

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2001.04.19	(73) Titular(es): ALKERMES, INC.
(30) Prioridade(s): 2000.05.19 US 575075	88 SIDNEY STREET CAMBRIDGE MA 02139 US
(43) Data de publicação do pedido: 2008.05.28	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2012.07.11 201/2012	MICHAEL E. RICKEY US
	SHAWN L. LYONS US
	JOYCE M. HOTZ US
	STEVEN G WRIGHT US
	MICHAEL J. RAMSTACK US
	(74) Mandatário:
	MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
	AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS COM UM PESO MOLECULAR DE POLÍMERO SELECIONADO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE UM MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS COM UM PESO MOLECULAR DE POLÍMERO SELECIONADO. O TEMPO E A TEMPERATURA DE CONSERVAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO QUE CONTÉM UM COMPOSTO NUCLEOFÍLICO E UM POLÍMERO QUE TEM UM PESO MOLECULAR INICIAL SÃO CONTROLADOS PARA CONTROLAR O PESO MOLECULAR DO POLÍMERO NO PRODUTO DE MICROPARTÍCULAS ACABADAS. DESTA FORMA, É POSSÍVEL ATINGIR UM PESO MOLECULAR DE POLÍMERO SELECIONADO NO PRODUTO DE MICROPARTÍCULAS ACABADAS A PARTIR DE UMA VARIEDADE DE PESOS MOLECULARES DE MATERIAL INICIAL.

RESUMO**"MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS COM UM PESO MOLECULAR DE POLÍMERO SELECIONADO"**

A presente invenção fornece um método de preparação de micropartículas com um peso molecular de polímero selecionado. O tempo e a temperatura de conservação de uma solução que contém um composto nucleofílico e um polímero que tem um peso molecular inicial são controlados para controlar o peso molecular do polímero no produto de micropartículas acabadas. Desta forma, é possível atingir um peso molecular de polímero selecionado no produto de micropartículas acabadas a partir de uma variedade de pesos moleculares de material inicial.

DESCRIÇÃO

"MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS COM UM PESO MOLECULAR DE POLÍMERO SELECIONADO"

Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se à preparação de micropartículas. Mais especialmente, a presente invenção refere-se a um método de preparação de micropartículas com um peso molecular de polímero selecionado.

Técnica Relacionada

São conhecidos diversos métodos através dos quais os compostos podem ser encapsulados na forma de micropartículas. É particularmente vantajoso encapsular um agente ativo de modo biológico ou farmacêutico num material de formação de parede biocompatível e biodegradável (por ex., um polímero) para fornecer uma libertação prolongada ou retardada de fármacos ou outros agentes ativos. Nestes métodos, o material a ser encapsulado (fármacos ou outros agentes ativos) é geralmente dissolvido, dispersado ou emulsionado, utilizando acumuladores, agitadores ou outras técnicas de mistura dinâmica, num ou em mais solventes que contêm o material de formação de parede. Em seguida, o solvente é removido das micropartículas e depois disso é obtido o produto de micropartículas.

Uma variável que afeta o desempenho *in vitro* e *in vivo* do produto de micropartículas é o peso molecular do polímero ou o material de matriz polimérica do produto de micropartículas final. O peso molecular afeta as características de libertação de fármacos. O peso molecular de um polímero influencia a taxa de biodegradação do polímero. Para um mecanismo de difusão de libertação do agente ativo, o polímero deve permanecer intacto até todo o agente ativo ser libertado das micropartículas e, em

seguida, degradar-se. O agente ativo também pode ser libertado das micropartículas enquanto o material de matriz polimérica se biocorrói. Através de uma seleção apropriada de materiais poliméricos, é possível efetuar uma formulação de micropartículas, na qual as micropartículas resultantes mostram propriedades de libertação de difusão e de libertação de biodegradação. Isto é útil no fornecimento de padrões de libertação multifásica.

Foi concluído que o peso molecular do componente poli (D,L-lactida) ("DL-PV") de microcápsulas que contêm até 50% de base sem tioridazina diminuiu durante o fabrico e nos estudos da taxa de dissolução da microcápsula (consulte Maulding, H.V. et al., *Biodegradable microcapsules: "Acceleration of Polymeric Excipient Hydrolytic Rate by Incorporation of a Basic Medicament"*, Journal of Controlled Release, Volume 3, 1986, páginas 103 a 117; a seguir "o artigo de Maulding"). Os resultados apresentados no artigo de Maulding revelam que a taxa de degradação de DL-PL em microcápsulas de base sem cetotifeno foi superior quando o processo de encapsulamento foi realizado a 4 °C comparativamente a quando o processo de encapsulamento foi realizado a 25 °C. Em oposição, a taxa de degradação de DL-PL nas microcápsulas de base sem tioridazina foi superior quando o processo de encapsulamento foi realizado a 23 °C comparativamente a quando o processo de encapsulamento foi realizado a 4 °C. Com base nestes resultados, o artigo de Maulding sugere o contorno da degradação do polímero através da realização da preparação de microcápsulas a 4 °C no caso da base de tioridazina. O artigo de Maulding não fornece um método através do qual o peso molecular do polímero na micropartícula acabada possa ser controlado de forma conveniente. O artigo de Maulding também não fornece um método de preparação de micropartículas com um peso molecular de polímero selecionado no produto de micropartículas acabadas.

O documento EP998917 A1 divulga um método de preparação de micropartículas que compreende risperidona e poli(d,1-lactida-co-glicolida).

Por conseguinte, a técnica necessita de um método melhorado de preparação de micropartículas que controle o peso molecular do polímero ou material de matriz polimérica no produto de micropartículas acabadas. Existe uma necessidade especial na técnica de um processo melhorado que forneça um método de preparação de micropartículas com um peso molecular de polímero selecionado. A presente invenção, cuja descrição é apresentada na íntegra abaixo, explica a necessidade da técnica de um método melhorado desse tipo.

Sumário da Invenção

A presente invenção fornece um método de preparação de micropartículas, que compreende:

(a) a preparação de uma primeira fase, a primeira fase compreendendo um composto nucleofílico selecionado a partir do grupo que consiste em risperidona, 9-hidroxisperidona e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, um polímero poli (d, 1-lactida-co-glicolida) com um peso molecular inicial situado entre 50 e 250 kDa, e um solvente para o polímero;

(b) a manutenção da primeira fase numa temperatura de conservação de 25 °C durante um período de conservação de 0,05 a 6 horas para permitir uma redução do peso molecular inicial do polímero entre 10 e 50%;

(c) a combinação da primeira fase com uma segunda fase sob a influência de meios de mistura para formar uma emulsão;

(d) a combinação da emulsão e de um meio de extração, formando assim micropartículas;

(e) a secagem das micropartículas;

(f) a ressuspensão das micropartículas numa temperatura situada entre 0 e 15 °C;

(g) a lavagem das micropartículas com um segundo meio de extração; e

(h) a secagem final das micropartículas.

A presente invenção permite que produtos de micropartículas de diversos pesos moleculares de polímero sejam produzidos utilizando o mesmo material inicial de peso molecular. A presente invenção também permite que produtos de micropartículas substancialmente com o mesmo peso molecular de polímero sejam produzidos a partir de materiais iniciais de peso molecular variado.

A primeira fase pode ser preparada através da dissolução do polímero e do composto nucleofílico no solvente.

É possível adicionar um agente inativo. A temperatura de conservação pode ser de 25 °C. Os meios de mistura podem ser um misturador estático. O solvente pode compreender álcool benzílico e acetato de etilo. O polímero pode ser poli (d,l-lactida-co-glicolida) com uma relação molar de lactida para glicolida de 100:0 a 50:50, preferencialmente de 75:25. A primeira fase pode ser misturada durante o período de conservação.

O peso molecular de polímero de micropartículas pode ser reduzido para um valor entre 10 kD e 185,0 kD.

Características e Vantagens

Uma característica da presente invenção é o facto de a mesma poder ser utilizada para preparar micropartículas que contêm um agente ativo.

Outra característica da presente invenção é o facto de a mesma permitir que o tempo de conservação de uma solução de composto nucleofílico/polímero seja modificado para atingir um peso molecular de polímero selecionado no produto de micropartículas.

