



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 305 071**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01928630 .1**

(86) Fecha de presentación : **19.04.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1282404**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **12.02.2003**

(54) Título: **Método para preparar micropartículas que tienen un peso molecular polimérico seleccionado.**

(30) Prioridad: **19.05.2000 US 575075**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(73) Titular/es: **Alkermes, Inc.**
88 Sidney Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

(72) Inventor/es: **Wright, Steven, G.;**
Rickey, Michael, E.;
Ramstack, J., Michael;
Lyons, Shawn, L. y
Hotz, Joyce, M.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 305 071 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para preparar micropartículas que tienen un peso molecular polimérico seleccionado.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la preparación de micropartículas. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas.

Técnica relacionada

Se conoce una variedad de métodos mediante los que unos compuestos se pueden encapsular en forma de micropartículas. Es particularmente ventajoso encapsular un agente biológicamente activo o farmacéuticamente activo dentro de un material formador de una pared biodegradable y biocompatible (por ejemplo, un polímero) para proporcionar una liberación sostenida o retardada de fármacos u otros agentes activos. En estos métodos, el material a encapsular (fármacos u otros agentes activos) generalmente se disuelve, dispersa o emulsiona en uno o más solventes que contienen el material formador de la pared, usando agitadores, removedores u otras técnicas de mezclado dinámica. Luego, el solvente se separa de las micropartículas y, después de eso, se obtiene el producto en forma de micropartículas.

Una variable que afecta el rendimiento *in vitro* e *in vivo* del producto en forma de micropartículas es el peso molecular del polímero o material de la matriz polímera en el producto final en forma de micropartículas. El peso molecular de un polímero afecta a las características de liberación de los fármacos. El peso molecular de un polímero influye en la velocidad de biodegradación del polímero. Para un mecanismo difusional de liberación de un agente activo, el polímero debe permanecer intacto hasta que todo el agente activo se libere de las micropartículas, y luego degradarse. El agente activo también se puede liberar de las micropartículas conforme se bioerosiona el material de la matriz polímera. Mediante una selección apropiada de los materiales polímeros se puede fabricar una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes presenten propiedades, tanto de liberación difusional como de liberación por biodegradación. Esto es útil para proporcionar modelos de liberación multifásica.

Se ha informado que, durante la fabricación, disminuyó el peso molecular del componente poli(D,L-láctido) ("DL-PL") de unas microcápsulas que contenían hasta 50% de base libre de tioridazina, y en estudios de la velocidad de disolución de las microcápsulas (véase Maulding, H.V. *et al.*, Biodegradable Microcapsules: "Acceleration of Polymeric Excipient Hydrolytic Rate by Incorporation of a Basic Medicament", Journal of Controlled Release, Volumen 3, 1986, páginas 103-117; de aquí en adelante "el artículo Maulding"). Los resultados informados en el artículo Maulding revelan que la velocidad de degradación del DL-PL en unas microcápsulas de base libre de ketotifeno fue mayor cuando el procedimiento de encapsulación se llevó a cabo a 4°C, que cuando el procedimiento de encapsulación se llevó a cabo a 25°C. Por el contrario, la velocidad de degradación del DL-PL en unas microcápsulas de base libre de tioridazina fue mayor cuando el procedimiento de encapsulación se llevó a cabo a 23°C, que cuando el procedimiento de encapsulación se llevó a cabo a 4°C. Basándose en estos resultados, el artículo Maulding sugiere evitar la degradación del polímero llevando a cabo la preparación de las microcápsulas a 4°C en el caso de una base de tioridazina. El artículo Maulding no proporciona un método mediante el que se pueda controlar convenientemente el peso molecular del polímero en las micropartículas terminadas. El artículo Maulding tampoco proporciona un método para preparar unas micropartículas que en el producto terminado en forma de micropartículas tengan un peso molecular de polímero seleccionado.

También en la técnica anterior, la patente EP-A-0998917 describe un método para fabricar micropartículas que comprende un aglutinante polímero biodegradable y un agente biológicamente activo. A través de un mezclador estático se bombea una primera fase, que comprende el agente activo y el polímero, y una segunda fase, para formar unas micropartículas que contienen el agente activo.

De este modo, en la técnica hay necesidad de un método mejorado para controlar el peso molecular del polímero o material de la matriz polímera en el producto terminado en forma de micropartículas. En la técnica hay una particular necesidad de un procedimiento mejorado que proporcione un método para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas, de modo que se puedan formar micropartículas que tengan un peso molecular de polímero seleccionado. La presente invención, la descripción de la cual se expone por completo más adelante, resuelve la necesidad en la técnica de tal método mejorado.

60 Compendio de la invención

La presente invención proporciona un método para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas, que comprende:

(a) preparar una primera fase, comprendiendo esta primera fase un polímero biodegradable que tiene un peso molecular inicial en el intervalo de 5 a 500 kD, un solvente del polímero y un compuesto nucleófilo que cataliza la éster hidrólisis del polímero biodegradable y que se selecciona de naltrexona, oxibutinin, sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina;

(b) mantener la primera fase a una temperatura de permanencia durante un periodo de permanencia antes de la etapa (c);

5 (c) combinar la primera fase con una segunda fase para formar una emulsión, bajo la influencia de un medio de mezcla; y

(d) combinar la emulsión y un medio de extracción, formando de ese modo unas micropartículas,

10 en el que la temperatura de permanencia y el periodo de permanencia se modifican para permitir que el peso molecular inicial del polímero se reduzca en una cantidad en el intervalo de 10 a 50% del peso molecular del polímero formador de las micropartículas.

15 La presente invención permite que se produzcan unos productos en forma de micropartículas de pesos moleculares de polímero variables usando una materia prima del mismo peso molecular. La presente invención también permite que se produzcan unos productos en forma de micropartículas, con sustancialmente el mismo peso molecular de polímero, a partir de unas materias primas de peso molecular variable.

20 La primera fase se puede preparar disolviendo en el solvente el polímero y un compuesto nucleófilo. A la primera fase se puede añadir un agente activo. Alternativamente, a la primera fase se puede añadir un agente inactivo.

En la invención se puede aumentar la temperatura de permanencia, aumentando de ese modo la rebaja del peso molecular del polímero para reducir el periodo de permanencia. La temperatura de permanencia se puede disminuir, disminuyendo de ese modo la rebaja del peso molecular del polímero para aumentar el periodo de permanencia.

25 Características y ventajas

Una característica de la presente invención es que se puede usar para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas, incluidas las micropartículas que contienen un agente activo.

30 Una característica adicional de la presente invención es que permite que se modifiquen el tiempo y la temperatura de permanencia de una solución de polímero/compuesto nucleófilo para conseguir, en el producto en forma de micropartículas, un peso molecular de polímero seleccionado.

35 Una ventaja de la presente invención es que se puede conseguir en el producto en forma de micropartículas un peso molecular de polímero seleccionado, usando una diversidad de polímeros que tienen pesos moleculares iniciales variables, variando el tiempo de permanencia de la solución de polímero/compuesto nucleófilo.

40 Una ventaja adicional de la presente invención es que se pueden producir unos productos en forma de micropartículas de pesos moleculares de polímero variables usando el mismo polímero inicial, o usando un polímero que tiene el mismo peso molecular inicial.

