintetizado a partir de 75% de DL-láctido y 25% de glicólido será particularmente bien conveniente para la invención.

Otro polímero particularmente preferido para la invención es el L-PLGA, obtenido a partir de L-láctido y de glicólido. En relación con el D,L-PLGA de la misma viscosidad, el L-PLGA asegura una liberación más lenta y representa una alternativa a los D,L-PLGA de más alta viscosidad.

De forma general, se preferirán los polímeros o copolímeros de carácter hidrófilo. Así, se preferirá en general, a los PLGA obtenidos por apertura del ciclo con iniciadores hidrófobos, tales como los de tipo alcohol láurico, los obtenidos por apertura de ciclo con iniciadores hidrófilos, tales como los de tipo ácido láctico o ácido glicólico.

Por polímero o copolímero de carácter hidrófilo, se entiende un polímero o un copolímero cuya cadena terminal es polar (por ejemplo, esta cadena terminal comprende en su extremo una función ácida), por oposición a un polímero o copolímero de carácter hidrófobo para el que la cadena terminal es apolar (por ejemplo, esta cadena terminal es una cadena alifática).

El índice de ácido, correspondiente al número de miliequivalentes de KOH necesarios por gramo de polímero para neutralizar la acidez libre, parece ser el parámetro mejor correlacionado con el carácter hidrófilo o hidrófobo de un polímero o copolímero. El índice de ácido se podrá medir cuando debido a la naturaleza del monómero, las cadenas terminales de los polímeros o copolímeros puedan comprender una función ácida libre.

De forma general, la solicitante ha encontrado que los polímeros hidrófilos dan un mejor perfil de liberación. Así, el índice de ácido para los polímeros de la invención será preferentemente al menos igual a 1, o, mejor, 1,2, y más preferentemente al menos igual a 1,5 ó 2.

La carga de sustancia activa ("core loading") de las microcápsulas según la invención, es decir la relación entre la masa del péptido puro encapsulado y la masa total de la microcápsula, estará en general comprendida entre 0 y 20%, preferentemente entre 2 y 15%. Para el acetato de triptorelina, la carga será preferentemente inferior o igual a 10% y, de forma más preferente, comprendida entre 4 y 8% para formas que permitan una liberación en un periodo de aproximadamente 3 meses. Para el acetato de lanreotido, la carga estará preferentemente comprendida entre 10 y 20%.

Para implantes, la carga de sustancia activa estará en general comprendida entre 0 y 30% y, preferentemente, entre 15 y 25%.

ES 2 303 353 T3

La etapa de encapsulación puede ser una etapa llamada de coacervación tal como se describe por ejemplo en las patentes estadounidense US 3.773.919 o europea EP 52 510.

5 También se puede utilizar un procedimiento llamado de fusión-extrusión tal como se describe en la patente europea EP 58 481 o en la patente estadounidense US 5.225.205, siendo a continuación triturados los productos obtenidos según los métodos habituales, para finalizar con micropartículas.

10 Además, se puede emplear un principio activo hidrosoluble tal como una sal hidrosoluble de un péptido, por ejemplo el acetato. También se puede utilizar una sal insoluble de una molécula soluble tal como una sal de ácido graso de un péptido, por ejemplo, un pamoato de péptido tal como se ha descrito en la patente británica GB 2 209 937.

Las composiciones obtenidas por fusión-extrusión utilizando los polímeros según la invención también se pueden presentar en forma de implantes y ser utilizados como tales.

15 Estos implantes son preferentemente pequeños implantes (mini-implantes o microimplantes) de un diámetro del orden de 1 mm, por ejemplo entre 0,8 y 1,2 mm. La longitud de estos implantes puede estar comprendida por ejemplo entre 10 y 35 mm, por ejemplo del orden de 25 mm. Estos implantes dan resultados muy interesantes con bajas dosis de principio activo, por ejemplo del orden de 3 mg de acetato de triptorelina por implante. Dichos implantes pueden liberar el principio activo durante un periodo que puede llegar a 3 meses o más.

20 Además, se ha visto que la configuración del principio activo también podía influir en la difusión de este producto. En particular, cuando un principio activo se puede obtener en forma cristalizada o amorfa, la elección de una u otra forma no es indiferente.

25 La solicitud de patente EP 709 085 describe microcápsulas que comprenden un polímero y una sustancia activa hidrosoluble y amorfa. En particular, una cuestión importante es obtener partículas de sustancia activa de pequeño tamaño, y preferentemente de tamaño inferior a 10 μm . Esta solicitud no comprende, sin embargo, ningún procedimiento de preparación de dichas partículas y no se hace ninguna mención del efecto de la superficie específica de las partículas de principio activo sobre el perfil de liberación de las composiciones que contienen estas partículas. Ahora bien, la solicitante ya utiliza desde 1986 microcápsulas que comprenden una sustancia activa amorfa, el acetato de triptorelina vendido con la denominación Decapeptilo 3,75 mg, cuyo tamaño de partículas es de aproximadamente 8 μm solamente. Pero, ha comprobado que el tamaño de las partículas no es el único parámetro determinante para favorecer una liberación en un periodo prolongado que puede llegar hasta más de tres meses.

35 La cuestión del carácter amorfo no se plantea en principio para productos tales como péptidos o proteínas cuyo modo de obtención, especialmente la liofilización, conduce en la mayor parte de los casos a un producto amorfo, como es el caso para el Decapeptilo 3,75 mg.

40 La bibliografía ilustra abundantemente este fenómeno y se pueden citar los siguientes artículos: Hsu, C.C. *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 12 (1), 69-77 (1995) o Towns, J.K., *Journal of Chromatography, A*, 705 (1), 115-27 (1995).

45 La invención por lo tanto también se refiere a una composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende al menos un polímero o un copolímero biodegradable, preferentemente de peso molecular elevado, y al menos una sustancia activa hidrosoluble que presenta una superficie específica elevada. En particular, dicha superficie específica es superior a 2 m^2/g y preferentemente superior a 3 m^2/g . Más preferentemente, dicha superficie específica es superior a 5 m^2/g ó 10 m^2/g . Todavía, de forma más preferente, dicha superficie específica es superior a 20 m^2/g , y preferentemente superior a 30 m^2/g .

