



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 623**

51 Int. Cl.:

C08L 67/04 (2006.01)

C08G 63/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02788877 .5**

86 Fecha de presentación : **17.10.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1448710**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2004**

54 Título: **Derivados de poli ácido láctico biodegradables sensibles al pH formador de micelas poliméricas y utilizaciones de éstos para la administración de medicamentos débilmente hidrosolubles.**

30 Prioridad: **18.10.2001 KR 10-2001-0064164**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Samyang Corporation**
263, Yeonji-dong, Jongro-ku
Seoul 110-725, KR

72 Inventor/es: **Seo, Min-Hyo;**
Kim, Bong-Oh;
Choi, In-Ja y
Shim, Myung-Seob

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Derivados de poli ácido láctico biodegradables sensibles al pH formador de micelas poliméricas y utilidades de éstos para la administración de medicamentos débilmente hidrosolubles.

Campo industrial

La presente invención se refiere a derivados de poli ácido láctico capaces de formar micelas en solución acuosa con un pH de 4 o más alto y que tienen un grupo carboxilo terminal, y, más específicamente, a una composición de micelas poliméricas que comprende los derivados de poli ácido láctico.

Antecedentes de la invención

La solubilización de fármacos difícilmente solubles en agua es esencial para la administración de esos fármacos por vía oral o parenteral. Existen varios métodos convencionales para la solubilización de fármacos difícilmente solubles en agua. Por ejemplo, un fármaco difícilmente soluble en agua se puede disolver en una mezcla de un disolvente orgánico miscible con agua y agua. Alternativamente, la modificación estructural de un fármaco difícilmente soluble en agua desde su forma ácido o base a su forma de sal puede incrementar la hidrosolubilidad del fármaco. Otros métodos incluyen la formación de complejo de un fármaco difícilmente soluble en agua con una tercera sustancia o el atrapamiento, en micelas formadas por un agente tensioactivo, de un fármaco difícilmente soluble. Véase "La Teoría y la Práctica de la Farmacia Industrial", de Leon Lachman, Lea & Febiger, Filadelfia, 1986.

Entre los métodos anteriores está la formación de micelas por utilización de un agente tensioactivo el que se puede producir para que tenga un tamaño desde varios nm hasta varios μm , micelas que pueden ser finamente dispersadas en una solución acuosa. Por esa razón se ha preferido la utilización de micelas para la solubilización de fármacos difícilmente solubles en agua.

Los agentes tensioactivos tienen una estructura química que comprende un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo, donde el bloque hidrófilo tiene una elevada afinidad a agua por un lado y el bloque hidrófobo tiene una elevada afinidad para aceite por el otro. Si el bloque hidrófilo es el dominante, los agentes tensioactivos se disuelven mejor en agua, e inversamente, si el bloque hidrófobo es el dominante, los agentes tensioactivos se disuelven mejor en un disolvente orgánico. Los agentes tensioactivos se clasifican en iónicos y no-iónicos. En el método de solubilización para un fármaco difícilmente soluble en agua, el agente tensioactivo no iónico no afecta al fármaco difícilmente soluble en agua a través de interacciones iónicas debido a su neutralidad electrónica. Estos agentes tensioactivos incluyen sales de aniones de derivados de ácido graso, derivados de sorbitano tales como Tween o Span, derivados de éter polioxietileno monoalquílico (series BRIJ y MYRJ) y derivados de éster polietileno glicólico de ácidos grasos, derivados de aceite de ricino polioxietilado tales como Cremophor, etc., y similares.

La Patente EP 0.645.145 describe un método en el que se solubiliza paclitaxel, un fármaco difícilmente soluble en agua, utilizando Cremophor EL, que es un agente tensioactivo no-iónico. Sin embargo, el fármaco solubilizado por el agente tensioactivo tiene un uso limitado debido a efectos secundarios adversos, tales como reacciones de hipersensibilidad, cuando se administra por vía oral o parenteral. Una desventaja es también que el fármaco se separa de las micelas cuando se almacena durante largo tiempo ya que la estabilidad de las micelas en solución acuosa es muy baja.

Se ha publicado la utilización de micelas poliméricas formadas a partir de un copolímero de di- o tri-bloque que comprende un polímero hidrófilo de derivados de polialquilen glicol y un polímero hidrófobo biodegradable tal como poliésteres de ácido graso o poliaminoácidos, para solubilización de un fármaco hidrófobo. Por ejemplo, la Patente estadounidense No. 5.449.513 describe un copolímero de dibloque que comprende un polietileno glicol como polímero hidrófilo, y un derivado de poliaminoácido, por ejemplo, poli ácido bencil aspártico, etc., como polímero hidrófobo. El copolímero de dibloque puede solubilizar agentes anticáncer hidrófobos, por ejemplo doxorubicina, o agentes antiinflamatorios, por ejemplo, indometacina. Sin embargo, la desventaja es que el derivado de poliaminoácido no se hidroliza *in vivo* y da lugar a efectos secundarios indeseados.

Además, la Patente estadounidense No. 5.429.826 describe un copolímero de di- o multi-bloque que comprende un polialquilen glicol hidrófilo y un poli ácido láctico hidrófobo. Específicamente, la patente anterior describe un método para estabilización de una micela polimérica por formación de micelas de un copolímero di- o multi-bloque que tiene un grupo terminal de ácido acrílico en una solución acuosa, y posterior reticulación de la micela. Aunque este método puede mejorar la estabilidad de las micelas poliméricas, la desventaja es que el polímero reticulado no se degrada y, de esta forma, no puede aplicarse para utilización *in vivo*.

El poli ácido láctico ha sido aplicado a sistemas de administración de fármacos en diversas formas, porque tiene una excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad. Los poli ácidos lácticos tienen diversas propiedades dependiendo de su peso molecular, y se han desarrollado en varias formulaciones tales como microesferas, nanopartículas, geles poliméricos, agentes de implante y similares. Sin embargo, los poli ácidos lácticos que tienen un peso molecular de más de 2.000 daltons no son solubles en soluciones acuosas. No se ha informado sobre el éxito en el desarrollo de poli ácidos lácticos que tienen pesos moleculares de menos de 2.000 daltons como sistemas de administración de fármaco ya que no son solubles en solución acuosa de pH de 4 o más.

A la vista de lo anterior, sería deseable y útil el desarrollo de una composición mejorada de micelas poliméricas para administración de fármacos hidrófobos, que sea biocompatible y biodegradable. La presente invención proporciona, para tal fin, una composición de micelas poliméricas mejorada, la cual es biocompatible y biodegradable y puede suministrar eficazmente un fármaco hidrófobo sin disminución de su estabilidad.

Breve compendio de la invención

La presente invención se refiere a derivados de poli ácido láctico capaces de formar micelas en una solución acuosa con un pH de 4 o más y estas micelas pueden atrapar un fármaco difícilmente soluble en agua dentro de las mismas, con lo que el fármaco difícilmente soluble puede pasar a la solución. Más específicamente, los derivados de poli ácido láctico de la presente invención, tienen pesos moleculares de 500 a 2.000 daltons y se pueden preparar por policondensación de derivados de ácido 2-hidroxi carboxílico.

La presente invención proporciona además un método preparativo para derivados de poli ácido láctico que se obtienen por policondensación de derivados de ácido 2-hidroxicarboxílico a elevadas temperaturas y bajo presión reducida, sin presencia de catalizador.

La presente invención proporciona además una composición polimérica que comprende micelas formadas por derivados de poli ácido láctico.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica en la que un fármaco difícilmente soluble en agua queda atrapado en las micelas formadas por los derivados de poli ácido láctico, a un pH 4 o más.

Los derivados de poli ácido láctico de la presente invención se pueden representar por la fórmula (I)



donde A es -COO-CHZ; B es -COO-CHY-, -COO-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, ó -COO-CH₂CH₂OCH₂-; R es un hidrógeno, o grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo o etilo; Z e Y son hidrógeno, o grupos metilo o fenilo; M es hidrógeno, sodio, potasio o litio; n es un entero de 1 a 30, y m es un entero de 0 a 20.

Los derivados de poli ácido láctico de la presente invención pueden formar micelas en una solución acuosa de pH 4 o más. Las micelas formadas tienen tamaños de 10 a 21 nm, y son adecuadas por tanto para servir de vehículos de fármacos difícilmente solubles en agua.

A continuación la presente invención se explicará con más detalle.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra un espectro de RMN-¹H de un poli ácido DL-láctico de la presente invención.

La Figura 2 es una gráfica que muestra un espectro de RMN-¹H de una sal de sodio de un poli ácido DL-láctico de la presente invención.

La Figura 3 es una gráfica que muestra el espectro de Cromatografía de Exclusión de Tamaños (SEC) de la sal de sodio de un poli ácido D,L-láctico de la presente invención. En la Figura 3 (a) es un pico que muestra la sal de sodio de un poli ácido D,L-láctico que forma micelas, y (b) es un pico que muestra la sal de sodio de un poli ácido D,L-láctico que no forma micelas.

La Figura 4 es una gráfica que muestra un espectro de RMN-¹H de una mezcla de sal de sodio de un poli ácido DL-láctico de la presente invención y paclitaxel en disolvente CDCl₃.

La Figura 5 es una gráfica de un espectro de RMN-¹H de una mezcla de sal de sodio de un poli ácido DL-láctico y paclitaxel en disolvente D₂O.

La Figura 6 es una gráfica que muestra la solubilización de ciclosporina que depende del pH.

La Figura 7 es una gráfica que muestra la solubilidad de la sal de sodio de un poli ácido D,L-láctico que depende del pH.