Breve descripción de las figuras

45 La presente invención se describe con referencia a los dibujos anexos. En los dibujos, los números de referencia parecidos indican elementos idénticos o funcionalmente similares.

La Figura 1 representa un gráfico del porcentaje de la pérdida de peso molecular en función del tiempo de permanencia (horas) de la solución, para una escala de 1 kg;

50 la Figura 2 representa un gráfico del porcentaje de la pérdida de peso molecular en función del tiempo de permanencia (horas) de la solución, para una escala de 20 kg;

la Figura 3 representa un gráfico del peso molecular (kD) en función del tiempo de permanencia (horas) de la solución a 15, 25 y 35°C; y

55 la Figura 4 muestra una configuración de un equipo adecuado para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

60 *Perspectiva general*

La presente invención proporciona un método mejorado para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas. Con el fin de controlar el peso molecular del polímero en el producto terminado en forma de micropartículas, los métodos de la presente invención controlan el tiempo y la temperatura de permanencia de una solución de un polímero. De esta manera, los métodos de la presente invención permiten ventajosamente que se consiga un peso molecular de polímero seleccionado a partir de una diversidad de pesos moleculares de la materia prima. Alternativamente, se pueden producir productos en forma de micropartículas de pesos moleculares de polímero

variables usando una materia prima del mismo peso molecular. De este modo, a partir de las mismas materias primas se puede fabricar un intervalo de productos, eliminando de ese modo la necesidad de reformular el producto terminado para conseguir el deseado peso molecular de polímero en el producto terminado.

5 La solución de polímero usada en la presente invención comprende un compuesto nucleófilo. Según se usa aquí, un “compuesto nucleófilo” se refiere a un compuesto que fomenta mediante catálisis nucleófila la éster hidrólisis, tal como la escisión de polímeros, que se produce en la biodegradación de polímeros biodegradables, tales como los polímeros que comprenden relaciones variables de láctido:glicólido. Un compuesto nucleófilo es un nucleófilo más eficaz hacia el grupo éster del polímero que el ion hidróxido o el agua. El compuesto nucleófilo puede ser básico. Los compuestos nucleófilos usados en la presente invención son la naltrexona y el oxibutinin (que son agentes activos), y el sulfato de protamina, le espermina, la colina, la etanolamina, la dietanolamina y la trietanolamina (que son agentes inactivos).

15 Para garantizar la claridad de la descripción que sigue, se proporcionan las siguientes definiciones. Mediante “micropartículas” o “microesferas” se indica unas partículas que comprenden un polímero que sirve como matriz o aglutinante de las partículas. Las micropartículas pueden contener un agente activo u otra sustancia dispersada o disuelta en la matriz polímera. Preferiblemente, el polímero es biodegradable y biocompatible. Mediante “biodegradable” se indica un material que mediante los procesos corporales se degrada en productos fácilmente desechables por el cuerpo y que no se acumula en el cuerpo. Los productos de la biodegradación también son biocompatibles para el cuerpo. 20 Mediante “biocompatible” se indica que no es tóxico para el cuerpo, es farmacéuticamente aceptable, no es cancerígeno, y que no induce inflamación en los tejidos corporales significativamente. Según se usa aquí, “cuerpo” se refiere preferiblemente al cuerpo humano, pero se entiende que cuerpo también se puede referir a un cuerpo animal no humano. Mediante “peso en %” o “% en peso” se indican partes en peso por peso total de micropartículas. Por ejemplo, 10% en peso de agente activo indica 10 partes en peso de agente activo por 90 partes en peso de polímero. Mediante 25 “micropartícula de liberación controlada” o “micropartícula de liberación sostenida” se indica una micropartícula a partir de la que se libera, en función del tiempo, un agente activo u otro tipo de sustancia. Mediante “diámetro medio de masa” se indica el diámetro para el que la mitad de la distribución (porcentaje en volumen) tiene un diámetro más grande y la otra mitad tiene un diámetro más pequeño.

30 Mediante “agente activo” se indica un agente, fármaco, compuesto, composición de materia, o sus mezclas, que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Esto incluye alimentos, suplementos alimentarios, nutrientes, fármacos, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Según se usa aquí, estas expresiones incluyen además cualquier sustancia fisiológica y farmacológicamente activa que produce un efecto localizado o sistémico en un paciente. Tales agentes activos incluyen antibióticos, agentes antivirales, antiepilépticos, analgésicos, antiasmáticos, agentes antiinflamatorios y broncodilatadores, y pueden ser compuestos inorgánicos u orgánicos, que incluyen, sin limitación, 35 fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, los sitios sinópticos, los sitios de uniones neuroefectoras, los sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductor, el sistema esquelético, los sistemas autocoides, los sistemas alimentario y excretor, el sistema histamínico y el sistema nervioso central. Los agentes adecuados se pueden seleccionar, por ejemplo, de polisacáridos, esteroides, 40 hipnóticos y sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinson, analgésicos, antiinflamatorios, contractores musculares, antimicrobianos, antimalariales, agentes hormonales incluidos los anticonceptivos, simpatomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de obtener efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de los lípidos, agentes antiandróginos, antagonistas de leucotrienos, antiparásitos, neoplásticos, antineoplásticos, hipoglicémicos, agentes y suplementos nutricionales, suplementos del crecimiento, grasas, oftálmicos, agentes antienteritis, agentes electrolíticos y de diagnóstico.

Método y ejemplos

50 Los siguientes ejemplos se proporcionan para explicar la invención y para describir los materiales y métodos usados para llevar a cabo la invención.

Experimentos de peso molecular con compuestos nucleófilos

55 Ejemplo comparativo 1

Se realizó una serie de experimentos, a la escala de 1 kg, que mostraron la relación entre el peso molecular del producto terminado en forma de micropartículas y la duración de periodo de permanencia de una solución de polímero/compuesto nucleófilo. Las micropartículas, que comprendían risperidona, se prepararon a la escala de un kilogramo. El procedimiento para 1 kg (400 gramos de agente activo y 600 gramos de polímero) proporcionó un fármaco teórico cargado de micropartículas del 40% (400 gramos/1.000 gramos x 100%).

60 Se preparó una solución de polímero al 16,7% en peso, disolviendo 600 gramos de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en acetato de etilo. Se preparó una solución de fármaco al 24% en peso, disolviendo 400 gramos de risperidona (agente activo nucleófilo básico) (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en alcohol bencílico. Se preparó una solución de polímero/agente activo nucleófilo (fase orgánica) mezclando la solución de fármaco con la solución de polímero. La solución de polímero/agente activo se mantuvo a una temperatura de 25±5°C. La solución de polímero/agente activo se mantuvo durante un tiempo de permanencia de duración suficiente

ES 2 305 071 T3

para conseguir en el producto terminado en forma de micropartículas el peso molecular de polímero seleccionado o deseado, basado en el peso molecular inicial del polímero. Los resultados de los experimentos, que muestran el efecto del tiempo de permanencia sobre la pérdida de peso molecular, se comentan a continuación con más detalle con respecto a la Tabla 1 y la Figura 1.