50 La invención se refiere preferentemente a las composiciones anteriores en las que la sustancia activa hidrosoluble es un péptido o una proteína.

55 Se refiere así mismo a las composiciones anteriores para las que la viscosidad del polímero o del copolímero está comprendida entre 0,5 y 1,6 dl/g en CHCl_3 , y preferentemente comprendida entre 0,9 y 1,6 dl/g en CHCl_3 . En particular, se podrá elegir la utilización de los polímeros o copolímeros de viscosidad comprendida entre 0,7 y 1,3 dl/g en CHCl_3 , y todavía más preferentemente polímeros o copolímeros de viscosidad comprendida entre 0,9 y 1,3 dl/g. Los PLGA serán polímeros particularmente adaptados. Preferentemente, dichos PLGA se prepararán a partir de 40 a 90% de láctido y de 10 a 60% de glicólido, y más preferentemente a partir de 70 a 80% de láctido y de 20 a 30% de glicólido. Preferentemente, las sustancias activas hidrosolubles incorporadas en las microcápsulas o implantes serán proteínas o péptidos.

60 Las composiciones que comprenden una sustancia activa de superficie específica elevada serán preferentemente tales que la viscosidad del polímero o del copolímero esté comprendida entre 0,5 y 1,6 dl/g en CHCl_3 y que el polímero o el copolímero presente un carácter hidrófilo, siendo el índice de ácido de este último superior a 1 meq de KOH por gramo de polímero o copolímero, y preferentemente superior a 1,2, más preferentemente 1,5 meq incluso 2 meq de KOH por gramo de polímero o copolímero.

65 La invención se refiere además a composiciones en forma de microcápsulas o de implantes que comprenden una sustancia activa de superficie específica elevada caracterizada porque el polímero o copolímero es un PLGA, prefe-

ES 2 303 353 T3

rentemente un PLGA preparado a partir de 70 a 80% de lactido y de 20 a 30% de glicólido, estando comprendida la viscosidad de dicho PLGA entre 0,5 y 1,6 dl/g en CHCl₃ y siendo la sustancia activa incorporada en las microcápsulas o implantes una proteína o un péptido.

- 5 Estas microcápsulas o implantes permiten un perfil de liberación monofásico en el que el pico inicial (o “burst” en inglés) se reduce con respecto a otras preparaciones utilizando un polímero de peso molecular más pequeño, de forma que permitan liberar la sustancia activa en un periodo prolongado que puede llegar hasta más de tres meses.

10 En otros términos, la solicitante ha descubierto que las propiedades de liberación, principalmente de liberación de tipo monofásico, de composiciones en forma de microcápsulas o de implantes, en particular de composiciones a base de PLGA, y que comprenden como principio activo un péptido o una proteína se mejoran considerablemente si al menos una de las siguientes características está presente:

- 15 a) el polímero o copolímero es un PLGA que presenta una viscosidad en cloroformo superior a 0,5 dl/g, preferentemente superior a 0,9 dl/g e inferior en principio a 1,6 dl/g;
- b) el polímero o copolímero es un PLGA preparado a partir de 70 a 80% de lactido y de 20 a 30% de glicólido;
- 20 c) el polímero o el copolímero presenta un carácter hidrófilo, y tiene preferentemente un índice de ácido superior a 1 meq de KOH, y más preferentemente superior a 1,2 incluso 1,5 meq de KOH por gramo de polímero o de copolímero;
- 25 d) el principio activo, preferentemente un péptido o una proteína, tiene una superficie específica elevada y superior a 2 m²/g, preferentemente superior a 10 m²/g, más preferentemente superior a 20 m²/g e incluso superior a 30 m²/g;

pudiendo estar estas características opcionalmente combinadas con la utilización de un L-PLGA en lugar de un D,L-PLGA.

- 30 En el estado actual de sus conocimientos, la solicitante estima que la característica d) es muy importante por sí sola y se puede combinar ventajosamente con las otras características a), b) o c). En particular, se podrá combinar la característica d) con las siguientes características: a) sola, b) sola, c) sola, a) y b) juntas, a) y c) juntas, b) y c) juntas, o a), b) y c) juntas. Se combinará de forma más preferente la característica d) con al menos la característica c).