Descripción detallada

Antes de describir las presentes composiciones poliméricas y métodos de uso y preparación de las mismas, hay que hacer notar que esta invención no queda limitada a las configuraciones particulares, etapas de proceso y materiales aquí descritos, ya que tales configuraciones, etapas de proceso y materiales pueden variar algo. Ha de entenderse también que la terminología aquí empleada se utiliza con el propósito de describir modos de realización particulares solamente

y no ha de entenderse como limitativa del alcance de la presente invención que quedará limitada solamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Debe señalarse, que las formas singulares utilizadas en esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas “uno”, “una”, y “el”, “la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a un polímero de que contiene “un grupo terminal” incluye la referencia a dos o más de tales grupos, y la referencia a “un fármaco hidrófobo” incluye a dos o más de tales fármacos.

Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con la definición establecida a continuación.

Tal como aquí se emplea, el término “agente bioactivo” o “fármaco” o cualquier otro término similar se refiere a cualquier material químico o biológico, o compuesto adecuado, para administración por métodos previamente conocidos en la técnica y/o por métodos descritos en la presente invención y que inducen el deseado efecto biológico o farmacológico. Estos efectos pueden incluir, sin que quede limitado solo a ellos (1) un efecto profiláctico sobre el organismo y la prevención de un efecto biológico indeseado tal como la prevención de una infección, (2) alivio de un estado causado por una enfermedad, por ejemplo, alivio del dolor o la inflamación causada como resultado de la enfermedad, y/o (3) alivio, reducción, o eliminación completa de una enfermedad del organismo. El efecto puede ser local, tal como proporcionar un efecto anestésico local, o puede ser sistémico.

Tal como aquí se emplea, el término “biodegradable” o “biodegradación” se define como conversión de materiales a intermediarios menos complejos o productos finales por hidrólisis de solubilización, o por la acción de entidades formadas biológicamente que pueden ser enzimas u otros productos del organismo.

Tal como aquí se emplea, el término “biocompatible” significa materiales o intermediarios o productos finales de materiales formados por hidrólisis de solubilización, o por la acción de entidades formadas biológicamente que pueden ser enzimas u otros productos del organismo y que no causan efectos adversos en el cuerpo.

“Poli(láctida)” o “PLA” significará un polímero derivado de la condensación de ácido láctico o de la polimerización de apertura de anillo de lactida “Poli(glicolida)” o “PGA” significará un polímero derivado de la condensación de ácido glicólico o de polimerización de apertura de anillo de glicolida. Tal como aquí se emplea, “cantidad eficaz” significa la cantidad de un agente bioactivo que es suficiente para proporcionar el deseado efecto local o sistémico y la acción en una relación razonable de beneficio/riesgo como podría esperarse en cualquier tratamiento médico.

Tal como aquí se emplea “administración”, y términos similares, significa el suministro de la composición al individuo que se está tratando, de manera que la composición sea capaz de hacerse circular sistémicamente. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se administra por vía subcutánea, intramuscular, transdérmica, oral, trans-mucosal, intravenosa, o intraperitoneal. Para tales usos, se puede preparar inyectables en formas convencionales, ya como solución líquida o suspensión, o en forma sólida adecuada para preparación de una solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como una emulsión. Los excipientes adecuados que pueden utilizarse para la administración incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerina, etanol, y similares; y, si se desea, cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón, y similares. Para la administración oral, se puede formular en varias formas tales como soluciones, tabletas, cápsulas, etc.

La presente invención se refiere a derivados de poli ácido láctico capaces de formar micelas en una solución acuosa con un pH de 4 o más y que atrapan un fármaco difícilmente soluble en agua dentro de las anteriores micelas, con lo que se solubiliza el fármaco difícilmente soluble en agua. Más en particular, la presente invención se refiere a derivados de poli ácido láctico representados por la fórmula (I):



donde A es -COO-CHZ; B es -COO-CHY-, -COO-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, ó -COO-CH₂CH₂OCH₂-; R es un hidrógeno, o grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo o etilo; Z e Y son hidrógeno, o grupos metilo o fenilo; M es hidrógeno, sodio, potasio o litio; n es un entero de 1 a 30, y m es un entero de 0 a 20.

Los derivados de poli ácido láctico, como se muestran la fórmula (I), son preferiblemente polímeros individuales o copolímeros al azar de derivados de ácido 2-hidroxi carboxílico. Más preferiblemente, el derivado de poli ácido láctico es un miembro seleccionado del grupo consistente en poli ácidos D,L-lácticos, copolímeros de ácido D,L-láctico y ácido mandélico, copolímeros de ácido D,L-láctico y ácido glicólico, copolímeros de ácido D,L-láctico y caprolactona, y copolímeros de ácido D,L-láctico y 1,4-dioxan-2-ona.

Uno de los extremos de los derivados del poli ácido láctico de la presente invención puede ser un grupo carboxilo o sal de metal alcalino del mismo, preferiblemente, una sal de metal alcalino. La sal de metal alcalino forma un derivado de poli ácido láctico en la forma de sal de ión metálico cuando el ión metálico es monovalente, por ejemplo, sodio, potasio o litio. Los derivados de ácido láctico de la presente invención son sólidos a temperatura ambiente y son muy estables en la exposición a humedad del aire debido a su pH neutro.

El otro extremo de los derivados de ácido poliláctico puede ser un grupo hidroxilo, puede estar esterificado con un miembro seleccionado del grupo que consiste en acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo y similares, o puede estar alquilado con un metilo, etilo o grupo equivalente a ellos.

Los derivados del ácido poliláctico de la presente invención se pueden disolver en soluciones acuosas, donde los componentes hidrófilos e hidrófobos de los derivados del poli ácido láctico se equilibran para formar micelas poliméricas. Por lo tanto, si la fracción de éster hidrófobo tiene un peso molecular demasiado grande, los grupos aniónicos carboxilo terminales no pueden juntarse y por tanto es difícil formar las micelas. Los pesos moleculares de media de número de los derivados de poli ácido láctico de la presente invención están preferiblemente dentro del intervalo de 500 a 2.000 daltons. Si el peso molecular es inferior a 500, el polímero se disuelve por completo en agua, y por tanto, las micelas no pueden formarse, y si el peso molecular es mayor de 2.000, la hidrofobicidad es demasiado fuerte para formar micelas. El peso molecular de los derivados de poli ácido láctico se puede ajustar por control de la temperatura de reacción, vacío, tiempo, y similar, durante el proceso de preparación.

Según los siguientes experimentos de la presente invención, la solubilidad de los derivados de poli ácido láctico de fórmula (I) varía dependiendo del pH del medio. En una solución acuosa con un pH de 4 o más, los derivados de poli ácido láctico de la presente invención están completamente disueltos dando lugar a una solución transparente a simple vista. Sin embargo, si el pH de la solución se ajusta a 4 o menos, los derivados de poli ácido láctico quedan precipitan parcialmente, como se muestra en la Figura 7. Los derivados de poli ácido láctico según la presente invención, se pueden utilizar a un pH dentro del intervalo de 1 a 10, y se preparan preferiblemente y se utilizan a un pH dentro del intervalo 4 a 8.

Los derivados de poli ácido láctico según la presente invención se dispersan en una solución acuosa con un pH de 4 o más y forman micelas. Las micelas formadas se pueden identificar por Cromatografía de Exclusión de Tamaños (SEC) y los tamaños de las micelas están, preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 9 a 21 nm. Tal como se muestra en la Figura 3 y Tabla 6, queda demostrado que la cantidad de micelas formadas aumenta a medida que la concentración de derivado de ácido poli-láctico aumenta. Se muestra también que la cantidad de micelas formadas aumenta a medida que aumenta la hidrofobicidad de la fracción terminal por sustitución del grupo terminal hidroxilo con un grupo decanoilo o palmitoilo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación para derivados de poli ácido láctico representados en la fórmula (I). Por ejemplo, la presente invención proporciona un método de preparación para derivados de poli ácido láctico como se representan en la fórmula (I) donde R es un hidrógeno, y un método de preparación para los derivados de poli ácido láctico en los que R es grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo o etilo.

El método de preparación para los derivados de poli ácido láctico de fórmula (I) donde R es hidrógeno comprende las etapas de:

1) policondensación de monómeros de un derivado de poli ácido láctico a una temperatura elevada y bajo presión reducida;

2) adición de agua destilada al producto de la etapa 1) para precipitar los derivados de poli ácido láctico y separar así oligómeros de bajo peso molecular.

3) adición de derivados de poli ácido láctico a una solución acuosa neutra o alcalina para disolver los derivados de poli ácido láctico;

4) aislamiento de los derivados de poli ácido láctico desde la solución de la etapa 3); y

5) adición de una sal de metal alcalino a los derivados de poli ácido láctico obtenidos en la etapa 4) para obtener los derivados de poli ácido láctico de fórmula (I) donde R es hidrógeno.

En el método anterior, se puede omitir la etapa 5). Cuando se omite la etapa 5), se forma un derivado de poli ácido láctico que contiene un grupo carboxilo sin sustituir con ión metálico en su terminal.

Más específicamente, en la etapa 1, los derivados de poli ácido láctico se obtienen por policondensación de derivados de ácido 2-hidroxicarboxílico, en ausencia de un catalizador, a 100 a 200°C a presión reducida de 25 a 0,1 mm Hg, durante 6 a 24 horas. Como se muestra en los siguientes Ejemplos, el peso molecular de media de número y el rendimiento de los derivados de poli ácido láctico obtenidos varían dependiendo de la temperatura, la condición de presión reducida y el tiempo de reacción de la etapa 1. Por ajuste de estas condiciones se pueden obtener los derivados de poli ácido láctico más preferibles. Más específicamente, la temperatura de reacción más alta hace que sea más largo el tiempo de reacción, o si la presión de reacción es más baja, más altos son el peso molecular de media de número y los rendimientos de los derivados de poli ácido láctico.