Uma vantagem da presente invenção é o facto de um peso molecular de polímero selecionado poder ser atingido no produto de micropartículas através da utilização de uma

variedade de polímeros, com diversos pesos moleculares iniciais, alterando o tempo de conservação da solução de composto nucleofílico/polímero.

Outra vantagem da presente invenção é o facto de os produtos de micropartículas de diversos pesos moleculares de polímero poderem ser produzidos utilizando o mesmo polímero inicial ou utilizando um polímero com o mesmo peso molecular inicial.

Breve Descrição das Figuras

A presente invenção é descrita relativamente às figuras em anexo. Nas figuras, os números de referência iguais indicam elementos idênticos ou funcionalmente semelhantes.

A **FIG. 1** representa um gráfico da percentagem de perda de peso molecular como uma função do tempo de conservação da solução (horas) numa escala de 1 kg;

a **FIG. 2** representa um gráfico da percentagem de perda de peso molecular como uma função do tempo de conservação da solução (horas) numa escala de 20 kg;

a **FIG. 3** representa um gráfico de peso molecular (kD) como uma função do tempo de conservação da solução (horas) aos 15 °C, 25 °C e 35 °C; e

a **FIG. 4** ilustra uma forma de realização de uma configuração de equipamento adequada para a preparação de micropartículas de acordo com a presente invenção.

Descrição Detalhada das Formas de Realização Preferidas

Visão Geral

A presente invenção fornece um método melhorado de preparação de micropartículas. Os métodos da presente invenção controlam o tempo de conservação de uma solução de polímero para controlar o peso molecular do polímero no produto de micropartículas acabadas. Deste modo, os métodos da presente invenção permitem vantajosamente que um peso molecular de polímero selecionado seja atingido a partir de uma variedade de pesos moleculares de material inicial. Em

alternativa, os produtos de micropartículas de diversos pesos moleculares de polímero podem ser produzidos utilizando o mesmo material inicial de peso molecular. Por conseguinte, é possível criar uma série de produtos a partir dos mesmos materiais iniciais, eliminando assim a necessidade de reformular o produto acabado para atingir o peso molecular desejado do polímero no produto acabado.

A secção de polímero utilizada na presente invenção compreende um composto nucleofílico selecionado a partir do grupo que consiste em risperidona, 9-hidroxirisperidona e sais farmaceuticamente aceitáveis dos anteriores.

Para garantir a clareza da descrição que se segue, são fornecidas as seguintes definições. Os termos "micropartículas" ou "microesferas" significam partículas que compreendem um polímero que serve de matriz ou aglutinante da partícula. A micropartícula contém um agente ativo disperso ou dissolvido na matriz polimérica. Preferencialmente, o polímero é biodegradável e biocompatível. O termo "biodegradável" significa um material que deve degradar-se através de processos corporais até produtos prontamente descartáveis pelo corpo e não deve acumular-se no corpo. Os produtos da biodegradação também devem ser biocompatíveis com o corpo. O termo "biocompatível" significa não tóxico para o corpo, é farmaceuticamente aceitável, não é cancerígeno e não induz significativamente inflamação nos tecidos corporais. Conforme aqui utilizado, "corpo" refere-se de preferência ao corpo humano, mas convém compreender que também pode referir-se a um corpo animal não humano. O termo "% de peso" ou "% em peso" significa partes em peso por peso total de micropartícula. Por exemplo, 10% em peso de agente ativo significa 10 partes de agente ativo em peso e 90 partes de polímero em peso. O termo "micropartícula de libertação controlada" ou "micropartícula de libertação prolongada" significa uma micropartícula a partir da qual

um agente ativo ou outro tipo de substância é libertado como uma função de tempo. O termo “diâmetro mediano de massa” significa o diâmetro no qual metade da distribuição (percentagem de volume) tem um diâmetro maior e metade tem um diâmetro menor.

Método e Exemplos

Os exemplos seguintes são fornecidos para explicar a invenção e descrever os materiais e métodos utilizados na realização da invenção. Os exemplos não pretendem limitar a invenção de modo algum.

Experiências de Peso Molecular com Compostos Nucleofílicos

Exemplo 1

Foram realizadas diversas experiências na escala de 1 kg que demonstram a relação entre o peso molecular do produto de micropartículas acabadas e a duração de um período de conservação de uma solução de composto nucleofílico/polímero. As micropartículas que compreendem risperidona foram preparadas na escala de um quilograma. O processo de 1 kg (400 gramas de agente ativo e 600 gramas de polímero) fornece um carregamento de fármacos teórico das micropartículas de 40% (400 gramas/1000 gramas x 100%).

Uma solução de polímeros de 16,7% em peso foi preparada através da dissolução de 600 gramas de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) em acetato de etilo. Uma solução de fármaco de 24% em peso foi preparada através da dissolução de 400 gramas de risperidona (agente ativo nucleofílico básico) (Janssen Pharmaceuticals, Beerse, Bélgica) em álcool benzílico. Uma solução de agente ativo nucleofílico/polímero (fase orgânica) foi preparada através da mistura da solução de fármaco na solução de polímero. A solução de agente ativo/polímero foi mantida numa temperatura de 25 ± 5 °C. A solução de agente ativo/polímero é mantida por um tempo de conservação de duração suficiente para atingir o peso molecular de polímero selecionado ou desejado no produto de

micropartículas acabadas, com base no peso molecular inicial do polímero. Os resultados das experiências, que mostram o efeito do tempo de conservação na perda de peso molecular, são descritos mais detalhadamente abaixo em relação à Tabela 1 e à Figura 1.

A segunda fase contínua foi elaborada através da preparação de uma solução de 30 litros de 1% de álcool polivinílico (PVA), em que o PVA atua como um emulsionante. Em seguida, foram adicionados 2086 gramas de acetato de etilo para formar uma solução de 6,5% em peso de acetato de etilo.

As duas fases foram combinadas utilizando um misturador estático, tal como um misturador estático Kenics de 1/2 polegadas disponível em Chemineer, Inc., North Andover, MA. Geralmente, uma taxa de fluxo total de 3 L/min fornece distribuições de tamanho de micropartícula com um diâmetro mediano de massa (MMD) entre cerca de 80 e 90 μm . A relação de fase contínua para fase descontínua era de 5:1 (em volume).

O líquido de arrefecimento era 2,5% de solução de acetato de etilo e água para injeção (WFI) entre 5 e 10 °C. O volume do líquido de arrefecimento é 0,25 L por grama de tamanho de lote. A etapa de arrefecimento foi realizada durante um período de tempo superior a cerca de 4 horas, com a agitação das micropartículas no tanque de arrefecimento.

Após a conclusão da etapa de arrefecimento, as micropartículas foram recolhidas, desidratadas e secas. A temperatura foi mantida em menos de cerca de 15 °C.

As micropartículas foram depois ressuspensas num tanque de ressuspensão utilizando uma solução de 25% de etanol. A temperatura no tanque de ressuspensão situava-se entre cerca de 0 °C e cerca de 15 °C. As micropartículas foram depois transferidas de novo para o tanque de arrefecimento para serem lavadas durante um período de

tempo de, pelo menos, 6 horas com outro meio de extração (solução de 25% de etanol) que foi mantido, preferencialmente, a $25^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$.

As micropartículas foram recolhidas, desidratadas e secas. A temperatura foi aquecida até mais de cerca de 20°C ; mas menos de 40°C . A secagem continuou durante um período de tempo superior a cerca de 16 horas.

Foram preparados vinte e quatro lotes de micropartículas de risperidona na escala de 1 kg utilizando o processo descrito acima. A Tabela 1 abaixo mostra, para cada lote, o peso molecular inicial do polímero (kD), o peso molecular final do polímero no produto de micropartículas acabadas (kD), a percentagem de perda de peso molecular dos polímeros, e o tempo de conservação (horas) da solução de agente ativo/polímero. O peso molecular do polímero no produto de micropartículas acabadas foi determinado por GPC.