35 Entre las sustancias activas utilizables para los diferentes aspectos de la invención, se pueden citar principalmente las proteínas y los péptidos. Dichas sustancias activas se podrán elegir por ejemplo entre el grupo constituido por las siguientes sustancias: la triptorelina o una de sus sales, en particular el acetato de triptorelina, el lanreotido o una de sus sales, en particular el acetato de lanreotido, el octreotido o una de sus sales (tal como se describe por ejemplo en la patente europea EP 29 579), en particular el acetato o el pamoato de octreotido, un compuesto que tenga una actividad LH-RH tal como la triptorelina, la goserelina, la leuporelina, la busarelina o sus sales, un antagonista de LH-RH, un antagonista de GPIIb/IIIa, un compuesto que tenga una actividad similar a un antagonista de GPIIb/IIIa, la eritropoyetina (EPO) o uno de sus análogos, los diferentes interferones α , el interferón β ó γ , la somatostatina, un derivado de la somatostatina tal como el descrito en la patente europea EP 215 171, un análogo de la somatostatina tal como se describe en la patente estadounidense US 5.552.520 (esta patente comprende ella misma una lista de otras patentes que describen análogos de la somatostatina que están incorporados como referencia a la presente solicitud), la insulina, una hormona del crecimiento (GHRP), un factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF), un péptido liberador de la hormona del crecimiento (GHRP), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), una hormona melanocito-estimulante (MSH), una hormona liberadora de tirotropina (TRH) o una de sus sales o derivados, una hormona estimulante del tiroides (TSH), una hormona luteinizante (LH), una hormona estimulante de los folículos (FSH), una hormona paratiroidea (PTH) o uno de sus derivados, un hidrocloreuro de lisozima, un péptido unido a la hormona paratiroidea (PTHrp), un fragmento de péptido con N terminal (posición 1→34) de la hormona PTH humana, la vasopresina o uno de sus derivados, la oxitocina, la calcitonina, un derivado de la calcitonina que tenga una actividad similar a la de la calcitonina, un péptido unido a un gen de la calcitonina (CGRP), el glucagón, un péptido similar al glucagón (GLP), la gastrina, un péptido liberador de gastrina (GRP), la secretina, la pancreozimina, la colecistocinina, la angiotensina, el lactógeno de la placenta humana, la gonadotropina coriónica humana (HCG), la encefalina, un derivado de la encefalina, el factor estimulador de colonias (CSF), la endorfina, la ciotorfina, las interleucinas, por ejemplo la Interleucina 2, la tuftsinina, la timopoyetina, la timoestimulina, el factor tímico humoral (THF), el factor tímico sérico (FTS), un derivado del factor tímico sérico (FTS), la timosina, el factor tímico X, el factor de necrosis tumoral (TNF), la motilina, la bombesina o uno de sus derivados tales como los descritos en la patente estadounidense US 5.552.520 (esta patente comprende ella misma una lista de otras patentes que describen derivados de la bombesina que están incorporados como referencia a la presente invención), la prolactina, la neurotensina, la dinorfina, la caeruleina, la sustancia P, la urocina, la asparaginasa, la bradicinina, la caliceína, el factor de crecimiento nervioso, un factor de coagulación sanguínea, la polimixina B, la colistina, la gramicidina, la bacitracina, un péptido que estimula la síntesis protéica, un antagonista de la endotelina o una de sus sales o derivados, un polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o uno de sus fragmentos, un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), una proteína morfogenética ósea (BMP), un polipéptido que activa la adenilataciclase pituitaria (PACAP), el neuropéptido Y (NPY), el péptido YY (PYY), un polipéptido inhibidor gástrico (GIP), y polinucléotidos, principalmente ARN de doble cadena (ARNdb) como los descritos en la solicitud de patente EP 0300680 o la patente francesa No. 2 622 586.

ES 2 303 353 T3

5 Por ARNdb, se entiende preferentemente el ácido poliadenílico complejado con el ácido poliuridílico, también llamado poli(A)-poli(U) o Poli-adenur[®]. Se pueden utilizar otros ARNdb para la invención, principalmente un complejo del ácido poli-inosínico con el ácido policitidílico, también conocido con el nombre de poli(I)-poli(C), así como estos mismos complejos modificados por la introducción de ácido uridílico en la cadena del ácido policitidílico, tal como el producto Ampligen[®] de la sociedad HEMISPHERx (para una descripción de estos productos, remítase principalmente a la solicitud de patente europea EP 0300680). El ARNdb utilizado puede ser por ejemplo una mezcla de ARNdb tales como se han definido anteriormente. Preferentemente, los ARNdb se preparan según el procedimiento descrito en la patente francesa No. 2 622 586.

10 Una superficie específica elevada se puede obtener para las sustancias activas anteriormente citadas cuando son hidrosolubles o se vuelven hidrosolubles, por ejemplo por salificación o injertando en su estructura una cadena hidrosoluble. Esto es particularmente válido para los péptidos y las proteínas anteriormente citadas. Cualquier otra sustancia activa hidrosoluble, o una de sus sales o precursores, y en particular las sales obtenidas por salificación con el ácido acético, se podrá emplear también por el experto en la técnica para este aspecto de la invención si lo considera útil.

15 Según uno de los aspectos preferidos de la invención, el péptido o la proteína de superficie específica elevada se eligen entre un grupo compuesto por el acetato de triptorelina, el acetato de lanreótido o el acetato de octreótido.

20 Por péptido y/o proteína, se entiende en la presente solicitud tanto el péptido y/o la proteína mismos como fragmentos, sales o derivados farmacológicamente activos de estos péptidos o proteínas.

25 La sustancia activa hidrosoluble tal como la utilizada para fabricar microcápsulas o implantes según la invención, y en particular el acetato de triptorelina, el acetato de lanreotido, el acetato de octreotido, la goserelina, la leuprorelina, la buserelina o sus sales, se obtiene preferentemente mediante un procedimiento que comprende principalmente dos etapas:

- una etapa de liofilización que comprende un enfriamiento rápido de una disolución diluida de la sustancia hidrosoluble en un medio a una temperatura inferior a -50°C, y preferentemente inferior a -70°C;
- 30 - opcionalmente una etapa de trituración; preferentemente, esta etapa comprenderá una trituración ultrasónica.

35 Por disolución diluida de la sustancia activa, se entiende una disolución con una concentración de dicha sustancia activa inferior a la mitad de la concentración de saturación, y preferentemente inferior a un cuarto de dicha concentración de saturación cuando ésta es al menos igual a 200 g/l. Este procedimiento permite obtener una sustancia activa que presenta una superficie específica elevada.

40 Por enfriamiento rápido, hay que entender el contacto con un medio a baja temperatura que provoca una congelación instantánea de la disolución de la sustancia hidrosoluble.

Para la liofilización, se podrá por ejemplo congelar la disolución en una bandeja que esté inmersa en un depósito de nitrógeno líquido, antes de proceder a la liofilización propiamente dicha.

45 Preferentemente, con el fin de obtener una superficie específica máxima, el enfriamiento rápido de la disolución estará precedido por una micronización de la disolución de la sustancia activa. Cuando la disolución de la sustancia activa se microniza previamente, la temperatura del medio a baja temperatura podrá ser inferior a -50°C solamente.

50 Por ejemplo, para obtener una superficie específica muy elevada, se podrá elegir la atomización de la disolución pulverizándola a través de un atomizador sobre una placa metálica a muy baja temperatura. La temperatura de la placa será preferentemente inferior a -50°C, y más preferentemente inferior a -70°C incluso -80°C ó -120°C. Esta temperatura se podrá alcanzar por ejemplo haciendo enfriar una placa metálica en un medio a muy baja temperatura como por ejemplo el nitrógeno líquido. Según una variante preferida de la invención, la placa metálica está hueca y la disolución se pulveriza mediante un atomizador en el interior de dicha placa.