Se preparó la segunda fase continua preparando una solución de 30 litros de poli(alcohol vinílico) (PAV) al 1%, actuando el PAV como emulsionante. A esto se añadieron 2.086 gramos de acetato de etilo para formar una solución al 6,5% en peso de acetato de etilo.

Se combinaron las dos fases usando un mezclador estático, tal como un mezclador estático Kenics de 1/2" disponible en Chemineer, Inc., North Andover, MA. Generalmente; un caudal total de 3 l/min proporcionó unas distribuciones del tamaño de micropartículas con un diámetro medio de masa (DMM) en el intervalo de aproximadamente 80-90 μm . La relación de la fase continua a la fase discontinua fue 5:1 (volumen/volumen).

El líquido de enfriamiento rápido fue una solución al 2,5% de acetato de etilo y agua para inyectables (API) a 5-10°C. El volumen del líquido de enfriamiento rápido fue 0,25 l por gramo de peso del lote. La etapa de enfriamiento rápido se llevó a cabo durante un periodo de tiempo mayor que aproximadamente 4 horas, con agitación de las micropartículas en el tanque de enfriamiento rápido.

Después de la terminación de la etapa de enfriamiento rápido, las micropartículas se recogieron, se deshidrataron y se secaron. La temperatura se mantuvo a menos de aproximadamente 15°C.

Luego, las micropartículas se volvieron a suspender en un tanque de resuspensión usando una solución de etanol al 25%. La temperatura del tanque de resuspensión estaba en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C. Luego, las micropartículas se transfirieron otra vez al tanque de enfriamiento rápido para lavado, durante un periodo de tiempo de al menos 6 horas, con otro medio de extracción (una solución de etanol al 25%) que preferiblemente se mantuvo a $25\pm 1^\circ\text{C}$.

Las micropartículas se recogieron, se deshidrataron y se secaron. La temperatura se elevó por encima de aproximadamente 20°C, pero por debajo de 40°C. El secado se continuó durante un periodo de tiempo mayor que aproximadamente 16 horas.

Se prepararon veinticuatro lotes de micropartículas de risperidona, a la escala de 1 kg, usando el procedimiento descrito antes. La siguiente Tabla 1 muestra, para cada lote, el peso molecular inicial del polímero (kD), el peso molecular final del polímero (kD) en el producto terminado en forma de micropartículas, la pérdida porcentual de peso molecular del polímero, y el tiempo de permanencia (horas) de la solución de polímero/agente activo. Mediante GPC (cromatografía de permeación de gel) se determinó el peso molecular del polímero en el producto terminado en forma de micropartículas.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Número de lote	PM inicial (kD)	PM final (kD)	Pérdida (%)	Tiempo de permanencia (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	102	36,7	2,47
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
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
1.021	135	104	23,0	0,03
1.028	138	119	13,7	0,45
1.110	138	115	16,8	1,28
1.215	138	111	19,4	1,50

En el gráfico mostrado en la Figura 1 se representan los datos indicados en la Tabla 1. La Figura 1 muestra una pérdida inicial de peso molecular de aproximadamente 17%, con una pérdida adicional de aproximadamente 5,7% por hora de tiempo de permanencia de la solución de polímero/agente activo.

Ejemplo comparativo 2

Se realizaron unos experimentos adicionales, a la escala de 20 kg, que también mostraron la relación entre el peso molecular del producto terminado en forma de micropartículas y la duración del periodo de permanencia de una solución de polímero/compuesto nucleófilo. Se prepararon unas micropartículas que comprendían risperidona, a la escala de veinte kilogramos. El procedimiento para 20 kg (8 kg de agente activo y 12 kg de polímero) proporcionó una carga teórica de fármaco en las micropartículas del 40% (8 kg/20 kg x 100%).

Se preparó una solución de polímero al 16,7% en peso disolviendo 12 kg de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en acetato de etilo. Se preparó una solución de fármaco al 24% en peso disolviendo 8 kg de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en alcohol bencílico. Se preparó una solución de polímero/compuesto activo nucleófilo (fase orgánica) mezclando la solución de fármaco con la solución de polímero. La solución de polímero/agente activo se mantuvo a una temperatura de 25±5°C. La solución de polímero/agente activo se mantuvo durante un tiempo de permanencia de duración suficiente para conseguir en el producto terminado en forma de micropartículas el peso molecular de polímero seleccionado o deseado, basado en el peso molecular inicial del polímero. Los resultados de los experimentos, que muestran el efecto del tiempo de permanencia sobre la pérdida de peso molecular, se comentan a continuación con más detalle con respecto a la Tabla 2 y la Figura 2.

Se preparó la segunda fase continua preparando una solución de 600 litros de PAV al 1%, actuando el PAV como emulsionante. A esto se añadieron 42 kg de acetato de etilo para formar una solución de acetato de etilo al 6,5% en peso. Las dos fases se combinaron usando un mezclador estático, tal como un mezclador estático Kenics de 1" disponible en Chemineer, Inc., North Andover, MA.

El líquido de enfriamiento rápido fue una solución de acetato de etilo al 2,5% y agua para inyectables (API) a 5-10°C. El volumen del líquido de enfriamiento rápido fue 0,25 l por gramo de peso del lote. La etapa de enfriamiento

ES 2 305 071 T3

to rápido se llevó a cabo durante un periodo de tiempo mayor que aproximadamente 4 horas, con agitación de las micropartículas en el tanque de enfriamiento rápido.

Después de la terminación de la etapa de enfriamiento rápido, las micropartículas se recogieron, se deshidrataron y se secaron. La temperatura se mantuvo a menos de aproximadamente 15°C.

Luego, las micropartículas se volvieron a suspender en un tanque de resuspensión usando una solución de etanol al 25%. La temperatura en el tanque de resuspensión estaba en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C. Luego, las micropartículas se transfirieron otra vez al tanque de enfriamiento rápido para lavado, durante un periodo de tiempo de al menos 6 horas, con otro medio de extracción (una solución de etanol al 25%) que preferiblemente se mantuvo a 25±1°C.

Las micropartículas se recogieron, se deshidrataron y se secaron. La temperatura se elevó por encima de aproximadamente 20°C pero por debajo de 40°C. El secado se continuó durante un periodo de tiempo mayor que aproximadamente 16 horas.

Usando el procedimiento descrito antes se prepararon cuatro lotes de micropartículas de risperidona a la escala de 20 kg. La siguiente Tabla 2 muestra, para cada lote, el peso molecular inicial del polímero (kD), el peso molecular final del polímero (kD) en el producto terminado en forma de micropartículas, la pérdida porcentual de peso molecular del polímero, y el tiempo de permanencia (horas) de la solución de polímero/agente activo. Mediante GPC se determinó el peso molecular del polímero en el producto terminado en forma de micropartículas.