Tabela 1

N.º do lote	Peso molecular inicial	Peso molecular final	% de perda	Tempo de conservação
	kD	kD		Horas
825	230	182	21,0	0,10
708	161	110	32,0	2,08
714	161	133	17,3	0,33
812	161	100	37,9	2,40
819	161	100	37,9	2,40
319	131	110	16,2	0,10
331	131	115	12,2	0,07
423	131	78	40,7	2,85
506	129	112	13,6	0,07
512	129	86	33,7	3,10
520	129	92	29,1	3,07

N.º do lote	Peso molecular inicial	Peso molecular final	% de perda	Tempo de conservação
	kD	kD		Horas
527	129	95	26,8	2,22
*603	129	65	49,4	6,10
610	129	101	22,0	1,13
617	128	95	26,1	2,20
902	128	85	33,8	1,90
908	128	91	29,0	1,18
921	128	99	23,2	0,08
*930	128	103	19,4	0,03
915	92	69	24,8	1,82
1021	135	104	23,0	0,03
1028	138	119	13,7	0,45
1110	138	115	16,8	1,28
1215	138	111	19,4	1,50
*não faz parte do âmbito da invenção				

Os dados indicados na Tabela 1 são representados no gráfico ilustrado na Figura 1. A Figura 1 ilustra uma perda inicial de peso molecular de aproximadamente 17%, com uma perda adicional de aproximadamente 5,7% por hora de tempo de conservação da secção de agente ativo/polímero.

Exemplo 2

Foram realizadas experiências adicionais na escala de 20 kg que também demonstram a relação entre o peso molecular do produto de micropartículas acabadas e a duração de um período de conservação de uma solução de composto nucleofílico/polímero. As micropartículas que compreendem risperidona foram preparadas na escala de vinte quilogramas. O processo de 20 kg (8 kg de agente ativo e 12 kg de polímero) fornece um carregamento de fármacos teórico das micropartículas de 40% (8 kg/20 kg x 100%).

Uma solução de polímero de 16,7% em peso foi preparada

através da dissolução de 12 kg de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) em acetato de etilo. Uma solução de fármaco de 24% em peso foi preparada através da dissolução de 8 kg de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) em álcool benzílico. Uma solução de agente ativo nucleofílico/polímero (fase orgânica) foi preparada através da mistura da solução de fármaco na solução de polímero. A solução de agente ativo/polímero foi mantida numa temperatura de 25 ± 5 °C. A solução de agente ativo/polímero é mantida por um tempo de conservação de duração suficiente para atingir o peso molecular de polímero selecionado ou desejado no produto de micropartículas acabadas, com base no peso molecular inicial do polímero. Os resultados das experiências, que mostram o efeito do tempo de conservação na perda de peso molecular, são descritos mais detalhadamente abaixo em relação à Tabela 2 e à Figura 2.

A segunda fase contínua foi elaborada através da preparação de uma solução de 600 litros de 1% de PVA, em que o PVA atua como um emulsionante. Em seguida, foram adicionados 42 kg de acetato de etilo para formar uma solução de 6,5% em peso de acetato de etilo. As duas fases foram combinadas utilizando um misturador estático, tal como um misturador estático Kenics de 1 polegada disponível em Chemineer, Inc., North Andover, MA.

O líquido de arrefecimento era 2,5% de solução de acetato de etilo e água para injeção (WFI) entre 5 e 10 °C. O volume do líquido de arrefecimento é 0,25 L por grama de tamanho de lote. A etapa de arrefecimento foi realizada durante um período de tempo superior a cerca de 4 horas, com a agitação das micropartículas no tanque de arrefecimento.

Após a conclusão da etapa de arrefecimento, as micropartículas foram recolhidas, desidratadas e secas. A temperatura foi mantida em menos de cerca de 15 °C.

As micropartículas foram depois ressuspensas num tanque de ressuspensão utilizando uma solução de 25% de etanol. A temperatura no tanque de ressuspensão situava-se entre cerca de 0 °C e cerca de 15 °C. As micropartículas foram depois transferidas de novo para o tanque de arrefecimento para serem lavadas durante um período de tempo de, pelo menos, 6 horas com outro meio de extração (solução de 25% de etanol) que foi mantido, preferencialmente, a $25^{\circ} \pm 1$ °C.

As micropartículas foram recolhidas, desidratadas e secas. A temperatura foi aquecida até mais de cerca de 20 °C, mas menos de 40 °C. A secagem continuou durante um período de tempo superior a 16 horas.

Foram preparados quatro lotes de micropartículas de risperidona na escala de 20 kg utilizando o processo descrito acima. A Tabela 2 abaixo mostra, para cada lote, o peso molecular inicial do polímero (kD), o peso molecular final do polímero no produto de micropartículas acabadas (kD), a percentagem de perda de peso molecular do polímero, e o tempo de conservação (horas) da solução de agente ativo/polímero. O peso molecular do polímero no produto de micropartículas acabadas foi determinado por GPC.

Tabela 2

N.º do lote	Peso molecular inicial	Peso molecular final	% de perda	Tempo de conservação
	kD	kD		Horas
3308	146	117	20	0,5
4068	145	103	29	1,75
4138	143	111	22	1,0
4208	143	110	23	1,0

Os dados indicados na Tabela 2 mostram que, a partir de um material inicial de peso molecular relativamente constante (143 kD, 145 kD e 146 kD), foi atingido um peso

molecular de produto de micropartículas acabadas variável, alterando o tempo de conservação da solução de agente ativo/polímero. Os dados indicados na Tabela 2 são representados no gráfico ilustrado na Figura 2. A Figura 2 ilustra uma perda inicial de peso molecular de aproximadamente 16%, com uma perda adicional de aproximadamente 7,3% por hora de tempo de conservação da solução de agente ativo/polímero.

Exemplo Comparativo 1

O peso molecular inicial do polímero (kD) e o peso molecular final do polímero num produto de micropartículas acabadas (kD) foram determinados para as micropartículas com o composto nucleofílico naltrexona. A relação lactida:glicolida do polímero inicial era de 75:25, 85:15 e 65:35. Os polímeros utilizados foram o polímero MEDISORB® 7525 DL, o polímero MEDISORB® 8515 DL e o polímero MEDISORB® 6535 DL, todos disponíveis em Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio.

As micropartículas à base de naltrexona foram produzidas utilizando um processo de extração de cossolventes. O tamanho de lote teórico era de 15 a 20 gramas. O polímero foi dissolvido em acetato de etilo para produzir uma solução de 16,7% em peso de polímero. A base de naltrexona anídrica foi dissolvida em álcool benzílico para produzir uma solução de 30,0% em peso. Em muitos lotes, a quantidade de fármaco e polímero utilizada foi alterada para produzir micropartículas com um carregamento de fármacos teórico diferente a variar entre 30% e 75%. As soluções de fármaco e polímero ambientais foram misturadas umas com as outras até ser produzida uma única solução homogênea (fase orgânica). A fase aquosa estava nas condições ambiente e continha 1% em peso de álcool polivinílico e uma quantidade de saturação de acetato de etilo. Estas duas soluções foram bombeadas por meio de bombas de deslocamento positivo numa relação de 3:1

(aquosa:orgânica) através de um misturador em linha de 1/4 polegadas para formar uma emulsão. A emulsão foi transferida para uma solução de extração de solvente agitada que consiste em 2,5% em peso de acetato de etilo dissolvido em água destilada entre 5 e 10 °C e num volume de 0,5 L de solução de extração por grama teórico de micropartículas. Ambos os solventes de fármaco e polímero foram extraídos para a solução de extração a partir das gotículas de emulsão para produzir micropartículas. O processo de extração inicial variou entre duas e quatro horas. As micropartículas foram recolhidas numa peneira de 25 µm e enxaguadas com uma solução fria (<5 °C) de 25% em peso de etanol. As micropartículas foram totalmente secas durante a noite (aproximadamente 17 horas) utilizando azoto. As micropartículas foram depois transferidas para as soluções de ressuspensão, que consistiam numa solução fortemente agitada de 25% em peso de etanol entre 5 e 10 °C. Após um curto período de mistura (cinco a quinze minutos), a solução de ressuspensão e as micropartículas foram transferidas para uma solução de extração secundária agitada de 25% em peso de etanol (aproximadamente 25 °C num volume de 0,2 L de solução de extração secundária por grama teórico de micropartículas). As micropartículas agitadas durante seis horas permitiram a ocorrência da remoção do solvente adicional das micropartículas. Em seguida, as micropartículas foram recolhidas numa peneira de 25 µm e enxaguadas com uma solução de 25% em peso de etanol à temperatura ambiente. Estas micropartículas foram secas numa cobertura em condições ambiente durante a noite (aproximadamente 17 horas), foram peneiradas para remover micropartículas aglomeradas e depois armazenadas numa arca congeladora.