55 Se pueden considerar otras técnicas de congelación, por ejemplo la atomización de la disolución de la sustancia activa en un baño de un no-disolvente de dicha sustancia activa previamente refrigerado. Como no-disolvente, se preferirá un gas licuado como por ejemplo el nitrógeno líquido.

60 Otra posibilidad es la de congelar la disolución de sustancia activa en una bandeja giratoria refrigerada ("drum-freezing"). Tal como se ha indicado anteriormente, esta congelación estará precedida preferentemente por una micronización de la disolución de sustancia activa.

65 Cuando el procedimiento de congelación en una bandeja se aplica a una sustancia activa para preparar microcápsulas o implantes de liberación prolongada según la invención, la superficie específica de la sustancia activa, después de la liofilización pero antes de la trituración, será preferentemente superior a 2 m²/g. De forma más preferente, la superficie específica de la sustancia activa será superior a 3 m²/g, incluso 5 m²/g.

ES 2 303 353 T3

Si es necesaria una superficie específica superior a 10 m²/g, será preferible recurrir al procedimiento que incluye una etapa de micronización. Preferentemente, la superficie específica obtenida para la sustancia activa después de la liofilización será superior a 15 m²/g. Todavía más preferentemente, esta superficie específica será superior a 20 m²/g, incluso 30 m²/g.

5

Para hacer variar las superficies específicas obtenidas, se podrán hacer variar las condiciones de congelación de la disolución de la sustancia activa jugando con diferentes parámetros tales como por ejemplo la velocidad de congelación o la concentración de la disolución.

10 La superficie específica de la sustancia activa es un factor favorable para obtener una liberación en un periodo prolongado, en particular en el caso de las microcápsulas. En efecto, tal como se ha dicho, partículas de una sustancia activa del mismo tamaño pero de superficies específicas diferentes darán con el mismo excipiente polimérico resultados completamente diferentes.

15 La invención tiene por lo tanto como objetivo procedimientos tal como se han descrito anteriormente aplicados a una sustancia hidrosoluble biológicamente activa. Se refiere también a la sustancia hidrosoluble biológicamente activa tal como la obtenida por estos procedimientos, que presenta una superficie específica elevada.

20 En particular, la invención se refiere al acetato de triptorelina, el acetato de lanreótido o al acetato de octreótido tal como se han obtenido con los procedimientos descritos anteriormente, o un ARN de doble cadena, preferentemente un complejo de ácido poliadenílico con el ácido poliuridílico, tal como se ha obtenido con estos procedimientos.

25 Como se ha indicado anteriormente, las composiciones según la invención encuentran su aplicación preferentemente en el campo farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un paciente por diferentes vías; sin embargo, la vía preferida es la vía inyectable subcutánea o intramuscular. Las microcápsulas según la invención pueden, en primer lugar, estar en suspensión en un vehículo apropiado destinado a la inyección, como una disolución acuosa de cloruro de sodio o una disolución acuosa de manitol.

30 A menos de que se defina de otra forma, todas las técnicas y ciencias empleadas aquí tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en el campo al que pertenece esta invención. Asimismo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y cualquier otra referencia mencionada aquí se incorporan como referencia.

35 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y en ningún caso deben ser considerados como un límite al alcance de la invención.

Ejemplos

40 Para todos estos ejemplos, las viscosidades inherentes (IV) se han medido según los métodos clásicos de medida del tiempo de flujo tales como los descritos en "Pharmacopée Européenne", 1997, páginas 17-18 (método del tubo capilar). Excepto si se dice lo contrario, estas viscosidades se han medido en cloroformo a una concentración de 0,1% a 25°C, o en hexafluoroisopropanol a una concentración de 0,5% a 30°C. La superficie específica de la sustancia activa, cuando se ha medido, se ha determinado por el método llamado método B.E.T. (absorción de una monocapa de nitrógeno en la sustancia activa), método bien conocido por el profesional.

45

Para los siguientes ejemplos, se llamará péptido "modificado" a un péptido que se haya sometido al procedimiento de liofilización según la invención, por oposición al péptido "no modificado", que está liofilizado de forma clásica (sin enfriamiento brusco a baja temperatura).

50 Ejemplo 1

Se disuelven 16,620 g de acetato de triptorelina "no modificado" en 554 ml de agua. La disolución se congela en una bandeja inmersa en un depósito de nitrógeno líquido, y luego se liofiliza.

55 Se obtienen así 15,18 g de acetato de triptorelina "modificado" con un rendimiento de 91,34%. Este compuesto presenta una superficie específica de 4,7 m²/g frente a 0,8 m²/g antes de la liofilización.

60 A continuación se lleva a cabo la trituración con ultrasonidos del acetato de triptorelina: 15 minutos son suficientes para obtener partículas inferiores a 10 μm para el péptido modificado (mientras que son necesarios 30 minutos para obtener dicha granulometría con el péptido no modificado).

65 La etapa de encapsulación se lleva a cabo a continuación según el método de coacervación tal como se ha descrito en las patentes europea EP 52 510 y estadounidense US 3.773.919; partiendo de 3,378 g de este acetato de triptorelina modificado y triturado y una disolución al 7,30% de D,L-PLGA (D,L-PLGA compuesto de 75% de DL-láctido y 25% de glicólido, viscosidad inherente en cloroformo = 0,70 dl/g, índice de ácido = 1,61 meq de KOH/g) en diclorometano, se añaden 390 ml de aceite de silicona para formar microcápsulas mediante el procedimiento de coacervación. Estas microcápsulas se recuperan después de inmersión en un baño de heptano (221) y filtración sobre una membrana de 10 μm.

ES 2 303 353 T3

Ejemplo 2

Se añaden 0,338 g de acetato de triptorelina no modificado, de granulometría igual a 8 μm después de trituración con ultrasonidos durante 30 minutos, con agitación, a una disolución al 7,30% de D,L-PLGA en diclorometano (PLGA equivalente al descrito en el Ejemplo 1). Se añaden 40 ml de aceite de silicona para formar microcápsulas que se precipitan a continuación en un baño de heptano (2 l) y luego se filtran sobre una membrana de 10 μm .