TABLA 2

Número de lote	PM inicial (kD)	PM final (kD)	Pérdida (%)	Tiempo de permanencia (horas)
3.308	146	117	20	0,5
4.068	145	103	29	1,75
4.138	143	111	22	1,0
4.208	143	110	23	1,0

Los datos indicados en la Tabla 2 muestran que, a partir de una materia prima de peso molecular relativamente constante (143 kD, 145 kD y 146 kD), se consiguió un peso molecular variable en el producto terminado en forma de micropartículas, variando el tiempo de permanencia de la solución de polímero/agente activo. Los datos indicados en la Tabla 2 se representan en el gráfico mostrado en la Figura 2. La Figura 2 muestra una pérdida inicial de peso molecular de aproximadamente 16%, con una pérdida adicional de aproximadamente 7,3% por hora de tiempo de permanencia de la solución de polímero/agente activo.

Ejemplo 1

Para las micropartículas que contenían el compuesto nucleófilo naltrexona se determinaron el peso molecular inicial del polímero (kD) y el peso molecular final del polímero (kD) en el producto terminado en forma de micropartículas. La relación inicial de láctido:glícido en el polímero fue 75:25, 85:15 y 65:35. Los polímeros usados fueron el polímero MEDISORB® 7525 DL, el polímero MEDISORB® 8515 DL y el polímero MEDISORB® 6535 DL, todos ellos disponibles en Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio.

Las micropartículas a base de naltrexona se produjeron usando un procedimiento de extracción por co-solvente. El peso teórico del lote fue 15 a 20 gramos. El polímero se disolvió en acetato de etilo para producir una solución de polímero al 16,7% en peso/peso. La base de naltrexona anhidra se disolvió en alcohol bencílico para producir una solución al 30% en peso/peso. En varios lotes, la cantidad usada de fármaco y polímero se varió para producir unas micropartículas con una carga teórica diferente de fármaco que variaba de 30 a 75%. Las soluciones de fármaco y polímero en condiciones ambiente se mezclaron entre sí hasta que se produjo una solución homogénea simple (fase orgánica). La fase acuosa estaba en condiciones ambiente y contenía 1% en peso/peso de un alcohol polivinílico y una cantidad de saturación de acetato de etilo. Estas dos soluciones se bombearon por medio de unas bombas de desplazamiento positivo con una relación de 3:1 (fase acuosa:fase orgánica) a través de un mezclador en línea de 1/4" para formar una emulsión. La emulsión se transfirió a una solución de extracción por solvente, con agitación, consistente en 2,5% en peso/peso de acetato de etilo disuelto en agua destilada a 5-10°C y con un volumen de 0,5 l de solución de extracción por gramo teórico de micropartículas. Para producir las micropartículas, de las gotitas de emulsión se extrajeron en la solución de extracción tanto el polímero como los solventes del fármaco. El procedimiento inicial de extracción varió de dos a cuatro horas. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 25 µm y se enjuagaron con una solución fría (<5°C) de etanol al 25% en peso/peso. Las micropartículas se secaron en frío durante la noche (aproximadamente 17 horas) usando nitrógeno. Luego, las micropartículas se transfirieron a la solución suspendida, que consistía en una solución de etanol al 25% en peso/peso vigorosamente agitada a 5-10°C. Después de un corto periodo de tiempo de mezclado (de cinco a quince minutos), la solución suspendida y las micropartículas se transfirieron a

ES 2 305 071 T3

una solución de extracción secundaria de etanol al 25% en peso/peso con agitación (aproximadamente a 25°C con un volumen de 0,2 l de solución de extracción secundaria por gramo teórico de micropartículas). Las micropartículas se agitaron durante seis horas permitiendo que tuviera lugar una separación adicional de solvente de las micropartículas. Luego, las micropartículas se recogieron en un tamiz de 25 μm y se enjuagaron con una solución de etanol al 25% en peso/peso a temperatura ambiente. Estas micropartículas se secaron en una campana bajo condiciones ambiente durante la noche (aproximadamente 17 horas), se tamizaron para separar las micropartículas aglomeradas y se pusieron luego en un congelador para su almacenamiento.

Como se muestra a continuación en la Tabla 3, se prepararon tres lotes de micropartículas usando el polímero de 75:25, dos lotes con el polímero de 85:15, y cuatro lotes con el polímero de 65:35. Para cada tanda, la Tabla 3 muestra el peso molecular inicial del polímero (kD), y el peso molecular final del polímero (kD) en los productos terminados en forma de micropartículas, y la pérdida porcentual de peso molecular del polímero. Mediante GPC se determinó el peso molecular del polímero en el producto terminado en forma de micropartículas. Los datos de la Tabla 3 proporcionan un ejemplo de la pérdida de peso molecular del polímero en un producto terminado en forma de micropartículas que contiene un compuesto nucleófilo (naltrexona), para polímeros que tienen relaciones variables de láctido:glucólido.

TABLA 3

Relación inicial láctido:glucólido en el polímero	Lote	PM inicial (kD)	PM final (kD)	Pérdida (%)
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

Ejemplo comparativo 3

Se realizaron con otros polímeros unos experimentos adicionales que también mostraron la relación entre el peso molecular del producto terminado en forma de micropartículas y la duración del periodo de permanencia de una solución de polímero/compuesto nucleófilo. Se prepararon unas micropartículas que comprendían otros polímeros con diferentes relaciones láctido:glucólido. Usando el mismo procedimiento descrito antes en el ejemplo 1, se prepararon unas micropartículas que comprendían risperidona usando unos polímeros que tenían relaciones láctido:glucólido de 65:35, 85:15 y 100:0, a la escala de 1 kg. Los polímeros usados fueron el polímero MEDISORB® 6535 DL, el polímero MEDISORB® 8515 DL y el polímero MEDISORB® 100 DL, todos ellos disponibles en Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio.

La siguiente Tabla 4 muestra, para cada polímero, el peso molecular inicial del polímero (kD), el peso molecular final del polímero (kD) en el producto terminado en forma de micropartículas, la pérdida porcentual de peso molecular del polímero, y el tiempo de permanencia (horas) de la solución de polímero/agente activo. Mediante GPC se determinó el peso molecular del polímero en el producto terminado en forma de micropartículas.

TABLA 4

Relación láctido:glucólido	PM inicial (kD)	PM final (kD)	Pérdida (%)	Tiempo de permanencia (horas)
65:35	105	79	24,8	0,27
85:15	112	96	14,3	0,23
100:0	105	98	6,7	0,17

Los datos indicados en la Tabla 4 muestran que se puede preparar un producto en forma de micropartículas con aproximadamente el mismo peso molecular (96 kD y 98 kD), a partir de dos polímeros de peso molecular diferente (112 kD y 105 kD, respectivamente) que tienen dos relaciones láctido:glucólido diferentes (85:15 y 100:0, respectiva-

mente). De este modo, la presente invención ventajosamente permite que se produzcan unos productos en forma de micropartículas con el mismo peso molecular de polímero usando dos materias primas diferentes. Es de destacar que no se encuentra dentro del alcance de la invención el método específico usado para preparar unas micropartículas que tienen una relación láctido:glícólido de 100:0. Sin embargo, otros métodos en los que la relación láctido:glícólido es 100:0 se encuentran dentro del alcance de la invención, a condición de que se modifiquen la temperatura de permanencia y el periodo de permanencia para permitir que el peso molecular inicial del polímero se reduzca en una cantidad en el intervalo de 10 a 50%.