En la etapa 2, se añade agua destilada al derivado de poli ácido láctico, obtenido en la etapa 1, para precipitar el derivado de poli ácido láctico y separar así el oligómero de bajo peso molecular que es soluble en agua.

ES 2 283 623 T3

En la etapa 3, los derivados de poli ácido láctico precipitados se disuelven en solución acuosa neutra o alcalina que tiene un pH de 7 o más, preferiblemente un pH de 7 a 9.

En la etapa 4, los derivados de poli ácido láctico se aíslan por ajuste del pH de la solución acuosa de la etapa 3 a 1,5-2,5 con ácido 1N. Alternativamente, a la solución acuosa de derivados de poli ácido láctico obtenidos en la etapa 3, se añade un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, y similares, para extraer el derivado de poli ácido láctico, y los derivados de poli ácido láctico extraídos se secan para obtener derivados de poli ácido láctico que contienen grupos terminales carboxílicos. Los derivados de poli ácido láctico que contienen grupos terminales carboxílicos son, preferiblemente, polímeros que tienen un peso molecular de media de número de 500 a 2.000 daltons.

Además, en la etapa 5, los derivados del poli ácido láctico obtenidos en la etapa 4 se pueden disolver en acetona o una solución acuosa de acetona. La solución resultante se neutraliza entonces por adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de litio. El disolvente se evapora entonces resultando los derivados de poli ácido láctico de fórmula (I) que están en forma de sales de ión metálico y donde R es hidrógeno.

Los derivados de poli ácido láctico que contienen un grupo carboxilo terminal son líquidos viscosos a temperatura ambiente, y los derivados de poli ácido láctico que contienen una sal de ión metálico de carboxilato terminal son sólidos a temperatura ambiente.

Un método de preparación para los derivados de ácido poliláctico de fórmula (I), donde R es un grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo, o etilo, comprende las etapas de:

- 1) policondensación de monómeros de un derivado de poli ácido láctico a una temperatura elevada y bajo presión reducida;
- 2) adición de agua destilada al producto de la etapa 1) para precipitar el derivado de poli ácido láctico y separar así el oligómero de bajo peso molecular;
- 3) adición del derivado de poli ácido láctico a una solución acuosa neutra o alcalina para disolver el derivado de poli ácido láctico;
- 4) aislamiento del derivado de poli ácido láctico desde la solución de la etapa 3);
- 5) reacción del derivado de poli ácido láctico obtenido en la etapa 4) con anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, cloruro de decanoilo, cloruro de palmitoilo, yoduro de metilo o yoduro de etilo para sustituir el grupo hidroxilo terminal; y
- 6) adición de sal de metal alcalino al derivado de poli ácido láctico sustituido para obtener el derivado de poli ácido láctico de fórmula (I) donde R es un grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo o etilo.

En el método anterior, se puede omitir la etapa 6, Cuando se omite la etapa 6, se obtiene un derivado de poli ácido láctico que contiene un grupo carboxilo sin sustituir por un ión metálico en su terminal.

En la etapa 5, los derivados de poli ácido láctico que contienen grupos carboxílico terminales se hacen reaccionar con anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, cloruro de decanoilo, cloruro de palmitoilo, yoduro de metilo, o yoduro de etilo para sustituir el grupo hidroxilo terminal con derivados esterificados tales como grupos acetilo, benzoilo, decanoilo o palmitoilo, o derivados alquilados tales como grupos metilo o etilo.

La presente invención incluye también una composición polimérica que comprende micelas formadas por derivados de poli ácido láctico. La presente invención incluye también una composición farmacéutica que contiene un fármaco difícilmente soluble atrapado en micelas formadas por derivados de poli ácido láctico a un pH de 4 o más.

Para administración oral o parenteral de un fármaco difícilmente soluble en agua, las micelas que comprenden derivados de poli ácido láctico según la presente invención, se forman en una solución acuosa con un pH de 4 o más, y el fármaco difícilmente soluble en agua queda atrapado dentro de la micela y es solubilizado de esta forma. Como se muestra en los siguientes Ejemplos, cuando el fármaco difícilmente soluble en agua se administra al cuerpo, las micelas que comprenden los derivados de poli ácido láctico se desintegran y con ello el fármaco difícilmente soluble en agua se libera lentamente y presenta sus efectos farmacológicos.

El fármaco difícilmente soluble en agua que puede ser solubilizado utilizando derivados de ácido poli láctico según la presente invención, es cualquier fármaco siempre que tenga una solubilidad en agua de 10 mg/ml o menos. Los fármacos difícilmente solubles en agua típicos incluyen paclitaxel, cetoconazol, itraconazol, ciclosporina, cisapride, acetaminofen, aspirina, ácido acetil salicílico, indometazina, naproxen, wafarin, papaverina, tiobenazol, miconazol, cinnarizina, doxorubicina, omeprazol, colecalciferol, melfalan, nifedipina, digoxina, ácido benzoico, triptofano, tirosina, fenilalanina, aztreonam, ibuprofen, fenoximetilpenicilina, talidomida, metil testosterona, proclorperazina, hidrocortisona, didesoxipurina nucleosido, vitamina D₂, sulfonamida, sulfonilurea, ácido para-aminobenzoico, metatona, bencil penicilina, clorambucil, diazepam, digitoxina, butirato de hidrocortisona, benzoato de metronidazol, tolbutamida,

prostaglandina, fludrocortisona, griseofulvina, nitrato de miconazol, inhibidor de leucotrieno B₄, propranolol, teofilina, flubiprofen, benzoato de sodio, ácido benzoico, riboflavina, benzodiazepina, fenobarbital, gliburide, sulfiazina, sulfaetiltiadiazol, diclofenac sodio, fenitoina, hidrocloreuro de hioridazina, broprimina, hidrocloreotiazida, fluconazol y similares.

Los fármacos difícilmente solubles en agua incluyen antibióticos, analgésicos anti-inflamatorios, anestésicos, hormonas, fármacos para la hipertensión, fármacos para diabetes, fármacos para hiperlipidemia, agentes anti-virus, fármacos para enfermedad de Parkinson, fármacos para enfermedad de Alzheimer, agentes anti-eméticos, fármacos inmunosupresores, fármacos para úlceras, fármacos para diarreas, o agentes anti-malaria además de los fármacos antes enumerados.

Preferiblemente, la composición de micelas que contienen fármaco de la presente invención comprende un fármaco difícilmente soluble en agua en una cantidad de 0,1 a 20,0% en peso, y 80,0 a 99,9% en peso de derivados de poli ácido láctico. Los derivados de poli ácido láctico se pueden administrar por vía oral o parenteral en la forma de micelas que contienen los fármacos difícilmente solubles en agua.

La administración parenteral significa la inyección de los fármacos difícilmente solubles en agua a través de un vaso sanguíneo, grasa subcutánea, músculo y similar y, más específicamente, inyección vía grasa subcutánea o músculo, después de mezclar el derivado de poli ácido láctico con un fármaco difícilmente soluble en agua. Además, las formulaciones para administración oral incluyen tabletas o cápsulas preparadas por mezcla de derivados de poli ácido láctico de la presente invención con un fármaco difícilmente soluble en agua.

Además, para administración parenteral, se pueden preparar formulaciones que forman lentamente micelas en un fluido corporal de pH 6 a 7. Para administración oral, se puede preparar una formulación que no libera el fármaco en el estómago a un pH de 1 a 2, pero que libera el fármaco en el intestino delgado a un pH de 6 a 7 en la forma de micelas que solubilizan el fármaco.

La composición farmacéutica que comprende un fármaco difícilmente soluble en agua según la presente invención pasa al intestino delgado a través del estómago cuando se administra oralmente. Si el pH del estómago es inferior al del intestino delgado, los derivados de poli ácido láctico contenidos en la composición farmacéutica según la presente invención, mantienen la forma de tableta o cápsula a un pH bajo, y por lo tanto no se libera el fármaco. Sin embargo, si la composición farmacéutica pasa al intestino delgado a un pH de 6 a 7, la composición se solubiliza lentamente en la forma de micelas que contienen el fármaco y el fármaco se libera y se absorbe en el intestino delgado. Esta propiedad tiene la ventaja de que un fármaco que es inestable a pH bajo puede mejorar su estabilidad por evitar su liberación a pH bajo, y además que un fármaco, tal como un agente analgésico anti-inflamatorio, etc., que precipita en solución a pH de 1 a 2 y, de esta manera, tiene efectos adversos tales como el causar úlceras de estómago, etc., no sea liberado en el estómago sino en el intestino delgado donde el pH es de 6 a 7, lo que reduce sus efectos adversos y mejora sus efectos farmacológicos.

La presente invención se refiere también a un método de preparación de micelas que contienen un fármaco difícilmente soluble en agua por utilización de derivados de poli ácido láctico.

Los derivados de poli ácido láctico y fármacos difícilmente solubles en agua se disuelven en acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, etanol, metanol, cloroformo o ácido acético, se separa el disolvente orgánico y se prepara una mezcla homogénea del derivado de poli ácido láctico y fármaco difícilmente soluble. Se añade agua destilada y se ajusta el pH de la solución acuosa a 4 a 8, y con ello se forman automáticamente las micelas que contienen los fármacos. La solución de micelas que contiene los fármacos difícilmente solubles en agua se liofiliza entonces.