Ejemplos 3 a 6

Se añaden 0,338 g de acetato de triptorelina modificado según las condiciones descritas en la siguiente Tabla N° 1, después de trituración con ultrasonidos, a una disolución al 7,30% de una mezcla 33,3%/33,3%/33,3% de tres D,L-PLGA (con las características descritas en la siguiente Tabla N° 2) en diclorometano. Se añaden 40 ml de aceite de silicona para formar microcápsulas que se precipitan a continuación en un baño de heptano (2 l) y luego se filtran sobre una membrana de 10 μm .

TABLA N° 1

Ejemplo	Concentración g/l	Cantidad de acetato de triptorelina (g)	Cantidad de agua (ml)	Superficie específica m ² /g
3	200	3	15	4,4
4	150	3	20	4,7
5	100	3	30	4,8
6	50	3	60	7,3

La superficie específica del acetato de triptorelina de partida (no modificado) es de 0,8 m²/g.

Las características fisicoquímicas de los tres polímeros mezclados se recogen en la siguiente Tabla N° 2:

TABLA N° 2

características	PLGA No. 1	PLGA No. 2	PLGA No. 3
Relación láctido/glicólido	D,L-PLGA 50:50	D,L-PLGA 75:25	D,L-PLGA 75:25
Viscosidad inherente en CHCl ₃ (dl/g)	0,47	0,61	0,70
Índice de ácido (meq de KOH/g)	2,68	2,08	1,61

Ejemplo 7

Se disuelven 22,560 g de acetato de lanreótido no modificado en 752 ml de agua. La disolución se congela en una bandeja inmersa en un depósito de nitrógeno líquido, y luego se liofiliza. Se obtienen 21,75 g de acetato de lanreótido modificado, de superficie específica igual a 4,4 m²/g, con un rendimiento de 96,41%.

La etapa de encapsulación se lleva a cabo a continuación según el método de coacervación tal como se ha descrito en las patentes europea EP 52 510 y estadounidense US 3.773.919; partiendo de 7,5 g de este acetato de triptorelina modificado y triturado y de una disolución al 3,7% de D,L-PLGA (D,L-PLGA compuesto de 50% de DL-láctido y 50% de glicólido, viscosidad inherente en HFIP = 0,55 dl/g) en diclorometano, se añaden 650 ml de aceite de silicona para formar microcápsulas mediante el procedimiento de coacervación. Estas microcápsulas se recuperan después de inmersión en un baño de heptano (30 l) y filtración sobre una membrana 10 μm .

Ejemplos 8 y 9

Se han fabricado microcápsulas de acetato de triptorelina con D,L-PLGA (D,L-PLGA compuesto de 75% de DL-láctido y 25% de glicólido) de diferentes pesos moleculares medios en peso (Mw). Las fabricaciones se han efectuado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con un acetato de triptorelina de superficie específica igual a 4,7 m²/g.

ES 2 303 353 T3

Los parámetros fisicoquímicos de los Ejemplos 8 y 9 se recogen en la siguiente Tabla:

Ejemplo	Mw THF	IV CHCl₃ (dl/g)	Índice de ácido (meq de KOH/g)
8	58400	0,61	2,08
9	132650	0,93	1,31

Ejemplo 10

Se han fabricado microcápsulas según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con D,L-PLGA (D,L-PLGA compuesto de 75% de DL-láctido y 25% de glicólido; peso molecular determinado en THF: 80100; viscosidad en cloroformo: 0,75 dl/g, índice de ácido = 0,40 meq de KOH/g) con tendencia hidrófoba.

Ejemplo 11

Se han fabricado microcápsulas según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a partir de un L-PLGA (L-PLGA compuesto de 75% de L-láctido y 25% de glicólido; peso molecular en THF: 99260; viscosidad en cloroformo: 0,78 dl/g, índice de ácido = 1,80 meq de KOH/g) de tendencia cristalina.

Ejemplo 12

A cuatro partes, en peso, de polvo de D,L-PLGA (PLGA compuesto de 75% de láctido y 25% de glicólido; peso molecular determinado en THF: 103810; viscosidad inherente en cloroformo: 0,82 dl/g) se le añade una parte, en peso, de acetato de triptorelina.

Se destruyen los grumos por tamizado en una malla de 400 μm , se mezcla durante 20 minutos a 42 vueltas por minuto y la mezcla se extruye a 120°C con una extrusora de tornillo, a través de una boquilla de 1 mm de ranura. A continuación se enfría con aire y se calibra por estirado (máquina de estirado) con un diámetro final de 0,85 mm.

La riqueza de la mezcla por unidad de longitud (mm) se determina y los microimplantes se dosifican con 3 mg de triptorelina cortando los tubos de las piezas extruidas en longitudes calculadas (aquí, 24 mm). Finalmente, se controla el peso de cada microimplante.

Ejemplos 13 y 14

Se utiliza el mismo protocolo para estos dos Ejemplos:

Se disuelven 5 g de acetato de lanreótido en agua para dar a la disolución la concentración elegida (por ejemplo, para obtener una concentración de 30 g/l, se añaden 167 ml de agua estéril). Esta disolución se atomiza mediante un pulverizador de 500 ml, cuyo chorro se regula de forma que se obtengan gotitas lo más finas posibles. Las gotitas obtenidas se proyectan en una bandeja cuyo fondo está sumergido en nitrógeno líquido. Se introducen previamente en la bandeja dos sondas de temperatura para permitir seguir la evolución de la temperatura del producto.

Una vez congelado el producto, la bandeja se introduce en un liofilizador cuya placa está a aproximadamente -54°C.

Se deja que se equilibre la temperatura de los productos y de la placa durante 1 hora. Después se pasa a la fase de sublimación (la temperatura de la placa se fija a 20°C y la presión en la cuba a 100 μbares). Esta fase dura aproximadamente 30 horas. La temperatura final media del producto es de 13°C. La desecación secundaria que sigue (presión en la cuba 50 μbares) dura aproximadamente 24 horas. La temperatura final media del producto es de 20°C.