Ejemplo 2

Se realizaron unos experimentos adicionales que mostraron la pérdida de peso molecular de los polímeros en presencia de un compuesto nucleófilo (oxibutinin), en función del tiempo. Los ensayos se realizaron usando un polímero de láctido:glícólido 100:0 y dos polímeros de láctido:glícólido 75:25, con diferente viscosidad inherente. Se llevó a cabo el siguiente protocolo para cada ensayo. Pesar aproximadamente 6 g de polímero en un matraz Erlenmeyer. Añadir al polímero 44 g de acetato de etilo, someterlo a ultrasonido y sacudirlo para disolver el polímero. Pesar 1,5 g de una base de oxibutinin. Agitar la solución de polímero, y añadir el fármaco a la solución de polímero. Poner en marcha un temporizador conforme se añade el fármaco. Sacar una muestra de la solución de polímero/fármaco a 1,5 y 15 minutos, tomando aproximadamente 1/3 del volumen original para cada alícuota conforme se agita la solución. Disponer la alícuota en 250 ml de H₂O:MeOH al 50:50, y agitar. Esta mezcla precipita el polímero y separa el fármaco del precipitado. Dejar que se pose el polímero precipitado y decantar el líquido sobrante. Lavar el residuo de polímero con 100 ml de MeOH, agitar aproximadamente un minuto, añadir H₂O hasta 250 ml. Dejar que el polímero se pose de nuevo, y repetir la operación. Luego, el residuo se separa del vaso de precipitados y se pone en un vial de centelleo y se congela. Una vez que todas las muestras se recogen y congelan, las muestras se ponen en un liofilizador, enfriado a -10°C. El liofilizador se activa, y una vez que se consigue un vacío estable, se eleva la temperatura de los estantes a 15°C y se mantiene durante la noche (~18 horas) para separar los solventes residuales.

En la Tabla 5 se muestran los resultados de estos experimentos. Para cada experimento se muestra el peso molecular inicial del polímero, junto con el peso molecular del polímero para 1,5 y 15 minutos de exposición del polímero al compuesto nucleófilo en la solución de polímero/fármaco. Como se observa en la Tabla 5, cuanto mayor es la exposición o el tiempo de permanencia de la solución de polímero/fármaco, menor es el peso molecular del polímero.

TABLA 5

Relación inicial láctido:glícólido en el polímero	PM inicial (kD)	Tiempo = 1 min. PM (kD)	Tiempo = 5 min. PM (kD)	Tiempo = 15 min. PM (kD)
100:0	77,1	67,2	63	60,8
75:25	82,8	56,2	55,1	48,8
75:25	54,1	44,1	42,9	38,4

Experimentos del efecto de la temperatura sobre el peso molecular

Ejemplo comparativo 4

Se realizaron unos experimentos adicionales para determinar el efecto de la temperatura sobre la relación entre el peso molecular del producto terminado en forma de micropartículas y la duración del periodo de permanencia de una solución de polímero/compuesto nucleófilo. Se disolvieron cincuenta gramos de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en 275 g de alcohol bencílico para formar una solución de fármaco. Se formó una solución de polímero disolviendo 75 g de MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en acetato de etilo. El peso molecular inicial del polímero fue 146 kD. La solución de fármaco y la solución de polímero se mezclaron para formar una solución combinada. Se puso un matraz de la solución combinada en cada cámara de 15, 25 y 35°C. A intervalos de tiempo periódicos, en cada cámara se retiraron del matraz 10 ml de la solución combinada por medio de una jeringuilla y una aguja. Luego, la muestra de 10 ml se precipitó en un baño que contenía 200 ml de metanol a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C). El polímero precipitado se recuperó del baño de metanol, y se secó a vacío durante la noche. Las muestras secas se ensayaron para su peso molecular mediante GPC.

En el gráfico de la Figura 3 se representan los resultados de los experimentos. Como se muestra en la Figura 3, la rebaja del peso molecular aumenta conforme aumenta la temperatura. Por lo tanto, aumentado la temperatura de permanencia de la solución que contiene el polímero y el compuesto nucleófilo, aumenta la rebaja del peso molecular del polímero, y se reduce la duración del periodo de permanencia para conseguir una particular reducción del peso molecular. Similarmente, disminuyendo la temperatura de permanencia de la solución que contiene el polímero y el compuesto nucleófilo, disminuye la rebaja del peso molecular del polímero y aumenta la duración del periodo de permanencia para conseguir una particular reducción del peso molecular. Por ejemplo, el tiempo requerido para

reducir el peso molecular de 130 kD a 110 kD es el más corto a 35°C (aproximadamente 5 horas) y el más largo a 15°C (aproximadamente 15 horas).

La Figura 3 muestra un aumento inicial de peso molecular del polímero. Lo más probablemente, este fenómeno se produce porque alguna parte del polímero, particularmente las fracciones de menor peso molecular, es soluble en el medio de extracción. Debido a que la medida analítica del peso molecular es una representación de todas las fracciones de peso molecular presentes, la separación (disolución) del material de bajo peso molecular puede aumentar el peso molecular medido.

Métodos de preparación de las micropartículas

Como se ejemplifica mediante los ejemplos comentados antes, se describen ahora con más detalle unos métodos para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas de acuerdo con la presente invención. En la presente invención se prepara una primera fase que comprende el compuesto nucleófilo, el polímero con un peso molecular inicial y el solvente del polímero. La primera fase se puede preparar mediante (i) disolver un agente activo nucleófilo en un primer solvente para formar una solución del agente activo, (ii) disolver el polímero en un segundo solvente para formar una solución del polímero, y (iii) mezclar la solución del agente activo y la solución del polímero para formar la primera fase.

Alternativamente, la primera fase se puede preparar disolviendo en un solvente el compuesto nucleófilo y el polímero, para formar una solución. A la primera fase se puede añadir un agente activo o inactivo. Se debe comprender que la presente invención no se limita a algún particular método o procedimiento mediante el que se prepara la primera fase, y para un experto en la técnica serán fácilmente evidentes otros procedimientos adecuados.

Se prepara una segunda fase, y se combina con la primera fase para formar una emulsión bajo la influencia de un medio de mezclado. En una realización preferida, para combinar las dos fases para formar una emulsión se usa un mezclador estático. En la patente de EE.UU. N° 5.654.008, por ejemplo, se describe un procedimiento para formar una emulsión que usa un mezclador estático. La emulsión se combina con un medio de extracción que extrae el solvente de las gotitas de emulsión, endureciéndolas de ese modo como micropartículas.

Antes de combinar la primera y la segunda fases, la primera fase se mantiene a una cierta temperatura de permanencia durante un cierto periodo de permanencia. El periodo de permanencia es de una duración suficiente para permitir que el peso molecular inicial del polímero se reduzca al peso molecular de polímero en forma de micropartículas seleccionado, a la temperatura de permanencia. Basándose en las enseñanzas y los ejemplos aquí proporcionados, y el conocimiento de los artesanos expertos, la determinación de las temperaturas de permanencia y los periodos de permanencia adecuados está dentro de la experiencia rutinaria de los artesanos expertos y no requiere una experimentación excesiva. Para alcanzar el peso molecular de polímero seleccionado, el peso molecular inicial del polímero se reduce de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%.