También, para preparar formulaciones orales, se disuelven derivados de poli ácido láctico y fármaco difícilmente soluble en agua en un disolvente orgánico, se separa el disolvente orgánico, y la mezcla de derivado de poli ácido láctico y fármaco difícilmente soluble en agua se mezcla con excipientes orales para producir tabletas, o se introduce en cápsulas para producir una formulación en cápsulas.

Según los Ejemplos de la presente invención, como resultado de los ensayos de solubilización para paclitaxel y ciclosporina, se ha comprobado que los tamaños de las micelas son de 14 a 35 nm, y la solubilidad del fármaco sería de 10 a 25 mg/ml para asegurar la solubilización de los fármacos.

Ejemplos 1-12

Síntesis de derivados de poli ácido láctico

Se preparó derivado de poli ácido láctico por polimerización de un derivado de ácido 2-hidroxicarboxílico, en ausencia de catalizador, a temperatura elevada (100 a 200°C) y a presión reducida (100 a 0,1 mm Hg) durante 6 a 24 horas, seguido de purificación.

ES 2 283 623 T3

Ejemplo 1

Síntesis 1 de poli ácido D,L-láctico (PLA-COOH)

Se introdujo ácido D,L-láctico (100 g) en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 250 ml de capacidad. El matraz se equipó con un agitador. La reacción tuvo lugar durante 1 hora mientras se calentaba el matraz en baño de aceite a 80°C y se reducía la presión a 25 mm de Hg con un aspirador de vacío para eliminar la humedad en exceso. Se hizo reaccionar entonces durante 6 horas a temperatura elevada, de 150°C, a presión reducida de 25 mm Hg, y luego se detuvo la reacción. Al producto formado se añadió 1 litro de agua destilada para precipitar el polímero. El polímero precipitado se añadió a agua destilada, separando el oligómero de bajo peso molecular que es soluble en solución acuosa a un pH de 4 o menos. Se añadió entonces el polímero precipitado a 1 litro de agua destilada, se ajustó el pH de la solución acuosa a 6 a 8 por adición de bicarbonato de sodio, para disolver así el polímero. En este momento se separó el polímero insoluble en agua y se recogió por centrifugación. El pH de la solución acuosa se ajustó a 2 por adición de solución de ácido clorhídrico 1N, gota a gota, a la misma para precipitar el polímero en la solución acuosa. El polímero precipitado se lavó dos veces con agua destilada, se aisló y se secó a presión reducida obteniendo un polímero no-cristalino (59 g de poli ácido D,L-láctico, rendimiento: 59%). El peso molecular de media de número del polímero era de 540 daltons según el espectro de RMN-¹H (Figura 1).

Ejemplo 2

Síntesis 2 de poli ácido D,L-láctico (PLA-COOH)

Se obtuvo poli ácido D,L-láctico siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 excepto en que la reacción se llevó a cabo durante 12 horas a temperatura elevada de 160°C bajo presión reducida de 10 mm Hg obteniendo 66 g (rendimiento: 66%) de poli ácido D,L-láctico, que tiene un peso molecular de media de número de 1.140 daltons.

Ejemplo 3

Síntesis 3 de poli ácido D,L-láctico (PLA-COOH)

Se obtuvo poli ácido D,L-láctico siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 excepto en que la reacción se llevó a cabo durante 24 horas a temperatura elevada de 160°C y a presión reducida de 10 mm Hg, obteniéndose 71 g (rendimiento 71%) de poli ácido D,L-láctico que tiene un peso molecular de media de número de 1.550 daltons.

Ejemplo 4

Síntesis 4 de poli ácido D,L-láctico (PLA-COOH)

Se obtuvo el poli ácido D,L-láctico según el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 excepto que la reacción se llevó a cabo durante 24 horas a temperatura elevada de 160°C bajo presión reducida de 5 mm de Hg obteniéndose 75 g (rendimiento 71%) de poli ácido D,L-láctico con un peso molecular de media de número de 2.100 daltons.

Los poli ácidos D,L-lácticos sintetizados en los anteriores Ejemplos 1 a 4 se muestran en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	Temperatura °C	Tiempo (horas)	Presión (mm Hg)	Mn (daltons)	Rendimiento (%)
1	150	6	25	540	59
2	160	12	10	1.140	66
3	160	24	10	1.550	71
4	160	24	5	2.100	75

* Rendimiento = (polímero obtenido/monómero utilizado) x 100

Ejemplo 5

Síntesis 1 del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH)

Se introdujeron ácido D,L-láctico (55 g, 0,6 moles) y ácido glicólico (45 g, 0,6 moles), juntos, en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 250 ml de capacidad. Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el anterior Ejemplo

ES 2 283 623 T3

1 excepto en que la reacción se prolongó durante 12 horas a una temperatura elevada de 150°C y bajo presión reducida de 10 mm Hg obteniéndose 63 g (rendimiento 63%) de un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH) que tiene un peso molecular de media de número de 920 daltons. La relación molar de ácido D,L-láctico/ácido glicólico en el producto obtenido era 52/48.

Ejemplo 6

Síntesis 2 del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH)

Se introdujeron juntos ácido D,L-láctico (73 g, 0,8 moles) y ácido glicólico (27 g, 0,35 moles) en un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml de capacidad. Se aplicó el mismo procedimiento que en el anterior Ejemplo 1 excepto en que se dejó reaccionar durante 12 horas a temperatura elevada de 160°C, bajo presión reducida de 10 mm Hg obteniéndose 65 g (rendimiento 65%) de un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH) con un peso molecular de media de número de 1.040 daltons. La relación molar de ácido D,L-láctico/ácido glicólico en el producto obtenido era 67/33.

Ejemplo 7

Síntesis 3 del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH)

Se introdujeron juntos ácido D,L-láctico (91 g, 1,0 moles) y ácido glicólico (9 g, 0,12 moles) en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 250 ml. Se aplicó el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 anterior excepto en que la reacción duró 12 horas a una temperatura elevada de 160°C y a presión reducida de 10 mm Hg, obteniéndose 68 g (rendimiento 68%) de un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH) que tenía un peso molecular de media de número de 1.180 daltons. La relación molar de ácido D,L-láctico/ácido glicólico en el producto obtenido era 91/9.

Ejemplo 8

Síntesis del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH)

Se introdujeron juntos ácido D,L-láctico (73 g, 0,8 moles) y ácido glicólico (27 g, 0,35 moles) en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 250 ml de capacidad. Se siguió el mismo procedimiento del Ejemplo 1 excepto en que la reacción duró 12 horas a temperatura elevada de 180°C y a presión reducida de 5 mm Hg obteniéndose 73 g (rendimiento 73%) de un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOH) con un peso molecular de media de número de 1.650 daltons. La relación molar de ácido D,L-láctico/ácido glicólico en el producto era de 71/29.

Los copolímeros sintetizados de los anteriores Ejemplos 5 a 8 se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Ej.	Relación molar de ácido láctico y ácido glicólico		Tempera- tura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (horas)	Presión (mm de Hg)	Mn (daltons)	Rendimiento (%)
	Reactivo	Producto					
5	50/50	52/48	150	12	10	920	63
6	70/30	67/33	160	12	10	1.040	65
7	90/10	91/9	160	12	10	1.180	68
8	70/30	71/29	180	24	5	1.650	73

Ejemplo 9

Síntesis del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido mandélico (PLMA-COOH)

Se introdujeron juntos ácido D,L-láctico (75 g) y ácido D,L-mandélico (25 g) en un matraz de tres bocas, de fondo redondo, de 250 ml de capacidad. El matraz se equipó con un agitador. La reacción tuvo lugar durante 1 hora mientras se calentaba el matraz en un baño de aceite a 80°C y se mantenía la presión reducida a 25 mm Hg con un aspirador de vacío para eliminar el exceso de humedad. Se siguió el procedimiento de reacción del Ejemplo 1 excepto en que la reacción se llevó a cabo durante 12 horas a una temperatura elevada de 180°C y bajo presión reducida de 10 a 20

ES 2 283 623 T3

mm de Hg obteniéndose 54 g (rendimiento: 54%) de un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido mandélico con un peso molecular de media de número de 1.750 daltons. La relación molar de ácido D,L-láctico/ácido mandélico en el producto obtenido era 85/15.

5 Ejemplo 10

Síntesis de un derivado de poli ácido acetoxi -D,L-láctico (AcO-PLA-COOH)

10 Se introdujeron juntos 50 gramos de poli ácido D,L-láctico (Mn: 1.140 daltons) sintetizado según el anterior Ejemplo 2 y 20 ml de cloruro de acetilo, en un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad. Se equipó el matraz con un refrigerante, y la mezcla de reacción se refluó bajo corriente de nitrógeno durante 4 horas. Se eliminó el exceso de cloruro de acetilo por destilación y después se añadió el producto de reacción a una mezcla de hielo y agua. Se agitó lentamente la mezcla completa para precipitar el polímero. Se separó el polímero precipitado y se lavó dos veces con agua destilada y luego se disolvió en acetona anhidra. Se añadió sulfato de magnesio anhidro a lo anterior
15 para separar la humedad en exceso. El producto obtenido se filtró para separar el sulfato de magnesio. Se separó la acetona utilizando un evaporador de vacío para obtener poli ácido acetoxi-D,L-láctico líquido altamente viscoso (46 g, rendimiento: 92%). Según la RMN-¹H, el grupo acetoxi se identificó como un pico individual de 2,02 ppm.

20 Ejemplo 11

Síntesis de un derivado benzoiloxílico de poli ácido D,L-láctico

Se utilizó el mismo procedimiento del Ejemplo 10 excepto en que se añadió cloruro de benzoilo en lugar de ácido cloracético obteniéndose 47 g (rendimiento: 94%) de poli ácido benzoiloxi D,L-láctico.