Las características de los reactivos empleados y de los productos obtenidos se resumen en la siguiente Tabla:

características	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Peso de acetato de lanreótido empleado (g)	5,00	5,00
Concentración de la disolución (g/l)	30	10
Peso de acetato de lanreótido recuperado	4,54	4,10
Superficie específica obtenida (m²/g)	36	43

ES 2 303 353 T3

El acetato de lanreótido de superficie específica 43 m²/g obtenido anteriormente (Ejemplo 14) se incorpora en microcápsulas según el siguiente procedimiento:

Se pesan 0,782 g de acetato de lanreótido en un tubo de vidrio. Se añaden 15 ml de diclorometano a la sal del péptido. La trituración del péptido se realiza con ultrasonidos mediante un generador de ultrasonidos equipado con un amplificador y una sonda de extremo plano o sumergido (frecuencia = 50 Hz, potencia 250 W; duración aproximada de la trituración 15 min).

La etapa de encapsulación se realiza a continuación según el método de coacervación tal como se ha descrito en las patentes europea EP 52 510 y estadounidense US 3.773.919 utilizando los 0,782 g de acetato de lanreótido triturados y una disolución de 4 g de D,L-PLGA 50:50 (IV = 0,48 dl/g en CHCl₃) en 35 ml de diclorometano. Se añaden 34,2 ml de aceite de silicona para formar microcápsulas mediante el procedimiento de coacervación. Estas microcápsulas se recuperan después de inmersión en un baño de heptano (2,5 l) y filtración sobre una membrana 10 μm.

Las microcápsulas obtenidas se pueden secar a continuación a vacío, se reparten en frascos, y se liofilizan con excipientes (por ejemplo ingredientes de relleno o tensioactivo) para ser almacenadas en buenas condiciones y facilitar la suspensión de las microcápsulas.

Ejemplos 15 y 16

Se utiliza un protocolo análogo al del Ejemplo 1 para estos dos Ejemplos. El péptido utilizado es el mismo que el de estos Ejemplos. Las características en términos de PLGA utilizado, de cantidad de péptido empleado (para estos ejemplos, el acetato de triptorelina modificado) y parámetros de preparación de microcápsulas se dan en la siguiente Tabla:

características	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Peso de acetato de triptonelina modificado empleado (g)	2,58	2,58
Cantidad de polímero empleado (g)	30	30
Cantidad de aceite de silicona empleado (ml)	600	650
Cantidad de diclorometano empleado (ml)	812	812
Proporción láctido/glicólido	75/25	75/25
Viscosidad del PLGA en CHCl ₃ (dl/g)	0,96	0,96
Índice de ácido medido	1,22	1,12

Estudio de los perfiles de liberación de microcápsulas según la invención

Para ilustrar el interés de las microcápsulas según la invención, se ha realizado el estudio de sus perfiles de liberación *in vitro*.

Para cada uno de los ejemplos 1 a 11 y 15 a 16, se mide la liberación de tres muestras de ensayo de aproximadamente 25 mg de microcápsulas (aproximadamente 20 mg para el Ejemplo 7), colocadas en 4 ml de disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Se extrae después de 1 hora, 1 día y 4 días de liberación en la disolución mantenida a 37°C.

Se dosifica la triptorelina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con respecto a un gramo de patrón en modo gradiente en el sistema ácido trifluoroacético (TFA).

Para obtener el gramo de patrón estándar para la triptorelina, se prepara una disolución T₁ de la siguiente manera: se coloca una muestra para ensayo de alrededor de 7,5 mg de acetato de triptorelina de referencia en un matraz de 50 ml; se completa hasta 50 ml con una disolución de ácido acético al 0,1%. A partir de la disolución T₁, se preparan las disoluciones T₂ y T₃ procediendo como sigue: para T₂, se toman 10 ml de disolución T₁ y se completa a 20 ml con la disolución de ácido acético al 0,1%. Para la disolución T₃, se toma 1 ml de disolución T₁ y se completa a 50 ml con la disolución de ácido acético al 0,1%.

El lanreótido se dosifica de forma análoga mediante HPLC. Para obtener el intervalo de calibración estándar para el lanreótido, se prepara una disolución T'₁ de la siguiente forma: se coloca una muestra para ensayo de alrededor de 16,5 mg de acetato de triptorelina de referencia en un matraz de 50 ml; se completa hasta 50 ml con una disolución de ácido acético al 0,1%. A partir de la disolución T'₁, se preparan las disoluciones T'₂, T'₃, T'₄ y T'₅ procediendo como

ES 2 303 353 T3

sigue: para T₂, se toman 10 ml de disolución T₁ y se completa hasta 25 ml con la disolución de ácido acético al 0,1%. Para la disolución T₃, se toman 5 ml de disolución T₁ y se completa hasta 25 ml con la disolución de ácido acético al 0,1%. La disolución T₄ se obtiene por dilución de 2 ml de disolución T₁ en una disolución de ácido acético al 0,1% para obtener un volumen total de 25 ml, y la disolución T₅ por dilución de 1 ml de disolución T₁ en una disolución de ácido acético al 0,1% para obtener un volumen total de 25 ml.

La cantidad de acetato de triptorelina o de acetato de lanreótido liberado se determina en porcentaje con respecto a la cantidad de acetato de triptorelina o de acetato de lanreótido inicialmente presente (100%), que sirve de referencia.

Los resultados de los ensayos *in vitro* se resumen en la siguiente Tabla:

Ejemplos	Tasa de liberación acumulada (%)		
	1 hora	1 día	4 días
1	8	16	27
2	9	47	57
3	10	45	67
4	10	37	65
5	9	41	66
6	8	30	55
7	3	14,5	28,3
8	11	40	67
9	2	4	6
10	5	12	14
11	1	2	2
15	2	4	13
16	2	5	10

Los resultados de los ensayos *in vivo* están perfectamente correlacionados con los de los ensayos *in vitro*. A modo de ejemplo, se inyectan unas microcápsulas del ejemplo 1, con una dosis de 1,2 mg/kg, por vía intramuscular en ratas. Una dosis plasmática ha mostrado que la tasa de triptorelina permanecía constantemente superior a 0,1 ng/ml durante un periodo de más de 90 días. Los mismos estudios llevados a cabo con microcápsulas del ejemplo 2 han demostrado que la tasa de testosterona permanecía constantemente inferior a 1 ng/ml durante un periodo de más de 90 días. Por otra parte, también se han inyectado microcápsulas del ejemplo 9 por vía intramuscular en ratas de 1,2 mg/kg y una dosis plasmática ha demostrado que la tasa de triptorelina permanecía constantemente superior a 0,1 ng/ml durante un periodo de más de 90 días.