Conforme ilustrado abaixo na Tabela 3, foram preparados três lotes de micropartículas utilizando o polímero 75:25, dois lotes para o polímero 85:15 e quatro

lotes para o polímero 65:35. Para cada lote, a Tabela 3 mostra o peso molecular inicial do polímero (kD), o peso molecular final do polímero nos produtos de micropartículas acabadas (kD), e a percentagem de perda de peso molecular do polímero. O peso molecular do polímero no produto de micropartículas acabadas foi determinado por GPC. Os dados da Tabela 3 fornecem um exemplo da perda de peso molecular do polímero num produto de micropartículas acabadas com um composto nucleofílico (naltrexona) para polímeros que têm diversas relações lactida:glicolida.

Tabela 3

Relação lactida:glicolida do polímero inicial	Lote	Peso molecular inicial kD	Peso molecular final kD	% de perda
75:25	99-123-004	116,2	76,0	34,6
	99-123-009	116,2	74,0	36,3
	99-123-012	116,2	74,3	36,1
85:15	99-123-016	109,7	83,7	23,7
	99-123-024	109,7	74,9	31,7
65:35	99-123-021	102,3	56,3	45,0
	99-123-028	102,3	63,4	38,0
	99-123-037	102,3	69,6	32,0
	99-123-034	102,3	79,6	22,2

Exemplo 3

Foram realizadas experiências adicionais com outros polímeros que também demonstram a relação entre o peso molecular do produto de micropartículas acabadas e a duração de um período de conservação de uma solução de composto nucleofílico/polímero. As micropartículas que compreendem outros polímeros com relações lactida:glicolida

diferentes foram preparadas. As micropartículas que compreendem risperidona utilizando polímeros com relações lactida:glicolida de 65:35, 85:15 e 100:0 foram preparadas na escala de 1 kg através da utilização do mesmo processo descrito acima no Exemplo 1. Os polímeros utilizados foram o polímero MEDISORB® 6535 DL, o polímero MEDISORB® 8515 DL e o polímero MEDISORB® 100 DL, todos disponíveis em Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio.

A Tabela 4 abaixo mostra, para cada polímero, o peso molecular inicial do polímero (kD), o peso molecular final do polímero no produto de micropartículas acabadas (kD), a percentagem de perda de peso molecular do polímero, e o tempo de conservação (horas) da solução de agente ativo/polímero. O peso molecular do polímero no produto de micropartículas acabadas foi determinado por GPC.

Tabela 4

Relação lactida:glicolida	Peso molecular inicial	Peso molecular final	% de perda	Tempo de conservação
	kD	kD		Horas
65:35	105	79	24,8	0,27
85:15	112	96	14,3	0,23
* 100 dl	105	98	6,7	0,17
*não faz parte do âmbito da invenção				

Os dados indicados na Tabela 4 mostram que um produto de micropartículas aproximadamente com o mesmo peso molecular (96 kD e 98 kD) pode ser preparado a partir de dois polímeros de peso molecular diferente (112 kD e 105 kD, respetivamente) com duas relações lactida:glicolida diferentes (85:15 e 100:0, respetivamente). Deste modo, a presente invenção permite vantajosamente que os produtos de micropartículas com o mesmo peso molecular de polímero

sejam produzidos utilizando dois materiais iniciais diferentes. Convém mencionar que o método específico utilizado para preparar micropartículas com uma relação lactida:glicolida de 100:0 e uma perda de 6,7% de peso molecular do polímero não faz parte do âmbito da invenção.

Exemplo Comparativo 2

Foram realizadas experiências adicionais que demonstram a perda de peso molecular de polímeros na presença de um composto nucleofílico (oxibutinina) como uma função de tempo. Foram realizados testes utilizando um polímero com 100:0 de lactida:glicolida e dois polímeros com 75:25 de lactida:glicolida com uma viscosidade inerente diferente. Para cada teste, foi realizado o seguinte protocolo. Pese cerca de 6 g de polímero para dentro de um Erlenmeyer. Adicione ao polímero 44 g de acetato de etilo, proceda à sonicação e agite para dissolver o polímero. Pese 1,5 g de base de oxibutinina. Agite a solução de polímero e adicione o fármaco à solução de polímero. Inicie o temporizador enquanto o fármaco é adicionado. Tire uma amostra da solução de dmg/polímero aos 1,5 e 15 minutos, retirando cerca de 1/3 do volume original para cada alíquota enquanto a solução é agitada. Distribua a alíquota em 250 mL para H₂O:MeOH e agite. Esta mistura precipita o polímero e remove o fármaco do precipitado. Deixe o polímero precipitado assentar e decante o sobrenadante. Lave o resíduo de polímero com 100 mL de MeOH, agite cerca de um minuto, adicione até 250 mL de H₂O. Deixe o polímero assentar novamente e repita. O resíduo é depois removido da proveta e colocado num frasco de cintilação e congelado. Depois de recolhidas e congeladas todas as amostras, as mesmas são colocadas num liofilizador, arrefecido até -10 °C. O liofilizador é ativado e, depois de atingido um vácuo estável, a temperatura da prateleira é aumentada para 15 °C e mantida durante a noite (até 18 horas) para remover os solventes residuais.

Os resultados destas experiências são ilustrados na Tabela 5. Para cada experiência, é mostrado o peso molecular inicial do polímero, juntamente com o peso molecular do polímero aos 1,5 e 15 minutos de exposição do polímero ao composto nucleofílico na solução de fármaco/polímero. Tal como é possível ver na Tabela 5, quanto maior é a exposição ou o tempo de conservação da solução de fármaco/polímero, menor é o peso molecular do polímero.

Tabela 5

Relação lactida: glicolida do polímero inicial	Peso molecular inicial, kD	Tempo = 1 min	Peso molecular ao tempo = 5 min, Peso molecular kD, kD	Peso molecular ao tempo = 15 min, kD
100:0	77,1	67,2	63	80,8
75:25	82,8	56,2	55,1	48,8
75:25	54,1	44,1	42,9	38,4

Experiências de Temperatura do Peso Molecular

Exemplo 4

Foram realizadas experiências adicionais para determinar o efeito da temperatura na relação entre o peso molecular do produto de micropartículas acabadas e a duração de um período de conservação de uma solução de composto nucleofílico/polímero. Foram dissolvidos cinquenta gramas de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) em 275 g de álcool benzílico para formar uma solução de fármaco. Uma solução de polímero foi formada através da dissolução de 75 g do polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) em acetato de etilo. O peso molecular inicial do polímero era de 146 kD. A solução

de fármaco e a solução de polímero foram misturadas para formar uma solução combinada. Um balão da solução combinada foi colocado em cada uma das câmaras a 15 °C, 25 °C e 35 °C. Em intervalos de tempo periódicos, foram retirados 10 ml da solução combinada do balão em cada câmara através de uma seringa e uma agulha. Em seguida, a amostra de 10 ml foi precipitada num banho com 200 ml de metanol à temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). O precipitado polimérico foi recuperado a partir do banho de metanol, e o vácuo foi seco durante a noite. As amostras secas foram testadas relativamente ao peso molecular por GPC.

Os resultados das experiências são representados no gráfico da Figura 3. Conforme ilustrado na Figura 3, a queda do peso molecular aumenta à medida que a temperatura aumenta. Por conseguinte, ao aumentar a temperatura de conservação da solução que contém o polímero e o composto nucleofílico, a queda do peso molecular do polímero aumenta, e a duração do período de conservação para atingir uma determinada redução do peso molecular é reduzida. Igualmente, ao diminuir a temperatura de conservação da solução que contém o polímero e o composto nucleofílico, a queda do peso molecular do polímero diminui, e a duração do período de conservação para atingir uma determinada redução do peso molecular aumenta. Por exemplo, o tempo necessário mais curto para reduzir o peso molecular de 130 kD para 110 kD é aos 35 °C (cerca de 5 horas) e o mais longo é aos 15 °C (cerca de 15 horas).