25 Ejemplo 12

Síntesis de un derivado de ácido palmitoxiloxílico de poli ácido D,L-láctico (PalmO-PLA-COOH)

30 Se introdujeron 20 gramos de poli ácido D,L-láctico (Mn:1.149 daltons), sintetizado por el anterior Ejemplo 2, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se deshidrató por completo la sustancia reaccionante al vacío en un baño de aceite de 120°C. El baño de aceite se enfrió hasta 50°C y se añadieron 50 ml de acetona al mismo para disolver por completo el polímero. Se añadieron al mismo 5 ml de cloruro de palmitoilo, y la reacción se llevó a cabo durante 10 horas a una temperatura de 50°C bajo atmósfera de nitrógeno. El producto de reacción se lavó con una cantidad en
35 exceso de hexano para separar el reaccionante residual. Se separó el hexano por destilación. Se disolvió entonces el producto de reacción en acetona y la solución se añadió a una mezcla de hielo y agua. Se agitó lentamente la mezcla total para precipitar el polímero. El polímero se separó y se lavó dos veces con agua destilada, y después se disolvió en acetona anhidra. Se añadió sulfato de magnesio anhidro a lo anterior para eliminar la humedad en exceso. El producto obtenido se filtró para separar el sulfato de magnesio, la acetona se eliminó con un evaporador al vacío, obteniéndose
40 un derivado de poli ácido palmitoiloxi D,L-láctico (19,1 gramos, rendimiento del 96%). Según la RMN-¹H el grupo palmitoilo se identificó como picos de 0,88, 1,3 y 2,38 ppm.

Ejemplos 13 a 22

45 *Síntesis de las sales carboxilato de derivados de poli ácido láctico*

Los derivados de poli ácido láctico sintetizados en los Ejemplos 1 a 12 se disolvieron en acetona o su solución acuosa, y después, se hicieron reaccionar con bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, o carbonato de potasio, o sus soluciones acuosas, para preparar sus sales carboxilato.

50 Ejemplo 13

Síntesis 1 de la sal de sodio de poli ácido láctico (PLA-COONa)

55 El poli ácido D,L-láctico (Mn: 540 daltons) sintetizado según el anterior Ejemplo 1 se disolvió en acetona. La solución se introdujo en un matraz de fondo redondo y el matraz se aplicó con agitador. La solución se agitó lentamente a temperatura ambiente y se le añadió solución de bicarbonato de sodio (1 N) para neutralizarla, hasta alcanzar un pH de 7. Se tomó una pequeña cantidad de solución de acetona y se diluyó en una gran cantidad de agua destilada para medir el pH de la solución. Se añadió sulfato de magnesio anhidro a lo anterior y se eliminó la humedad en exceso.
60 Se filtró la mezcla obtenida y la acetona se evaporó con un evaporador de disolvente obteniéndose un sólido blanco. El sólido se disolvió en acetona anhidra y la solución se filtró para separar el residuo insoluble en acetona anhidra. La acetona se evaporó obteniéndose sal de sodio de poli ácido D,L-láctico (rendimiento:96%) en forma de sólido blanco. Como se muestra en la Figura 2, se observó un pico de hidrógeno adyacente al grupo de ácido carboxílico a 4,88 ppm por RMN-¹H, y el polímero formado disuelto en agua tenía un pH de 6,5 a 7,5.

65

Ejemplo 14

Síntesis 2 de la sal de sodio de poli ácido láctico (PLA-COONa)

5 La sal de sodio de poli ácido láctico (rendimiento: 95%) se sintetizó según el mismo procedimiento que en el anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizaron poli ácido D,L-láctico (Mn: 1.140 daltons) del anterior Ejemplo 2 y una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

Ejemplo 15

10

Síntesis de sal de sodio de ácido acetoxi-D,L-poliláctico (AcO-PLA-COONa)

La sal de sodio de poli ácido acetoxi-D,L-láctico se sintetizó (rendimiento: 95%) siguiendo el mismo procedimiento del anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizaron poli ácido acetoxi-D,L-láctico (Mn: 1.140 daltons) del anterior
15 Ejemplo 10 y una solución acuosa de carbonato de sodio.

Ejemplo 16

Síntesis de la sal de sodio de poli ácido palmitoiloxi D,L-láctico (PalmO-PLA-COONa)

20

El poli ácido palmitoiloxi D,L-láctico (Mn: 1,140 daltons) sintetizado del anterior Ejemplo 12 se disolvió por completo en una solución acuosa de acetona (28,6% volumen/volumen). La solución se introdujo en un matraz de fondo redondo y el matraz se equipó con un agitador. La solución se agitó lentamente a temperatura ambiente, y después se añadió a la misma una solución acuosa de bicarbonato de sodio (1 N) hasta que el valor del pH era 7. Se
25 añadió a lo anterior sulfato de magnesio anhidro para separar el exceso de humedad. El producto obtenido se filtró, y el disolvente acetona se evaporó con un evaporador de disolvente obteniéndose un sólido blanco. El sólido se disolvió en acetona anhidra y la solución se filtró para separar el residuo insoluble en acetona anhidra. Se evaporó la acetona obteniéndose la sal sódica de poli ácido palmitoil D,L-láctico como un sólido blanco (rendimiento: 96%).

30

Ejemplo 17

Síntesis de sal de potasio de poli ácido láctico (PLA-COOK)

Se sintetizó la sal de potasio de poli ácido láctico (rendimiento:98%) según el mismo procedimiento que el anterior
35 Ejemplo 13 excepto en que se utilizaron el ácido D.L-láctico (Mn:1.550 daltons) sintetizado en el anterior Ejemplo 3 y una solución acuosa de bicarbonato de potasio.

Ejemplo 18

40

Síntesis 3 de sal de sodio de poli ácido láctico (PLA-COONa)

Se sintetizó la sal de potasio de poli ácido láctico (rendimiento:95%) según el mismo procedimiento que el anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizó el ácido D.L-láctico (Mn:2.100 daltons) sintetizado en el anterior Ejemplo 4.

45

Ejemplo 19

Síntesis 1 de sal de sodio del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COONa)

Se sintetizó la sal de sodio de un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (rendimiento:98%) siguiendo el mismo procedimiento que el anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizaron un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (Mn: 920 daltons) sintetizado en el anterior Ejemplo 5 y una solución acuosa de carbonato de sodio.

50

Ejemplo 20

55

Síntesis 2 de sal de sodio del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COONa)

Se sintetizó la sal de sodio de copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (rendimiento:93%) siguiendo el mismo procedimiento que en el anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizó un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (Mn: 1040 daltons) sintetizado en el anterior Ejemplo 6.

60

Ejemplo 21

Síntesis de sal de potasio del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COOK)

Se sintetizó la sal de potasio de copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (rendimiento:92%) siguiendo el mismo procedimiento que el anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizaron un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (Mn: 1.180 daltons) sintetizado en el anterior Ejemplo 7 y una solución acuosa de carbonato de potasio.

65

ES 2 283 623 T3

Ejemplo 22

Síntesis 3 de sal de sodio del copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (PLGA-COONa)

Se sintetizó la sal de sodio de copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (rendimiento:98%) siguiendo el mismo procedimiento que el anterior Ejemplo 13 excepto en que se utilizó un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico (Mn: 1650 daltons) sintetizado en el anterior Ejemplo 8.

Las sales carboxilato de ión metal de derivados de poli ácido láctico sintetizados desde los anteriores Ejemplos 13 a 22 se muestran en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

Ej.	Reaccionante (MW)	Base	Producto	Mn (daltons)	Rendimiento (%)
13	PLA-COOH (540)	NaHCO ₃	PLA-COONa	540	96
14	PLA-COOH (1.140)	Na ₂ CO ₃	PLA-COONa	1.140	95
15	AcO-PLA-COOH (1.140)	Na ₂ CO ₃	AcO-PLA-COONa	1.140	95
16	PalmO-PLA-COOH (1.140)	NaHCO ₃	PalmO-PLA-COONa	1.140	96
17	PLA-COOH (1.550)	KHCO ₃	PLA-COOK	1.550	98
18	PLA-COOH (2.100)	NaHCO ₃	PLA-COONa	2.100	95
19	PLGA-COOH (920)	Na ₂ CO ₃	PLGA-COONa	920	98
20	PLGA-COOH (1.040)	NaHCO ₃	PLGA-COONa	1.040	93
21	PLGA-COOH (1180)	K ₂ CO ₃	PLGA-COOK	1.180	92
22	PLGA-COOH (1.650)	NaHCO ₃	PLGA-COONa	1.650	98

Ejemplo experimental 1

Formación de micelas dependiendo del pH

La sal de sodio de poli ácido D,L-láctico (Mn: 1.000 daltons) se disolvió en una solución acuosa, y se evaluó la formación de micelas por ajuste del pH de la solución. El tamaño de partículas de las micelas formadas se midió utilizando DLS (Dynamic Light Scattery (Dispersión dinámica de la luz), ZetaPlus, Brookhaven Instrument Corp.). Los resultados se muestran en la Figura 7 y Tabla 4.

TABLA 4

pH	Formación de micelas	Tamaño medio de partícula de las micelas (nm)
2	X	-
4	O	12
6	O	12

Las micelas de polímero formadas en una solución acuosa de pH 4 o más, se vuelven solución transparente, pero precipitaron a un pH de 4 o menos.