Los microimplantes del ejemplo 12 se han ensayado *in vivo* de la siguiente forma: se ha inyectado una dosis total de 3 mg de triptorelina por vía intramuscular en 6 perros Beagles (peso de aproximadamente 12 kg) en un músculo de la pata trasera de cada uno de estos animales. Una dosis plasmática ha mostrado que la tasa de triptorelina permanecía constantemente superior a 0,1 ng/ml durante un periodo de más de 90 días.

ES 2 303 353 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende un excipiente o una mezcla de excipientes poliméricos o copoliméricos biodegradables y una sustancia activa o una mezcla de sustancias activas, pudiendo dichas microcápsulas o dichos implantes liberar la sustancia activa o la mezcla de sustancias activas durante un periodo prolongado que puede llegar hasta tres meses o más según un perfil esencialmente monofásico, estando dicha composición **caracterizada** porque:
- 10 - cuando la composición está en forma de microcápsulas, los excipientes comprenden copolímeros cuya viscosidad está comprendida entre 0,9 dl/g y 1,6 dl/g en CHCl_3 y el procedimiento de preparación de dichas microcápsulas no comprende una etapa de fusión de dichas microcápsulas
 - 15 - o bien, cuando la composición está en forma de implantes, la viscosidad de dichos polímeros o copolímeros está comprendida entre 0,5 dl/g y 1,6 dl/g en CHCl_3 .
- 20 2. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el excipiente polimérico o copolimérico biodegradable posee una viscosidad inherente al menos igual a 0,9 dl/g en CHCl_3 .
- 20 3. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque el polímero biodegradable es un copolímero de láctido y de glicólido (PLGA).
- 25 4. Composición según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el índice de ácido del polímero o copolímero es superior a 1 meq de KOH por gramo de polímero o copolímero, y preferentemente superior a 1,2 ó 1,5 meq de KOH por gramo de polímero o copolímero.
- 30 5. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según la reivindicación 3 ó 4, **caracterizada** porque el PLGA se prepara a partir de 70 a 80% de láctido y de 20 a 30% de glicólido.
- 30 6. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el polímero biodegradable es un copolímero de L-láctido y de glicólido.
- 35 7. Composición en forma de microcápsulas o de implantes que comprende al menos un excipiente o una mezcla de excipientes poliméricos o copoliméricos biodegradables y al menos una sustancia activa hidrosoluble que presenta una superficie específica elevada.
- 40 8. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según la reivindicación 7, **caracterizada** porque la superficie específica activa es superior a 2 m²/g y preferentemente superior a 3 m²/g.
- 40 9. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la superficie específica de la sustancia activa es superior a 5 m²/g, y preferentemente superior a 10 m²/g.
- 45 10. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según la reivindicación 9, **caracterizada** porque la superficie específica de la sustancia activa es superior a 20 m²/g, y preferentemente superior a 30 m²/g.
- 50 11. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizada** porque la viscosidad del polímero o del copolímero está comprendida entre 0,9 y 1,6 dl/g en CHCl_3 , y preferentemente comprendida entre 0,9 y 1,6 dl/g en CHCl_3 .
- 50 12. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, **caracterizada** porque el polímero o el copolímero presenta un carácter hidrófilo, siendo el índice de ácido de este último superior a 1 meq de KOH por gramo de polímero o copolímero, y preferentemente superior a 1,2 ó 1,5 meq de KOH por gramo de polímero o copolímero.
- 55 13. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, **caracterizada** porque el polímero o copolímero es PLGA, preferentemente un PLGA preparado a partir de 70 a 80% de láctido y de 20 a 30% de glicólido.
- 60 14. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la sustancia activa es un proteína o un péptido.
- 65 15. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la sustancia activa se elige entre el grupo constituido por las siguientes sustancias: la triptorelina o una de sus sales, en particular el acetato de triptorelina, el lanreotido o una de sus sales, en particular el acetato de lanreotido, el octreótido o una de sus sales, en particular el acetato o el pamoato de octreótido, un compuesto que tenga una actividad LH-RH tal como la triptorelina, la goserelina, la leuprorelina, la busarelina o sus sales, un antagonista de LH-RH, un antagonista de GPIIb/IIIa, un compuesto que tenga una actividad similar a un antagonista de GPIIb/IIIa,

ES 2 303 353 T3

la eritropoyetina (EPO) o uno de sus análogos, los diferentes interferones α , el interferón β ó γ , la somatostatina, un derivado de la somatostatina, un análogo de la somatostatina, la insulina, una hormona del crecimiento, un factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF), un péptido liberador de la hormona del crecimiento (GHRP), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), una hormona melanocito-estimulante (MSH), una hormona liberadora de tirotrópina (TRH) o una de sus sales o derivados, una hormona estimulante del tiroides (TSH), una hormona luteinizante (LH), una hormona estimulante de los folículos (FSH), una hormona paratiroidea (PTH) o uno de sus derivados, un hidrocloreuro de liozima, un péptido unido a la hormona paratiroidea (PTHrp), un fragmento de péptido con N terminal (posición 1→34) de la hormona PTH humana, la vasopresina o uno de sus derivados, la oxitocina, la calcitonina, un derivado de la calcitonina que tenga una actividad similar a la de la calcitonina, un péptido unido a un gen de la calcitonina (CGRP), el glucagón, un péptido similar al glucagón (GLP), la gastrina, un péptido liberador de gastrina (GRP), la secretina, la pancreocimina, la colecistocinina, la angiotensina, el lactógeno de la placenta humana, la gonadotropina coriónica humana (HCG), la encefalina, un derivado de la encefalina, el factor estimulador de colonias (CSF), la endorfina, la ciotorfina, las interleucinas, por ejemplo la Interleucina 2, la tuftsina, la timopoyetina, la timoestimulina, el factor tímico humoral (THF), el factor tímico sérico (FTS), un derivado del factor tímico sérico (FTS), la timosina, el factor tímico X, el factor de necrosis tumoral (TNF), la motilina, la bombesina o uno de sus derivados, la prolactina, la neurotensina, la dinorfina, la caeruleina, la sustancia P, la urocinasa, la asparaginasa, la bradicinina, la calcitreina, el factor de crecimiento nervioso, un factor de coagulación sanguínea, la polimixina B, la colistina, la gramicidina, la bacitracina, un péptido estimulante de la síntesis protéica, un antagonista de la endotelina o una de sus sales o derivados, un polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o uno de sus fragmentos, un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), una proteína morfogenética ósea (BMP), un polipéptido que activa la adenilataciclase pituitaria (PACAP), el neuropéptido Y (NPY), el péptido YY (PYY), un polipéptido inhibidor gástrico (GIP), y polinucléotidos, principalmente ARN de doble cadena.