A Figura 3 ilustra um aumento inicial no peso molecular do polímero. Muito provavelmente, este fenómeno ocorre porque alguma parte do polímero, particularmente as frações de peso molecular mais baixo, é solúvel no meio de extração. Uma vez que a medição analítica do peso molecular é uma representação de todas as frações de peso molecular presentes, a remoção (dissolução) do material de peso molecular baixo pode aumentar o peso molecular medido.

Métodos de Preparação de Micropartículas***Exemplo 5***

Conforme exemplificado através dos exemplos descritos acima, os métodos de preparação de micropartículas com um peso molecular de polímero de micropartículas selecionado de acordo com a presente invenção serão descritos em seguida mais detalhadamente. Numa forma de realização da presente invenção, é preparada uma primeira fase, que compreende o composto nucleofílico, o polímero com um peso molecular inicial, e um solvente para o polímero. Numa forma de realização da presente invenção, a primeira fase é preparada através da dissolução do agente ativo nucleofílico num primeiro solvente para formar uma solução de agente ativo. O polímero é dissolvido num segundo solvente para formar uma solução de polímero. A solução de agente ativo e a solução de polímero são misturadas para formar a primeira fase.

O agente ativo nucleofílico é selecionado a partir do grupo que consiste em risperidona, 9-hidroxisperidona e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Um primeiro solvente preferido é o álcool benzílico e um segundo solvente preferido é o acetato de etilo.

Noutra forma de realização da presente invenção, a primeira fase é preparada através da dissolução do composto nucleofílico e do polímero num solvente para formar uma solução. Noutra forma de realização ainda, é adicionado um agente ativo à primeira fase. Noutra forma de realização, é adicionado igualmente um agente inativo à primeira fase. Convém compreender que a presente invenção não está limitada a nenhum processo ou método específico através do qual é preparada a primeira fase, e outros processos adequados serão facilmente evidentes para um perito na técnica.

Uma segunda fase é preparada e combinada com a primeira fase sob a influência de meios de mistura para

formar uma emulsão. Numa forma de realização preferida, é utilizado um misturador estático para combinar as duas fases para formar uma emulsão. A patente U.S. n.º 5.654.008 descreve, por exemplo, um processo de formação de uma emulsão utilizando um misturador estático. A emulsão é combinada com um meio de extração que extrai o solvente das gotículas de emulsão, endurecendo-as assim em micropartículas.

Antes de combinar a primeira e a segunda fases, a primeira fase é mantida na temperatura de conservação durante o período de conservação. O período de conservação tem uma duração suficiente para permitir que o peso molecular inicial do polímero reduza para o peso molecular de polímero de micropartículas selecionado na temperatura de conservação. Na presente invenção, o peso molecular inicial do polímero reduz em cerca de 10% para cerca de 50% para atingir o peso molecular de polímero selecionado.

Durante o período de conservação, a primeira fase pode ser misturada, agitada ou mexida. Em alternativa, durante o período de conservação, a primeira fase pode não ser submetida a nenhuma mistura, agitação ou mexida. Preferencialmente, a temperatura de conservação é de 25 °C.

Em seguida, será descrito um método alternativo de preparação de micropartículas de acordo com a presente invenção. Um polímero com um peso molecular inicial e o composto nucleofílico são dissolvidos num solvente para formar uma primeira fase. Um agente inativo pode ser adicionado à primeira fase. A primeira fase é combinada com uma segunda fase sob a influência de meios de mistura para formar uma emulsão. A emulsão é combinada com um meio de extração que extrai o solvente, endurecendo assim as gotículas de emulsão em micropartículas. Antes de combinar a primeira e a segunda fases, a primeira fase é mantida na temperatura de conservação durante o período de conservação. O período de conservação é selecionado para

que o peso molecular inicial do polímero reduza para um peso molecular de polímero de micropartículas selecionado na temperatura de conservação. A duração do período de conservação pode ser ajustada alterando a temperatura de conservação de um modo conforme descrito acima.

Micropartículas da Presente Invenção

As micropartículas preparadas pelo processo da presente invenção compreendem poli (d,l-ácido láctico-co-glicólico), que pode ser obtido comercialmente em Alkermes, Inc. (Blue Ash, OH). Um produto adequado disponível comercialmente em Alkermes, Inc. é um poli(d,l-ácido láctico-co-glicólico) 50:50 conhecido como MEDISORB® 5050 DL. Este produto tem uma composição de percentagem em mole de 50% de lactida e 50% de glicolida. Outros produtos disponíveis comercialmente são MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL e poli(d,l-ácido láctico) (100 DL). Os poli(lactida-co-glicolidas) também estão disponíveis comercialmente em Boehringer Ingelheim (Alemanha) sob a respetiva marca Resomer®, por ex., PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) e d,l-PLA (Resomer® RG 206), e em Birmingham Polymers (Birmingham, Alabama). Estes copolímeros estão disponíveis numa vasta gama de pesos moleculares e relações de ácido láctico para ácido glicólico.

Um tipo de micropartícula adequado para a preparação através da presente invenção é uma micropartícula de libertação prolongada que seja biodegradável. Contudo, um perito na técnica deve compreender que a presente invenção não está limitada às micropartículas biodegradáveis ou a outros tipos de micropartículas de libertação prolongada. Tal como será evidente para um perito na técnica, o peso molecular do material aglutinante polimérico para micropartículas biodegradáveis tem alguma importância. O peso molecular deve ser suficientemente elevado para permitir a formação de revestimentos de polímero

satisfatórios, ou seja, o polímero deve ser um bom formador de películas. Contudo, uma vez que as propriedades da película também são parcialmente dependentes do material aglutinante polimérico específico que está a ser utilizado, é muito difícil especificar uma gama de peso molecular apropriada para todos os polímeros. O peso molecular do polímero é igualmente importante do ponto de vista da respetiva influência sobre a taxa de biodegradação do polímero. Para um mecanismo de difusão de libertação de fármacos, o polímero deve permanecer intacto até todo o fármaco ser libertado das micropartículas e depois degradar-se. O fármaco também pode ser libertado das micropartículas enquanto o aglutinante polimérico se biocorrói. Através de uma seleção apropriada de materiais poliméricos, é possível efetuar uma formulação de micropartículas, na qual as micropartículas resultantes mostram propriedades de libertação de difusão e de libertação de biodegradação. Isto é útil no consentimento de padrões de libertação multifásica. Um peso molecular inicial satisfatório dos polímeros situa-se entre 50 kD e 250 kD. O peso molecular de polímero de micropartículas situa-se, preferencialmente, entre cerca de 10 kD e cerca de 185 kD.

As micropartículas preparadas de acordo com a presente invenção incluem um agente nucleofílico ativo que é libertado a partir das micropartículas para o hospedeiro. O agente ativo é 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("risperidona"), 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("9-hidroxirisperidona") ou os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. A risperidona (cujo termo, conforme aqui utilizado, pretende incluir os respetivos sais farmaceuticamente aceitáveis) é a preferida. A risperidona

pode ser preparada de acordo com os ensinamentos da Patente U.S. n.º 4.804.663. A 9-hidroxisperidona pode ser preparada de acordo com os ensinamentos da Patente U.S. n.º 5.158.952.

As micropartículas podem ser misturadas por tamanho ou por tipo. Numa forma de realização, as micropartículas são misturadas de um modo que permite o fornecimento do agente ativo ao hospedeiro de um modo multifásico e/ou de um modo que fornece agentes ativos diferentes ao hospedeiro em momentos diferentes, ou uma mistura de agentes ativos ao mesmo tempo. Por exemplo, os antibióticos secundários, as vacinas ou qualquer agente ativo desejado, quer na forma de micropartícula quer na forma não encapsulada convencional, podem ser misturados com o agente ativo primário e fornecidos ao hospedeiro.