Ejemplo experimental 2

Formación de micelas dependiendo del M.W. (peso molecular)

Se disolvió cada poli ácido D,L-láctico, que tenía un peso molecular medio de media de número de 200, 500 y 700 daltons, en agua destilada, y se midieron su solubilidad y pH. El poli ácido D,L-láctico con un MW de 200 daltons formaba una solución acuosa transparente, pero el polímero precipitaba en la solución de ácido D,L-poliláctico de 500 daltons o más. El pH de la anterior solución acuosa era 1-2. El pH de la solución acuosa se ajustó a 6,5 a 7,5 para disolver por completo el ácido D,L-poliláctico. El tamaño de partícula de la micela formada se midió utilizando DLS (Dynamic Light Scattery, ZetaPlus, Brookhaven Instrument Corp.) Los resultados se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5

Mn (daltons)	Tamaño medio de partícula de micela (nm)
200	No medible
500	9,2
700	12

Ejemplo experimental 3

Formación de micelas dependiendo de las concentraciones y tipos de polímeros

Se disolvieron en agua destilada los derivados de poli ácido láctico sintetizados en los anteriores 1 a 22 en agua destilada. Se confirmó entonces si se formaron micelas y se midió el tamaño de las micelas formadas. Se disolvieron los derivados de poli ácido láctico de los Ejemplos 1 a 12 en agua destilada, se ajustó el pH utilizando bicarbonato de sodio, etc. y los de los Ejemplos 13 a 22 se disolvieron sin ajuste del pH por ser inherentemente solubles en agua. El pH de la solución, después de disolver los derivados de poli ácido láctico, era de 6,5 a 7,5. Se midió la solubilidad del derivado de poli ácido láctico, se añadió el polímero a agua destilada y la mezcla se sacudió vigorosamente durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos. Se disolvió el polímero (1 g) en 10 ml de agua destilada y se hizo pasar la solución acuosa a través de un filtro membrana con el tamaño de poro de 200 nm. La solución acuosa polimérica era clara y transparente. Se confirmó que el derivado del ácido poliláctico era fácilmente soluble en agua por el hecho de que la concentración del polímero quedaba sin cambiar después de la filtración.

Además, el polímero anterior se disolvió en PBS (Solución salina tamponada con fosfato) con un pH de 7,4, y se confirmó, empleando SEC (Cromatografía de Exclusión de Tamaños - Size Exclusion Chromatography, Refractrómetro Diferencial 410 de Agua) si se habían formado o no las micelas. La fase móvil era PBS que contenía NaCl (6g/ml) y la velocidad de flujo era 1 ml/min. En la Figura 3 y en la siguiente Tabla 6 se muestra la formación de micelas dependiendo de la concentración y tipos de los polímeros utilizados.

TABLA 6

Formación de micelas dependiendo de las concentraciones y tipos de polímeros

Conc. de polímero (mg/ml)	Area de PLA-COONa con las micelas formadas (a)	Area de PLA-COONa libre (b)	a/b
6,25	60,107	132.913	0,45
12,5	154.690	266.794	0,58
25	355.459	508.965	0,70
50	797.774	947.810	0.84
Conc. de polímero (mg/ml)	Area de PALMO-PLA-COONa con micelas (a)	Area de PalmO-PLA-COONa libre (b)	a/b
6,25	1.735.374	91.192	19,03
12,5	3.773.480	157.852	23,91
25	7.836.980	267.143	29,34
50	16.600.792	537.877	30,86

Como muestra la Figura 3, en el espectro está representado cada pico de la parte (a) de polímero en que están formadas las micelas y parte (b) de polímero disuelto. Además, como se muestra en la Tabla 6, a medida que se incrementaba la concentración de polímero, aumentaba también el área relativa del pico que muestra la parte de polímero con formación de micelas. A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el contenido de las micelas formadas se incrementaba a medida que la concentración de polímero se incrementaba.

Además, se midió el tamaño de la micela formada utilizando DLS (Dynamic Light Scattering - Dispersión dinámica de luz, ZetaPlus, Brookhaven Instruments Corp.). Los resultados se muestran en la Tabla 7.

TABLA 7

Tamaño de partícula de la micela formada

Ejemplo	Tamaño medio de partícula (nm)	Concentración de solución acuosa polimérica (mg/ml)
13	10	10
14	12	10
15	15	10
16	21	10
17	15	10
18	21	10
19	12	10
20	13	10
21	15	10
22	18	10

ES 2 283 623 T3

Como se muestra en la Tabla 7, el tamaño medio de partícula de la micela formada era de 10 a 21 nm. Los tamaños adecuados de micelas poliméricas son de 100 nm o menos, lo que reduce la captura del fármaco por el sistema reticuloendotelial (RES) *in vivo* debido a la cubierta exterior hidrófila de la micela polimérica, que permite circulación sistémica durante un largo período de tiempo. La supresión de excreción a través del riñón es debida al alto peso molecular. La micela, de acuerdo con la presente invención, no solo tiene un tamaño adecuado para las anteriores condiciones sino que tiene también un amplio intervalo de aplicabilidad debido a la estabilidad incrementada por su pequeño tamaño.

Ejemplo experimental 4

Ensayo de solubilización de fármaco difícilmente soluble en agua

La sal de sodio de un derivado de poli ácido D,L-láctico, sintetizado en los ejemplos anteriores, y paclitaxel se disolvieron juntos en un disolvente orgánico tal como acetona, etanol, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, o cloroformo obteniendo una solución transparente. El disolvente orgánico se separó de la solución con un evaporador de vacío obteniéndose una mezcla homogénea del fármaco difícilmente soluble y la sal de sodio del derivado de poli ácido D,L-láctico. Esta mezcla se disolvió en una solución acuosa con un pH de 4-8. La solución acuosa de micelas que contienen fármaco difícilmente soluble, formada, se hizo pasar a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 200 nm para separar el fármaco sin disolver. Se determinó cuantitativamente entonces la concentración de fármaco en la solución acuosa por cromatografía de líquidos. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

Polímero (MW)	Fármaco	Relación fármaco/ polímero (%)	Tamaño de micela (nm)	Solubilidad de fármaco (mg/ml)
PLA-COONa (1,140)	Paclitaxel	5	14	25
PLA-COONa (1,140)	Paclitaxel	10	24	20
PLA-COONa (1.140)	Paclitaxel	15	30	15
PLA-COOK (1,550)	Ciclosporina	1	18	15
PLGA-COONa (2.100)	Ciclosporina	5	28	21
PLGA-COONa (1.040)	Ciclosporina	10	35	22
PLGA-COONa (1.040)	Paclitaxel	5	16	25
PLGA-COOK (1.180)	Ciclosporina	2	18	10
PLGA-COONa (1650)	Paclitaxel	10	29	23
PalmO-PLA- COONa (1.140)	Paclitaxel	10	34	23

Como muestra la anterior Tabla 8, los derivados de poli ácido láctico de la presente invención solubilizan eficazmente los fármacos difícilmente solubles en agua tales como paclitaxel y ciclosporina. El paclitaxel tiene una solubilidad de 0,01 mg/ml o menos en agua, pero se puede solubilizar una gran cantidad, es decir, 15 a 25 mg/ml, de paclitaxel en la forma de micelas utilizando los derivados de poli ácido láctico de la presente invención, y así puede administrarse al organismo una gran cantidad de fármaco.

Además, se disolvió una mezcla de paclitaxel y la sal de sodio de derivados de poli ácido D,L-láctico en CDCl_3 y D_2O , y se sometió a RMN- ^1H . Los resultados se muestran en las Figuras 4 y 5. Como muestra la Figura 4, el poli ácido láctico no podía formar micelas debido a que el CDCl_3 es un disolvente orgánico. Por tanto, se observa un pico característico del grupo benzoiloxi de paclitaxel a 7,0-8,2 ppm. Tal como muestra la Figura 5, sin embargo, cuando se disolvió en D_2O donde tiene poca solubilidad el paclitaxel, el paclitaxel quedaba atrapado en las micelas del derivado de poli ácido láctico y quedaba disuelto. Por lo tanto, no aparecía pico de grupo benzoiloxi a 7,0 a 8,2 ppm en el espectro de RMN- ^1H . El anterior resultado se obtuvo debido a que el paclitaxel estaba rodeado de micelas del derivado de poli ácido láctico para formar un núcleo, y no quedar así afectado por el campo magnético de la RMN.

Ejemplo Experimental 5

Preparación y evaluación de micelas que contienen fármaco difícilmente soluble en agua dependientes del pH

Se disolvieron 900 mg de la sal de sodio de poli ácido D,L-láctico del anterior Ejemplo 13 y 100 mg de ciclosporina en 10 ml de acetona. Se separó entonces la acetona utilizando un evaporador de vacío para obtener una mezcla sólida homogénea de la sal de sodio de derivado de poli ácido D,L-láctico y ciclosporina. Se comprimió el sólido con una prensa para preparar un disco con un diámetro de 1 cm y un espesor de 2 mm. El disco que contiene ciclosporina se añadió a 10 ml de solución de ácido clorhídrico a un pH de 2, y se determinó la concentración de ciclosporina en la solución acuosa a intervalos de tiempo mientras se incubaba a 37°C. Al cabo de 2 horas, se añadió bicarbonato de sodio a lo anterior y se ajustó el pH de la solución acuosa a 6,2, y, después, se midió la concentración de ciclosporina en la solución acuosa a intervalos de tiempo mientras se incubaba bajo las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la Figura 6.

Tal como se muestra en la Figura 6, dado que el derivado de poli ácido láctico no se solubilizaba a pH 2, el fármaco no se liberaba desde el sólido discal. Sin embargo, cuando el pH se hacía variar de 2 a 6, el derivado de poli ácido láctico se solubilizaba lentamente mientras que contenía el fármaco en la forma de micelas y el fármaco se liberaba gradualmente en la fase acuosa. Además, al ajustar el pH a 6, quedaba liberado aproximadamente un 80% del fármaco al cabo de 1 hora, y el 100% del fármaco quedaba liberado en 2 horas.