16. Composición en forma de microcápsulas o de implantes según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** porque la sustancia activa se elige entre un grupo compuesto por acetato de triptorelina, acetato de lanreótido o acetato de octreótido.

17. Procedimiento de preparación de una composición según una de las reivindicaciones anteriores que comprende la preparación de una sustancia hidrosoluble que presenta una superficie específica elevada, que comprende las siguientes etapas:

- una etapa de liofilización de la sustancia hidrosoluble que comprende un enfriamiento rápido de una disolución diluida de la sustancia hidrosoluble en un medio de temperatura inferior a -50°C , y preferentemente inferior a -70°C ;
- opcionalmente una etapa de trituración, que comprende preferentemente una trituración ultrasónica.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque la disolución diluida es una disolución con una concentración inferior a la mitad de la concentración de saturación.

19. Procedimiento según la reivindicación 17 ó 18, **caracterizado** porque la sustancia hidrosoluble presenta una concentración de saturación de al menos 200 g/l y porque la disolución diluida es una disolución con una concentración inferior a un cuarto de la concentración de saturación.

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizado** porque el enfriamiento rápido se realiza después de una etapa de micronización de la disolución de la sustancia activa, consistiendo dicha etapa de micronización preferentemente en el paso de la disolución de la sustancia activa por un atomizador.

21. Composición según la reivindicación 1-16 que comprende una sustancia activa, preferentemente una proteína o un péptido, tal como se ha obtenido mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 20.

22. Composición según la reivindicación 21, **caracterizada** porque la sustancia activa se elige entre el grupo constituido por las siguientes sustancias: la triptorelina o una de sus sales, en particular el acetato de triptorelina, el lanreótido o una de sus sales, en particular el acetato de lanreótido, el octreótido o una de sus sales, en particular el acetato de octreótido, un compuesto que tenga una actividad LH-RH tal como la triptorelina, la goserelina, la leuprorelina, la buserelina o sus sales, un antagonista de LH-RH, un antagonista de GPIIb/IIIa, un compuesto que tenga una actividad similar a un antagonista de GPIIb/IIIa, la eritropoyetina (EPO) o uno de sus análogos, los diferentes interferones α , el interferón β ó γ , la somatostatina, un derivado de la somatostatina, un análogo de la somatostatina, la insulina, una hormona del crecimiento, un factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF), un péptido liberador de la hormona del crecimiento (GHRP), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), una hormona melanocito-estimulante (MSH), una hormona liberadora de tirotrópina (TRH) o una de sus sales o derivados, una hormona estimulante del tiroides (TSH), una hormona luteinizante (LH), una hormona estimulante los folículos (FSH), una hormona paratiroidea (PTH) o uno de sus derivados, un péptido unido a la hormona paratiroidea (PTHrp), un fragmento de péptido con N terminal (posición 1→34) de la hormona PTH humana, la vasopresina o uno de sus derivados, la oxitocina, la calcitonina, un derivado de la calcitonina que tenga una actividad similar a la de la calcitonina, un péptido unido a un gen de la calcitonina (CGRP), el glucagón, un péptido similar al glucagón (GLP), la gastrina, un péptido liberador de gastrina (GRP), la secretina, la pancreocimina, la colecistocinina, la angiotensina, el lactógeno de la placenta humana, la gonadotropina coriónica humana (HCG), la encefalina, un derivado de la encefalina, el factor estimulador de

ES 2 303 353 T3

colonias (CSF), la endorfina, la ciotorfina, las interleucinas, por ejemplo la Interleucina 2, la tuftsina, la timopoyetina, la timoestimulina, el factor tímico humoral (THF), el factor tímico sérico (FTS), un derivado del factor tímico sérico (FTS), la timosina, el factor tímico X, el factor de necrosis tumoral (TNF), la motilina, la bombesina o uno de sus derivados, la prolactina, la neurotensina, la dinorfina, la caeruleina, la sustancia P, la urocinasa, la asparaginasa, la bradicinina, la calicreina, el factor de crecimiento nervioso, un factor de coagulación sanguínea, la polimixina B, la colistina, la gramicidina, la bacitracina, un péptido estimulante de la síntesis protéica, un antagonista de la endotelina o una de sus sales o derivados, un polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o uno de sus fragmentos, un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), una proteína morfogenética ósea (BMP), un polipéptido que activa la adenilateciclase pituitaria (PACAP), el neuropéptido Y (NPY), el péptido YY (PYY), un polipéptido inhibidor gástrico (GIP), y polinucléotidos, principalmente ARN de doble cadena.

23. Composición según la reivindicación 21 que comprende acetato de triptorelina, acetato de lanreótido o acetato de octreótido, tal como el obtenido mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones, como principio activo.

24. Composición según la reivindicación 21 que comprende ARN de doble cadena, preferentemente un complejo de ácido poliadenílico con el ácido poliuridílico, tal como el obtenido mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones, como principio activo.