Durante el periodo de permanencia, la primera fase se puede mezclar, agitar, o remover de otra manera. Alternativamente, durante el periodo de permanencia, la primera fase se puede no someter a mezclado, agitación o remoción. Preferiblemente, la temperatura de permanencia está en el intervalo de aproximadamente 15°C a aproximadamente 35°C, más preferiblemente aproximadamente 25°C.

La primera fase se puede formar disolviendo en un solvente un polímero con un peso molecular inicial y un compuesto nucleófilo. A la primera fase se pueden añadir un agente activo y/o un agente inactivo. La primera fase se puede combinar con una segunda fase para formar una emulsión bajo la influencia de un medio de mezclado. La emulsión se combina con un medio de extracción que extrae el solvente, endureciendo de ese modo las gotitas de emulsión como micropartículas. Antes de combinar la primera y la segunda fases, la primera fase se mantiene a una cierta temperatura de permanencia durante un cierto periodo de permanencia. El periodo de permanencia se selecciona de modo que el peso molecular inicial del polímero se reduzca a un peso molecular de polímero en forma de micropartículas seleccionado, a la temperatura de permanencia. La duración del periodo de permanencia se puede ajustar cambiando la temperatura de permanencia de la manera que se describió antes.

Micropartículas de la presente invención

Preferiblemente, las micropartículas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención comprenden un aglutinante polímero. Los materiales aglutinantes polímeros adecuados incluyen poli(ácido glicólico), poli(D,L-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), copolímeros de los anteriores, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxanona, poli(ortocarbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos, y polifosfacinas. El poli(D,L-ácido láctico-co-glicólico) está disponible comercialmente en Alkermes, Inc. (Blue Ash, Ohio). Un producto adecuado disponible comercialmente en Alkermes, Inc. es el poli(D,L-ácido láctico-co-glicólico) 50:50, conocido como MEDISORB® 5050 DL. Este producto tiene una composición porcentual molar de 50% de láctido y 50% de glicólido. Otros productos adecuados disponibles comercialmente son los MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL y el poli(D,L-ácido láctico) (100 DL). Los poli(láctido-co-glicólidos) también están disponibles comercialmente en Boehringer Ingelheim (Alemania) bajo su marca comercial Resomer®, por ejemplo PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) y D,L-PLA (Resomer® RG 206), y en Birmingham Polymers (Birmingham, Alabama). Estos copolímeros están disponibles en un

amplio intervalo de pesos moleculares y relaciones de ácido láctico a ácido glicólico. El poli(D,L-láctido-co-glicólido) puede tener una relación molar de láctido a glicólido en el intervalo de 100:0 a 50:50.

Un tipo de micropartículas adecuado para preparación mediante la presente invención es el de las micropartículas de liberación sostenida que son biodegradables. Como es evidente para un experto en la técnica, el peso molecular del material aglutinante polímero para las micropartículas biodegradables es de alguna importancia. El peso molecular debe ser suficientemente alto para permitir la formación de revestimientos polímeros satisfactorios, es decir, el polímero debe ser un buen formador de película. Sin embargo, puesto que las propiedades de la película también son parcialmente dependientes del particular material aglutinante polímero que se use, es muy difícil especificar para todos los polímeros un intervalo apropiado de peso molecular. El peso molecular del polímero también es importante desde el punto de vista de su influencia sobre la velocidad de biodegradación del polímero. Para un mecanismo difusional de liberación de fármacos, el polímero debe permanecer intacto hasta que se libere de las micropartículas todo el fármaco, y luego degradarse. El fármaco también se puede liberar de las micropartículas conforme el aglutinante polímero se bioerosiona. Mediante una selección apropiada de los materiales polímeros se puede fabricar una formulación en forma de micropartículas en la que las micropartículas resultantes presenten propiedades, tanto de liberación difusional como de liberación por biodegradación. Esto es útil de acuerdo con los modelos de liberación multifásica. El peso molecular inicial del polímero está en el intervalo de 5-500 kD, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 50 kD a aproximadamente 250 kD. Preferiblemente, el peso molecular del polímero de las micropartículas está en el intervalo de aproximadamente 10 kD a aproximadamente 185 kD.

Las micropartículas preparadas de acuerdo con la presente invención pueden incluir un agente activo u otro tipo de sustancia que se libere de las micropartículas en el huésped. El agente activo puede ser un compuesto nucleófilo. Alternativamente, el agente activo no es un compuesto nucleófilo y se añade a las micropartículas durante el proceso de formación. Tales agentes activos pueden incluir 1,2-benzazoles, más particularmente, 1,2-benzisoxazoles y 1,2-benzisotiazoles sustituidos en posición 3 con piperidinil. Los agentes activos de esta clase más preferidos son la 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") y la 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-hidroxi-risperidona"), y sus sales farmacéuticamente aceptables. La risperidona (cuya expresión, como se usa aquí, se pretende que incluya sus sales farmacéuticamente aceptables) es la más preferida. La risperidona se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. N° 4.804.663. La 9-hidroxi-risperidona se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas de la patente de EE.UU. N° 5.158.952.

Otros agentes biológicamente activos incluyen los agentes antifertilidad no esteroideos; agentes parasimpatomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes; descongestionantes; hipnóticos sedantes; esteroides; sulfonamidas; agentes simpatomiméticos; vacunas; vitaminas; antimalariales; agentes antimigraña; agentes antiparkinson, tales como el L-dopa; antiespasmódicos; agentes anticolinérgicos (por ejemplo, el oxibutinil); antitusígenos; broncodilatadores; agentes cardiovasculares, tales como los vasodilatadores coronarios y la nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; narcóticos, tales como la codeína, dihidrocodienona, meperidina, morfina y similares; no narcóticos, tales como los salicilatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno y similares; antagonistas de los receptores opioides, tales como la naltrexona y la naloxona; antibióticos, tales como la gentamicina, tetraciclina y penicilina; agentes anticáncer; anticonvulsivos; antieméticos; antihistaminas; agentes antiinflamatorios, tales como los agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y fármacos citotóxicos.