Los anteriores resultados muestran que, dependiendo del pH, el derivado de poli ácido láctico puede solubilizar el fármaco por atrapado del fármaco dentro de la micela que comprende el derivado de poli ácido láctico, y ese grado de solubilización, con el transcurso del tiempo, se puede determinar después de ajustar el pH. En el caso de la administración oral de una formulación que comprende un fármaco difícilmente soluble en agua y el derivado de poli ácido láctico, es de preveer que el fármaco no se liberará en el estómago, y que será absorbido y solubilizado luego en el intestino delgado.

Hay que hacer notar que los modos de realización antes descritos son únicamente ilustrativos de las aplicaciones de los principios de la presente invención. Se pueden hacer numerosas modificaciones y modos de realización alternativos sin separarse del espíritu y marco de la presente invención y las reivindicaciones adjuntas para cubrir tales modificaciones y arreglos. Por tanto, aunque la presente invención se muestra en los dibujos y se ha descrito completa antes, con detalles particulares en conexión con lo estimado actualmente que es (son) el (los) modos de realización más prácticos y preferido(s) de la invención, quedará claro para cualquier especialista en esta técnica que se pueden hacer esas numerosas modificaciones sin separarse de los principios y conceptos de la presente invención como se señalan en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de poli ácido láctico capaz de formar micelas en una solución acuosa con un pH de 4 o más, pudiéndose representar el citado derivado de poli ácido láctico por la fórmula (I):



donde A es -COO-CHZ; B es -COO-CHY-, -COO-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, ó -COO-CH₂CH₂OCH₂-; R es un hidrógeno, o grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo o etilo; Z e Y son hidrógeno, o grupos metilo o fenilo; M es hidrógeno, sodio, potasio o litio; n es un entero de 1 a 30, y m es un entero de 0 a 20.

2. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 1 donde el peso molecular de media de número del derivado de poli ácido láctico es 500 a 2.000 daltons.

3. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 1 donde el derivado de poli ácido láctico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en poli ácido D,L-láctico, un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido mandélico, un copolímero de ácido D,L-láctico y ácido glicólico, un copolímero de ácido D,L-láctico y caprolactona, y un copolímero de ácido D,L-láctico y 1,4-dioxano-2-ona.

4. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 1 donde M es sodio, potasio, o litio.

5. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 1 donde R es decanoilo o palmitoilo.

6. Un derivado de poli ácido láctico, hecho por un procedimiento que comprende:

1) policondensación de monómeros de un derivado de poli ácido láctico a una temperatura elevada y bajo presión reducida;

2) adición de agua destilada al producto de la etapa 1) para precipitar los derivados de poli ácido láctico y separar así oligómeros de bajo peso molecular.

3) adición del derivado de poli ácido láctico a una solución acuosa neutra o alcalina para disolver los derivados de poli ácido láctico;

4) aislamiento de los derivados de poli ácido láctico desde la solución de la etapa 3); y

5) adición de una sal de metal alcalino al derivado de poli ácido láctico obtenido en la etapa 4).

7. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 6 donde la temperatura de reacción de la etapa de policondensación de la etapa 1 es 100 a 200°C.

8. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 6 donde la policondensación en la etapa 1 se lleva a cabo bajo presión de 25 a 0,1 mmHg.

9. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 6 donde el aislamiento de los derivados del poli ácido láctico de la etapa 4 se lleva a cabo por adición de ácido a la solución acuosa de la etapa 3 y se ajusta el pH a 1,5~2,5 para precipitar los derivados del poli ácido láctico.

10. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 6 donde el aislamiento del derivado del ácido poliláctico de la etapa 4 se lleva a cabo por adición de un disolvente orgánico a la solución acuosa de la etapa 3 para extraer el derivado de poli ácido láctico.

11. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 6 donde la sal de metal alcalino de la etapa 5 se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y carbonato de litio.

12. Un derivado de poli ácido láctico de la fórmula (I) donde R es un grupo acetilo, benzoilo, decanoilo, palmitoilo, metilo, o etilo, preparado por un procedimiento que comprende las etapas de:

1) policondensación de un monómero de un derivado de poli ácido láctico a una temperatura elevada y bajo presión reducida;

2) adición de agua destilada al producto de la etapa 1) para precipitar derivado de poli ácido láctico y separar así oligómeros de bajo peso molecular;

3) adición del derivado de poli ácido láctico a una solución acuosa neutra o alcalina para disolver el derivado de poli ácido láctico;

ES 2 283 623 T3

4) aislamiento del derivado de poli ácido láctico desde la solución de la etapa 3);

5) reacción de derivado de poli ácido láctico obtenido en la etapa 4 con anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, cloruro de decanoilo, cloruro de palmitoilo, yoduro de metilo, o yoduro de etilo para sustituir el grupo hidroxilo terminal; y

6) adición de una sal de metal alcalino a los derivados de poli ácido láctico sustituidos.

13. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 12 donde la temperatura de la etapa 1 de policondensación es 100 a 200°C.

14. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 12 donde la policondensación de la etapa 1 se lleva a cabo a presión de 25 a 0,1 mm Hg.

15. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 12 donde la etapa de aislamiento del derivado de poli ácido láctico de la etapa 4 se lleva cabo por adición de ácido a la solución acuosa de la etapa 3 y ajustando el pH a 1,5 ~2,5 para precipitar el derivado de poli ácido láctico.

16. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 12 donde la etapa de aislamiento del derivado de poli ácido láctico de la etapa 4 se lleva a cabo por adición de un disolvente orgánico a la solución acuosa de la etapa 3 para extraer el derivado de poli ácido láctico.

17. El derivado de poli ácido láctico según la reivindicación 12 donde la sal de metal alcalino de la etapa 5 se seleccionan del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y carbonato de litio.

18. Una composición polimérica que contiene micelas poliméricas que comprenden el derivado de poli ácido láctico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

19. Una composición farmacéutica donde un fármaco difícilmente soluble es atrapado en micelas poliméricas que comprenden el derivado de poli ácido láctico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

FIG. 1

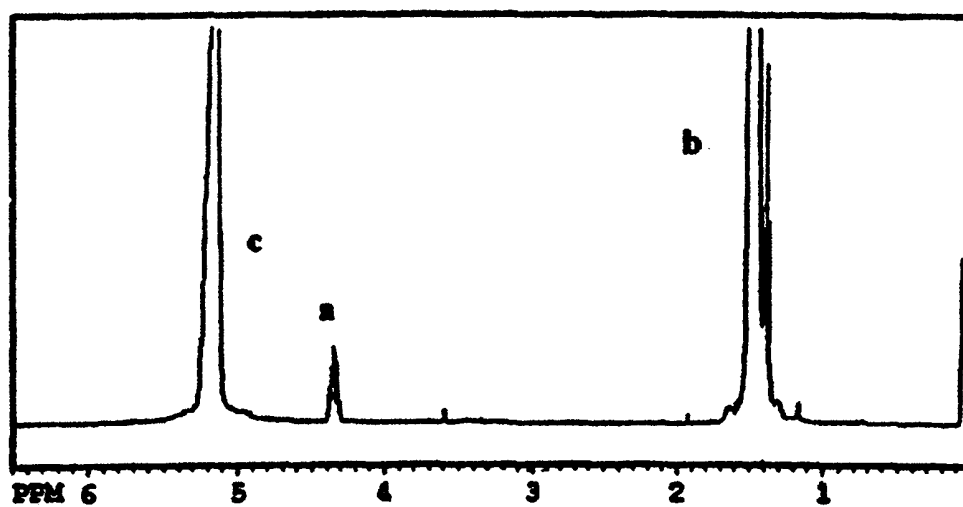
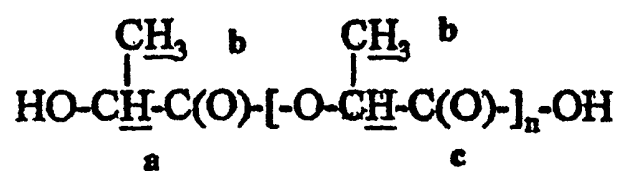


FIG. 2

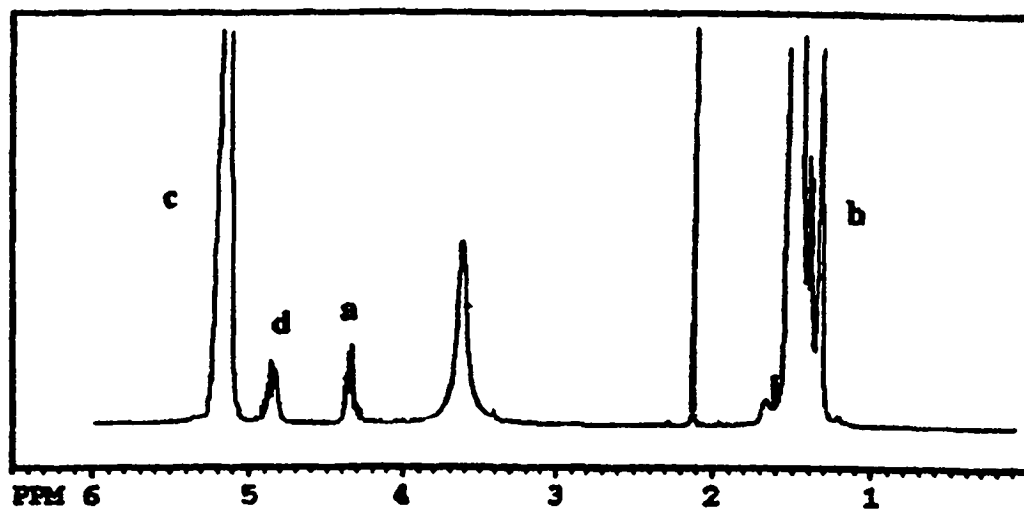
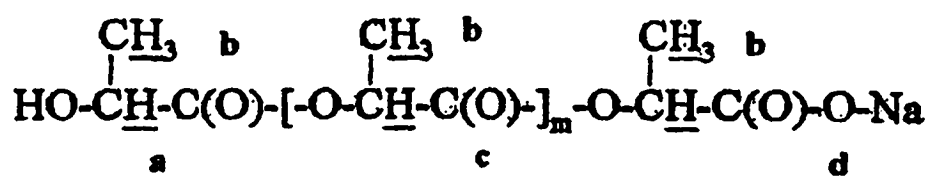