Aparelho

Relativamente agora à FIG. 4, é ilustrada uma forma de realização de uma configuração de equipamento adequada para a utilização na preparação de micropartículas de acordo com a presente invenção. Numa forma de realização da presente invenção, o equipamento contido no limite tracejado ilustrado geralmente em **270** é esterilizado utilizando um processo SIP (steam-in-place - vapor no local).

É fornecida uma primeira fase **201**. A primeira fase **201** é, preferencialmente, a fase descontínua, que compreende um polímero dissolvido num ou mais solventes, e um agente ativo. O agente ativo pode ser dissolvido ou dispersado no mesmo ou num solvente diferente dos solventes nos quais o polímero é dissolvido. Uma segunda fase **202** é, preferencialmente, a fase contínua, que compreende, de preferência, água como o meio de processamento contínuo. Preferencialmente, um agente de emulsão, tal como um tensioativo ou um coloide hidrofílico, é adicionado à fase contínua para impedir que as microgotículas se aglomerem e para controlar o tamanho das microgotículas na emulsão. Os

exemplos de compostos que podem ser utilizados como tensioativos ou coloides hidrofílicos incluem, mas não se limitam a, álcool poli(vinílico) (PVA), carboximetilcelulose, gelatina, poli (vinil pirrolidona), Tween 80, Tween 20, e afins. A concentração de tensioativo ou coloide hidrofílico na fase contínua será entre cerca de 0,1% e cerca de 10% em peso com base no meio de processamento contínuo, dependendo do tensioativo, do coloide hidrofílico, da fase descontínua e do meio de processamento contínuo utilizado. Uma fase contínua preferida situa-se entre 0,1 e 10% em peso, mais preferencialmente entre 0,5 e 2% em peso de solução de PVA em água. Embora não seja completamente necessário, é preferível saturar a fase contínua com, pelo menos, um dos solventes que formam a fase descontínua.

A primeira fase **201** e a segunda fase **202** são combinadas sob a influência de meios de mistura para formar uma emulsão. Um tipo preferido de meios de mistura é um misturador estático **210**. Outros meios de mistura adequados para a utilização com a presente invenção incluem, mas não se limitam a, dispositivos para agitar mecanicamente a primeira e a segunda fases, tais como homogenizadores, propulsores, impulsioneiros, agitadores, e afins.

Preferencialmente, as fases descontínuas e contínuas **201** e **202** são bombeadas através do misturador estático **210** para formar uma emulsão, e para um grande volume de líquido de arrefecimento, para obter as micropartículas que contêm o agente ativo encapsulado no material de matriz polimérica. Uma bomba **203** bombeia a primeira fase **201** para o misturador estático **210**, e uma bomba **204** bombeia a segunda fase **202** para o misturador estático **210**. Um método de mistura especialmente preferido com um misturador estático no processo da presente invenção é divulgado na Patente U.S. n.º 5.654.008.

A primeira e a segunda fases **201** e **202** são misturadas

no misturador estático **210** para formar uma emulsão. A emulsão formada compreende micropartículas que contêm um agente ativo encapsulado no material de matriz polimérica. Em seguida, as micropartículas são preferencialmente agitadas num tanque de arrefecimento ou extração **220** com um líquido de arrefecimento para remover a maioria do solvente das micropartículas, resultando na formação de micropartículas endurecidas. A seguir ao movimento das micropartículas do misturador estático **210** e à entrada no tanque de arrefecimento **220**, o meio de processamento contínuo é diluído, e uma grande quantidade do solvente nas micropartículas é removida através de extração. Nesta etapa de arrefecimento extrativa, as micropartículas podem ser suspensas na mesma fase contínua (segunda fase **202**) utilizada durante a emulsificação, com ou sem coloide hidrofílico ou tensioativo, ou noutro líquido de arrefecimento. O líquido de arrefecimento remove uma parte significativa do solvente das micropartículas, mas não o dissolve. Durante a fase de arrefecimento extrativa, o líquido de arrefecimento que contém o solvente dissolvido pode, opcionalmente, ser removido e substituído por líquido de arrefecimento novo.

Depois da conclusão da etapa de arrefecimento no tanque de arrefecimento **220**, as micropartículas são transferidas através de uma bomba **224** para um dispositivo **230** que funciona como um dispositivo de recolha de micropartículas, um dispositivo de desidratação e um dispositivo de secagem.

O dispositivo **230** compreende uma peneira ou crivo vibratório. A vibração faz com que as partículas mais pequenas e o líquido caiam através do crivo, enquanto as partículas maiores são retidas. As partículas mais pequenas e o líquido que caem através do crivo são removidos como desperdício **235**. O dispositivo **230** funciona igualmente como um secador a vácuo, através da utilização de um tubo de

vácuo **237**. As micropartículas são fluidificadas pela energia vibratória e por uma pequena quantidade de uma purga de gás seco, preferencialmente uma purga de azoto seco (N_2) **236**.

As micropartículas secas são transferidas para outro meio de extração para a realização de uma etapa de lavagem. A etapa de lavagem é, preferencialmente, realizada no tanque de arrefecimento **220**, utilizando um meio de extração **222** com uma temperatura superior à temperatura de transição vítrea (T_g) das micropartículas. Para realizar a etapa de lavagem, a micropartícula é primeiro introduzida num tanque de ressuspensão ou outro tipo de recipiente **240**, conforme ilustrado pelo trajeto **231**. A temperatura do meio de extração **242** utilizada no recipiente **240** é inferior à T_g das micropartículas.

Depois de concluída a etapa de lavagem no tanque de arrefecimento **220**, as micropartículas são novamente transferidas através da bomba **224** para o dispositivo **230** para a desidratação e secagem final. Após a conclusão da secagem final, as micropartículas são descarregadas a partir do dispositivo **230** do modo descrito acima para dentro de uma joeira **250**, conforme ilustrado pelo trajeto **232**. A joeira **250** é utilizada para fracionar as micropartículas por tamanho para o enchimento nos frascos e para os testes de capacidade em processamento (por ex., aspeto, conteúdo do agente ativo, solventes residuais, libertação *in vitro* e distribuição do tamanho de partículas).

Conclusão

Embora tenham sido descritas acima várias formas de realização da presente invenção, convém compreender que as mesmas foram apresentadas apenas como exemplo, e não como limitação. Por conseguinte, a extensão e o âmbito da presente invenção não devem ser limitados por nenhuma das formas de realização exemplares descritas acima, mas devem

ser definidos apenas de acordo com as seguintes reivindicações.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- EP 998917 A1 [0005]
- US 5654008 A [0053] [0064]
- US 4804663 A [0059]
- US 5158952 A [0059]

Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

- **Maulding, H.V. et al.** Biodegradable microcapsules: ''Acceleration of Polymeric Excipient Hydrolytic Rate by Incorporation of a Basic Medicament''. *Journal of Controlled Release*, 1986, vol. 3, 103-117 [0004]

REIVINDICAÇÕES

1. Um método de preparação de micropartículas caracterizado por compreender:

(a) a preparação de uma primeira fase, a primeira fase compreendendo um composto nucleofílico selecionado a partir do grupo que consiste em risperidona, 9-hidroxisperidona e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, um polímero poli (d, l-lactida-glicolida) com um peso molecular inicial situado entre 50 e 250 kDa, e um solvente para o polímero;

(b) a manutenção da primeira fase numa temperatura de conservação de 25 °C durante um período de conservação de 0,05 a 6 horas para permitir uma redução do peso molecular inicial do polímero entre 10 e 50%;

(c) a combinação da primeira fase com uma segunda fase sob a influência de meios de mistura para formar uma emulsão;

(d) a combinação da emulsão e de um meio de extração, formando assim micropartículas;

(e) a secagem das micropartículas;

(f) a ressuspensão das micropartículas numa temperatura situada entre 0 e 15 °C;

(g) a lavagem das micropartículas com um segundo meio de extração; e

(h) a secagem final das micropartículas.

2. O método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a temperatura de conservação ser de 25 °C.

3. O método de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizado por os meios de mistura

serem um misturador estático.

4. O método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o solvente compreender álcool benzílico e acetato de etilo.