Sin embargo, otros agentes activos adecuados incluyen los estrógenos; antibacteriales; antifungales; antivirales; anticoagulantes; anticonvulsionantes; antidepresivos; antihistaminas; y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes biológicamente activos adecuados incluyen los péptidos y las proteínas, análogos, mutéinas, y sus fragmentos activos, tales como las inmunoglobulinas, anticuerpos, citoquinas (por ejemplo, las linfoquinas, monoquinas, chemoquinas), factores coagulantes sanguíneos, factores hemopoyéticos, interleuquinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones (β -IFN, α -IFN y γ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factores de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (por ejemplo, GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, enzimas (por ejemplo, superóxido dismutasa, activador de plasminógeno de tejido), supresores de tumores, proteínas sanguíneas, hormonas y análogos de hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotrópica y hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vacunas (por ejemplo, antígenos tumorales, bacteriales y virales); somatostatina; antígenos; factores de coagulación sanguínea; factores del crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de proteínas, antagonistas de proteínas y agonistas de proteínas; ácidos nucleicos, tales como las moléculas antisentido; oligonucleótidos; y ribozimas. Los agentes de pequeño peso molecular adecuados para uso en la invención incluyen los agentes antitumorales, tales como el hidrocloruro de bleomicina, carboplatino, metotrexato y adriamicin; agentes antipiréticos y analgésicos; antitusivos y expectorantes, tales como el hidrocloruro de efedrina, hidrocloruro de metilefedrina, hidrocloruro de noscapina y fosfato de codeína; sedantes, tales como el hidrocloruro de clorpromazina, hidrocloruro de proclorperazina y sulfato de atropina; relajantes musculares, tales como el cloruro de tubocurarina; antiepilépticos, tales como el fenitoín de sodio y la etosuximida; agentes antiúlceras, tales como la metoclopramida; antidepresivos, tales como la clomipramina; agentes antialérgicos, tales como la difenhidramina; cardiotónicos, tales como el theophyllol; agentes antiarrítmicos, tales como el hidrocloruro de propanolol; vasodilatadores, tales como el hidrocloruro de diltiazem y el sulfato de bimetan; diuréticos hipotensores, tales como el pentolinio y el hidrocloruro de ecaracina; agentes antiidiuréticos, tales como el metformin; anticoagulantes, tales como el citrato de sodio y el heparin; agentes hemostáticos, tales como el trombin, el bisulfito de sodio menadiona y

la acetomenaftona; agentes antituberculosos, tales como la isoniazida y el etambutol; hormonas, tales como el fosfato sódico de prednisolona y el metimazol.

Las micropartículas se pueden mezclar según su tamaño o según su tipo. Las micropartículas se pueden mezclar de una manera que proporcione el suministro del agente activo al huésped de una manera multifásica, y/o de una manera que proporcione diferentes agentes activos al huésped en tiempos diferentes, o una mezcla de agentes activos al mismo tiempo. Por ejemplo, se pueden mezclar con un agente activo y proporcionar al huésped los antibióticos secundarios, las vacunas, o cualquier agente activo deseado, bien en forma de micropartículas o bien en forma no encapsulada convencional.

Equipo

Con referencia ahora a la Figura 4, se muestra una configuración de un equipo adecuado para uso en el control del peso molecular de un polímero formador de micropartículas de acuerdo con la presente invención. El equipo que se encuentra dentro del límite de la línea de puntos, mostrado en general con la cifra 270, se esteriliza usando un procedimiento por "vapor de agua *in situ*" (VIS).

Se proporciona una primera fase 201. Preferiblemente, la primera fase 201 es la fase discontinua, que comprende un polímero disuelto en uno o más solventes, y un agente activo. El agente activo se puede disolver o dispersar en el mismo solvente o en un solvente diferente que el(los) solvente(s) en que el polímero se disuelve. Preferiblemente una segunda fase 202 es la fase continua que, preferiblemente, comprende agua como medio de tratamiento continuo. Preferiblemente, a la fase continua se añade un agente emulsionante, tal como un tensioactivo o un coloide hidrófilo, para evitar que se aglomeren las microgotitas y para controlar el tamaño de las microgotitas en la emulsión. Los ejemplos de compuestos que se pueden usar como tensioactivos o coloides hidrófilos incluyen, pero no se limitan a ellos, el poli(alcohol vinílico) (PVA), la carboximetilcelulosa, la gelatina, la poli(vinilpirrolidona), Tween 80, Tween 20, y similares. La concentración de tensioactivo o de coloide hidrófilo en la fase continua es de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso, basado en el medio de tratamiento continuo, dependiendo del tensioactivo, el coloide hidrófilo, la fase discontinua y el medio de tratamiento continuo usados. Una fase continua preferida es una solución de PVA en agua al 0,1 a 10% en peso, más preferiblemente 0,5 a 2% en peso. Aunque no es absolutamente necesario, se prefiere saturar la fase continua con al menos uno de los solventes formadores de la fase discontinua.

La primera fase 201 y la segunda fase 202 se combinan bajo la influencia de un medio de mezcla para formar una emulsión. Un tipo preferido de medio de mezcla es un mezclador estático 210. Otros medios de mezcla adecuados para uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a ellos, los dispositivos para agitar mecánicamente la primera y la segunda fases, tales como los homogeneizadores, las hélices, las ruedas de paletas, los agitadores, y similares.

Preferiblemente, las fases discontinua y continua 201 y 202 se bombean a través de un mezclador estático 210 para formar una emulsión, y en un gran volumen de líquido de enfriamiento rápido, para obtener unas micropartículas que contienen el agente activo encapsulado en el material de la matriz polímera. Una bomba 203 bombea la primera fase 201 al mezclador estático 210, y una bomba 204 bombea la segunda fase 202 al mezclador estático 210. En la patente de EE.UU. N° 5.654.008 se describe un método de mezcla con un mezclador estático especialmente preferido en el procedimiento de la presente invención.

La primera y la segunda fases 201 y 202 se mezclan en el mezclador estático 210 para formar una emulsión. La emulsión formada comprende unas micropartículas que contienen el agente activo encapsulado en el material de la matriz polímera. Luego, preferiblemente las micropartículas se agitan en un tanque de enfriamiento rápido o de extracción 220, que contiene un líquido de enfriamiento rápido, con el fin de separar de las micropartículas lo más posible del solvente, dando lugar a la formación de unas micropartículas endurecidas. Siguiendo el movimiento de las micropartículas desde el mezclador estático 210 y su entrada en el tanque de enfriamiento rápido 220, el medio de tratamiento continuo se diluye, y mediante extracción se separa de las micropartículas la mayor parte del solvente. En esta etapa extractiva de enfriamiento rápido, las micropartículas se pueden suspender en la misma fase continua (segunda fase 202) usada durante la emulsificación, con o sin un coloide hidrófilo o un tensioactivo, o en otro líquido de enfriamiento rápido. El líquido de enfriamiento rápido separa de las micropartículas una parte importante del solvente, pero no las disuelve. Durante la etapa extractiva de enfriamiento rápido, el líquido de enfriamiento rápido que contiene el solvente disuelto, opcionalmente, se puede separar y reemplazar con líquido de enfriamiento rápido de nueva aportación.

A la terminación de la etapa de enfriamiento rápido en el tanque de enfriamiento rápido 220, las micropartículas se transfieren mediante una bomba 224 a un dispositivo 230 que funciona como un dispositivo de recogida de micropartículas, un dispositivo de deshidratación y un dispositivo de secado.

El dispositivo 230 comprende un tamiz o criba vibratoria. La vibración provoca que las partículas más pequeñas y el líquido caigan a través de la criba, mientras que se retienen las partículas más grandes. Las partículas más pequeñas y el líquido que caen a través de la criba se separan como un residuo 235. El dispositivo 230 también funciona como un secador a vacío, por medio del uso de una tubería de vacío 237. Las micropartículas se fluidifican mediante la energía vibracional, y mediante una pequeña cantidad de purga por gas seco, preferiblemente una purga 236 por nitrógeno seco (N₂).