FIG. 3

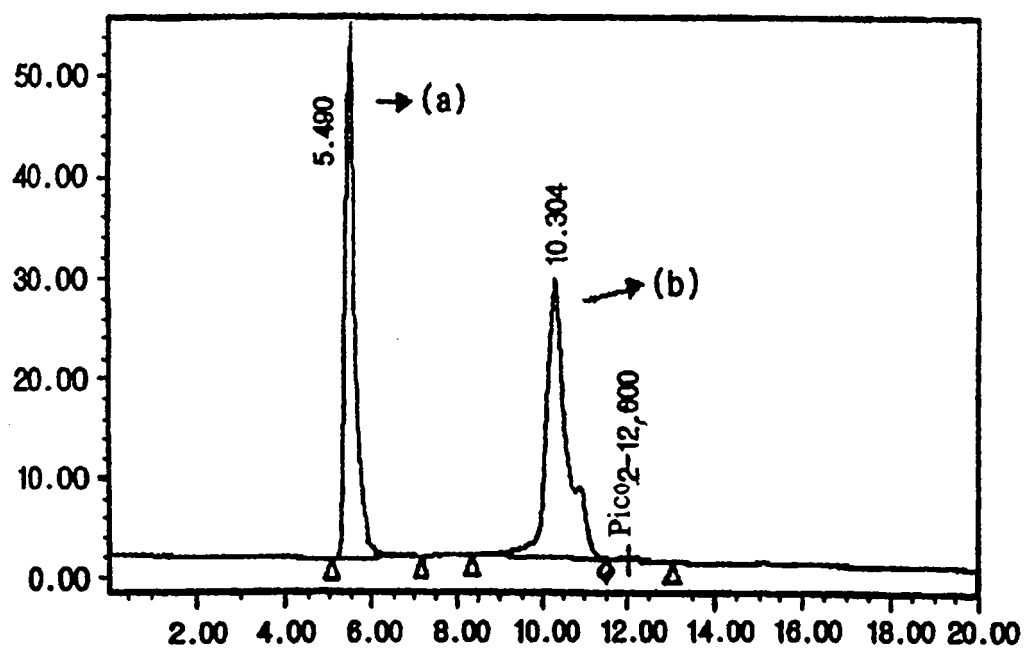


FIG. 4

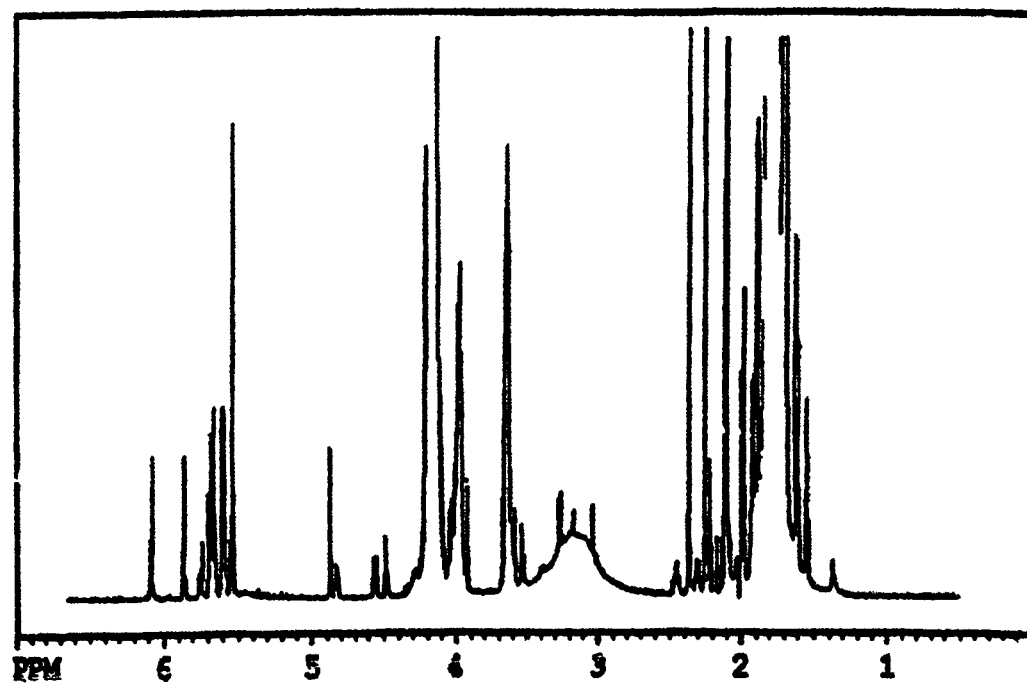


FIG. 5

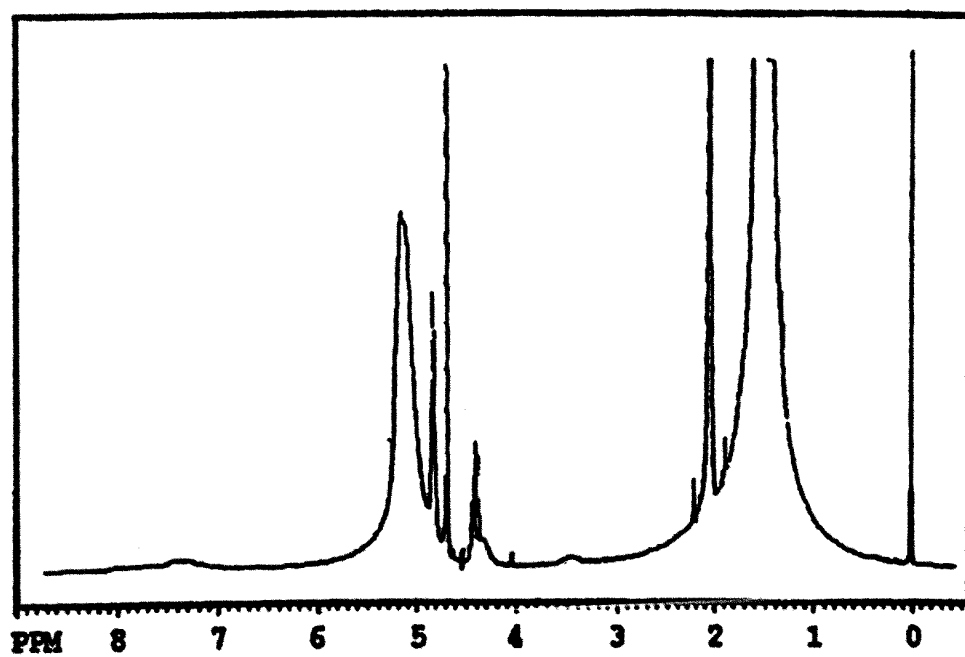


FIG. 6

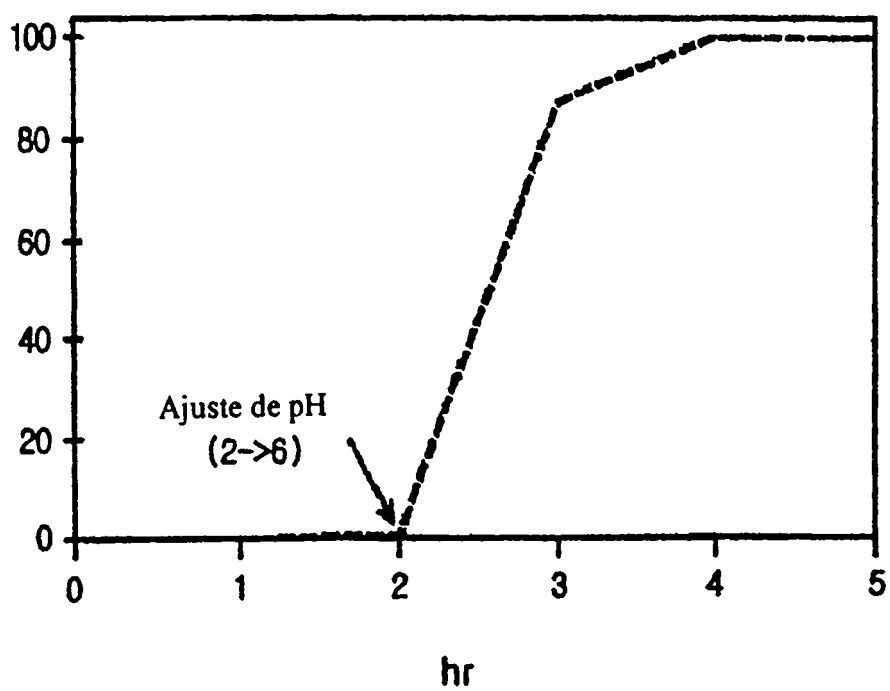


FIG. 7