5. O método de acordo com qualquer uma das anteriores reivindicações, caracterizado por o polímero ser poli (d, 1-lactida-co-glicolida) com uma relação molar de lactida para glicolida de 100:0 a 50:50.

6. O método de acordo com qualquer uma das anteriores reivindicações, caracterizado por compreender ainda:

(e) a mistura da primeira fase durante o período de conservação.

7. O método de acordo com qualquer uma das anteriores reivindicações, caracterizado por o peso molecular de polímero de micropartículas reduzir para um valor entre 10 kD e 185,0 kD.

8. O método de acordo com qualquer uma das anteriores reivindicações, caracterizado por a primeira fase ser preparada através da dissolução do polímero e do composto nucleofílico no solvente.

9. O método de acordo com qualquer uma das anteriores reivindicações, caracterizado por compreender ainda a adição de um agente inativo na primeira fase.

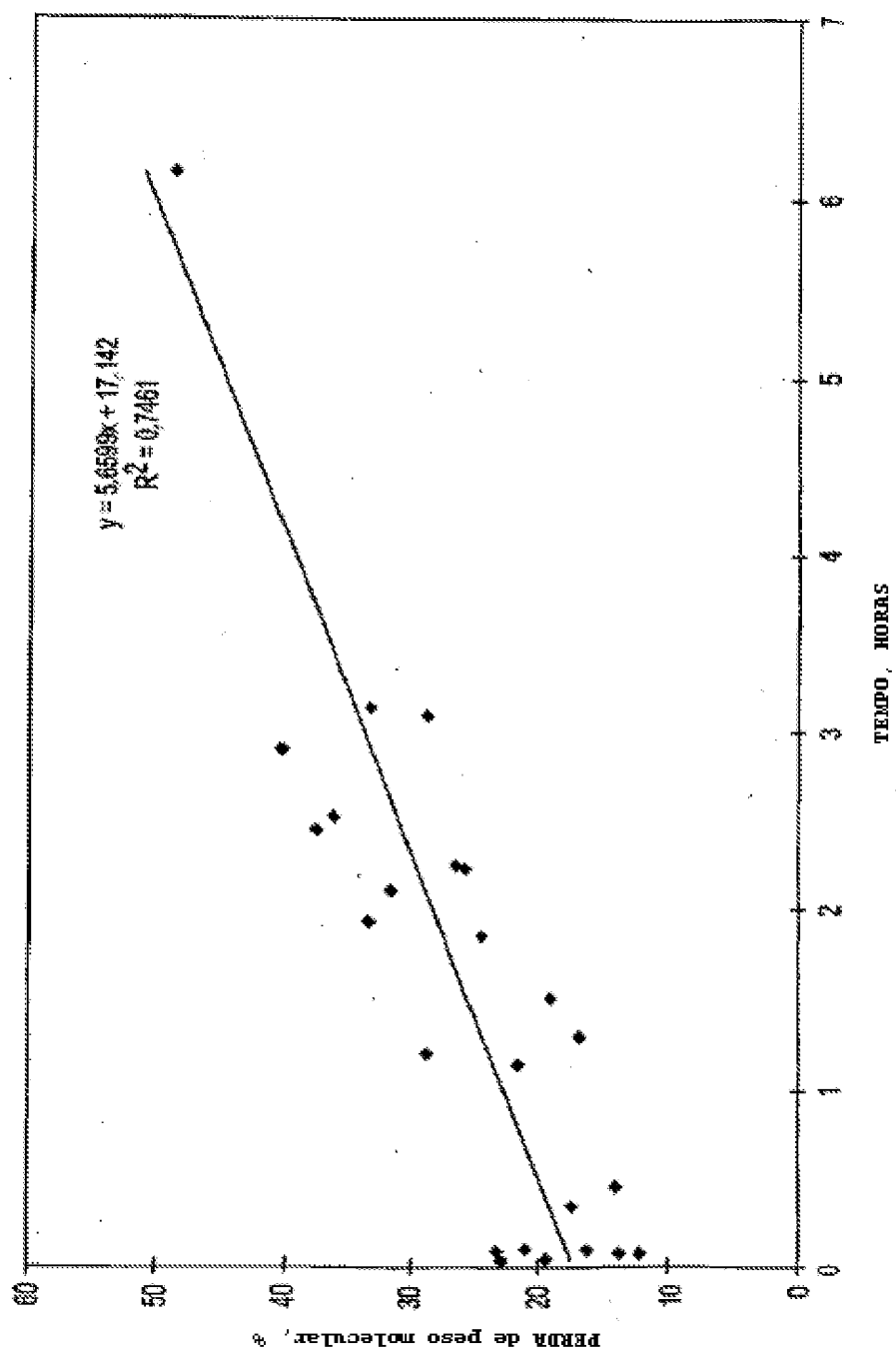


FIG. 1

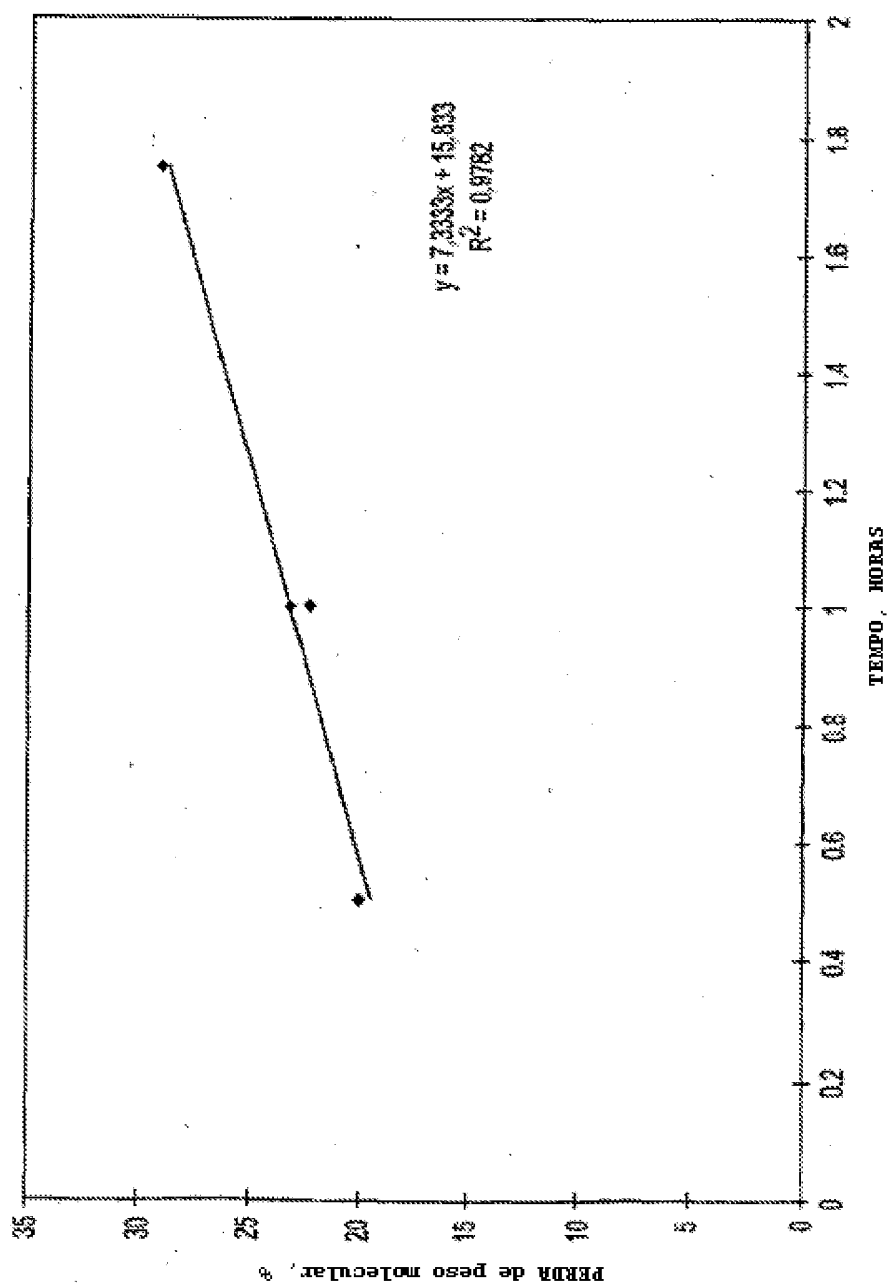


FIG. 2

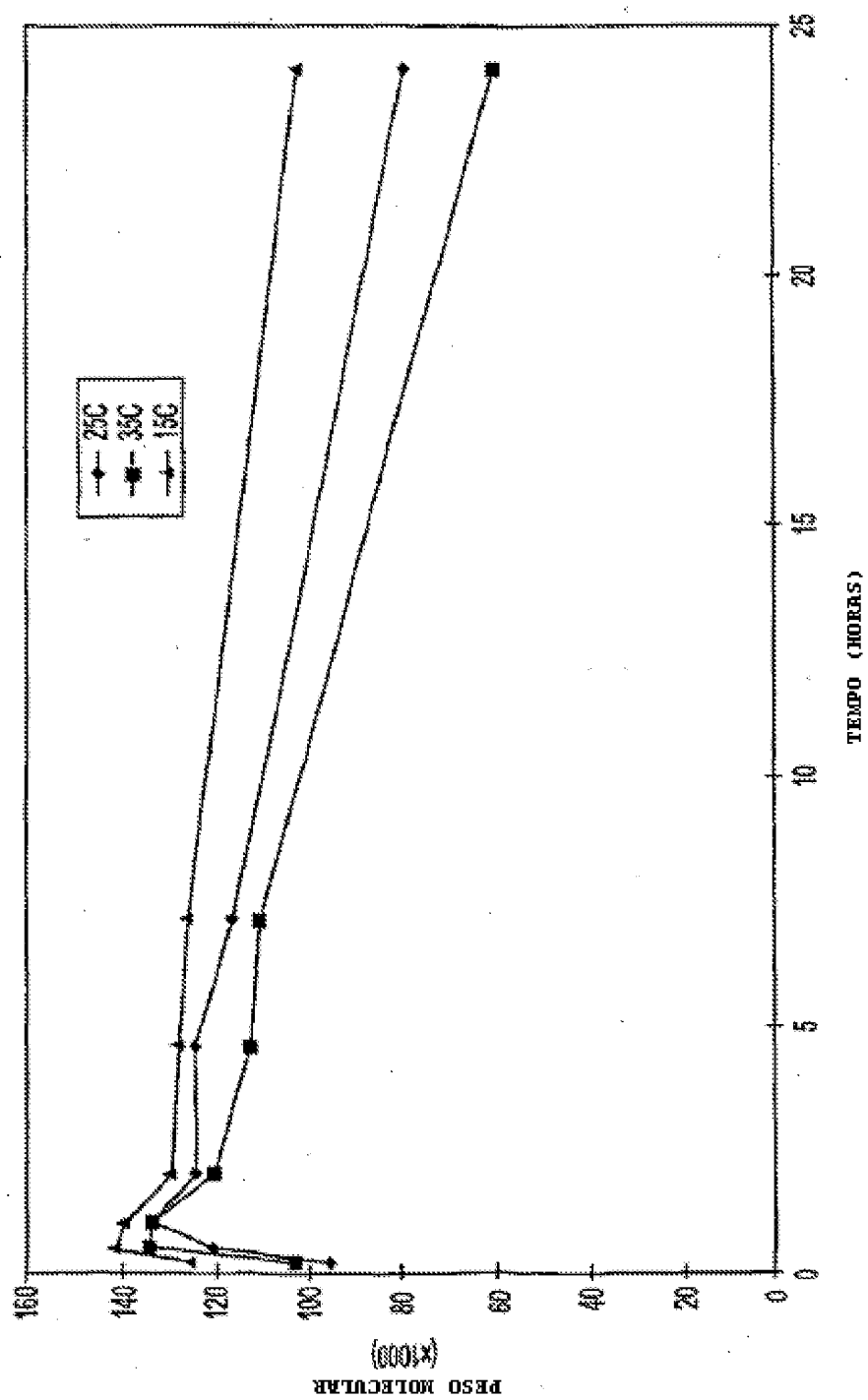


FIG. 3

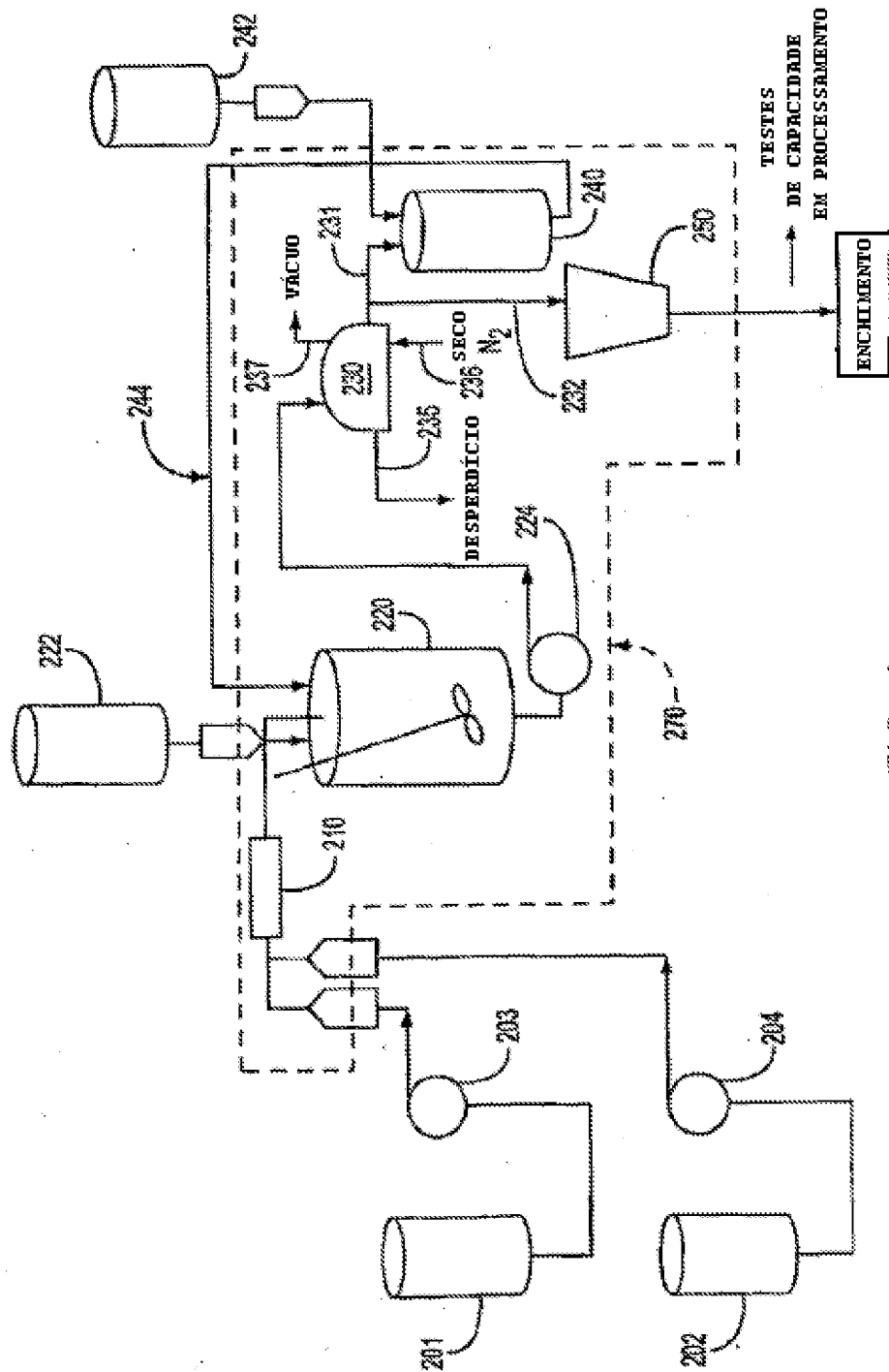


FIG. 4