ES 2 305 071 T3

Las micropartículas secas se transfieren a otro medio de extracción para llevar a cabo una etapa de lavado. Preferiblemente, la etapa de lavado se lleva a cabo en el tanque de enfriamiento rápido 220, usando un medio de extracción 222 que tiene una temperatura mayor que la temperatura de transición vítrea (T_g) de las micropartículas. Para llevar a cabo la etapa de lavado, las micropartículas se introducen primero en un tanque de resuspensión u otro tipo de recipiente 240, como se muestra mediante la línea 231. La temperatura del medio de extracción 242 que se usa en el recipiente 240 es menor que la T_g de las micropartículas.

Después de que se termina la etapa de lavado en el tanque de enfriamiento rápido 220, las micropartículas se transfieren de nuevo por medio de la bomba 224 al dispositivo 230, para su deshidratación y secado final. A la terminación del secado final, las micropartículas se descargan desde el dispositivo 230 a un tamiz 250 de la manera antes descrita, como se muestra mediante la línea 232. El tamiz 250 se usa para fraccionar las micropartículas según su tamaño para el llenado de viales y para el ensayo masivo durante el proceso de fabricación (por ejemplo, del aspecto, contenido de agente activo, solventes residuales, liberación *in vitro*, y distribución del tamaño de partículas).

REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar el peso molecular de un polímero formador de micropartículas, que comprende:

(a) preparar una primera fase, comprendiendo esta primera fase un polímero biodegradable que tiene un peso molecular inicial en el intervalo de 5 a 500 kD, un solvente del polímero y un compuesto nucleófilo que cataliza la éster hidrólisis del polímero biodegradable y que se selecciona de naltrexona, oxibutinin, sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina;

(b) mantener la primera fase a una temperatura de permanencia durante un periodo de permanencia antes de la etapa (c);

(c) combinar la primera fase con una segunda fase para formar una emulsión, bajo la influencia de un medio de mezcladura; y

(d) combinar la emulsión y un medio de extracción, formando de ese modo unas micropartículas,

en el que la temperatura de permanencia y el periodo de permanencia se modifican para permitir que el peso molecular inicial del polímero se reduzca en una cantidad en el intervalo de 10 a 50% del peso molecular del polímero formador de las micropartículas.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la primera fase se prepara disolviendo en el solvente el polímero y el compuesto nucleófilo.

3. El método de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que se aumenta la temperatura de permanencia, aumentando de ese modo la rebaja del peso molecular del polímero para reducir el periodo de permanencia.

4. El método de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que se disminuye la temperatura de permanencia, disminuyendo de ese modo la rebaja del peso molecular del polímero para aumentar el periodo de permanencia.

5. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el peso molecular inicial del polímero está en el intervalo de 50 a 250 kD.

6. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el periodo de permanencia está en el intervalo de 0,05 a 6 horas.

7. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la temperatura de permanencia está en el intervalo de 15 a 35°C.

8. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el medio de mezcladura es un mezclador estático.

9. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además añadir a la primera fase un agente activo.

10. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además añadir a la primera fase un agente inactivo.

11. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el polímero se selecciona del grupo consistente en poli(ácido glicólico), poli(D,L-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), y copolímeros de los anteriores.

12. El método de la reivindicación 11, en el que el polímero es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene una relación molar de láctido a glicólido en el intervalo de 100:0 a 50:50.

13. El método de cualquier reivindicación precedente, que comprende además mezclar la primera fase durante el periodo de permanencia.

14. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el peso molecular del polímero formador de las micropartículas está en el intervalo de 10 a 185,0 kD.

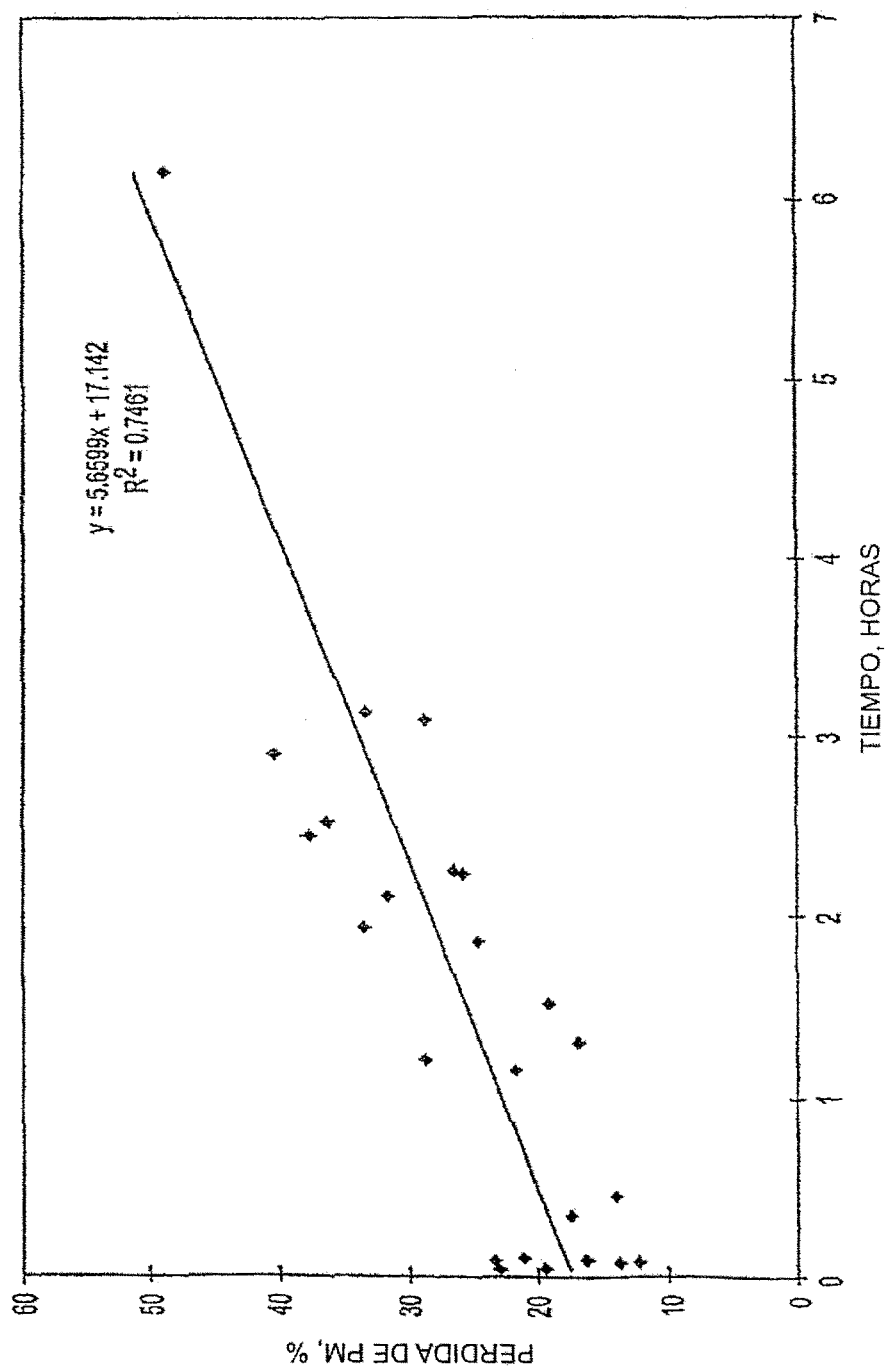


FIG. 1

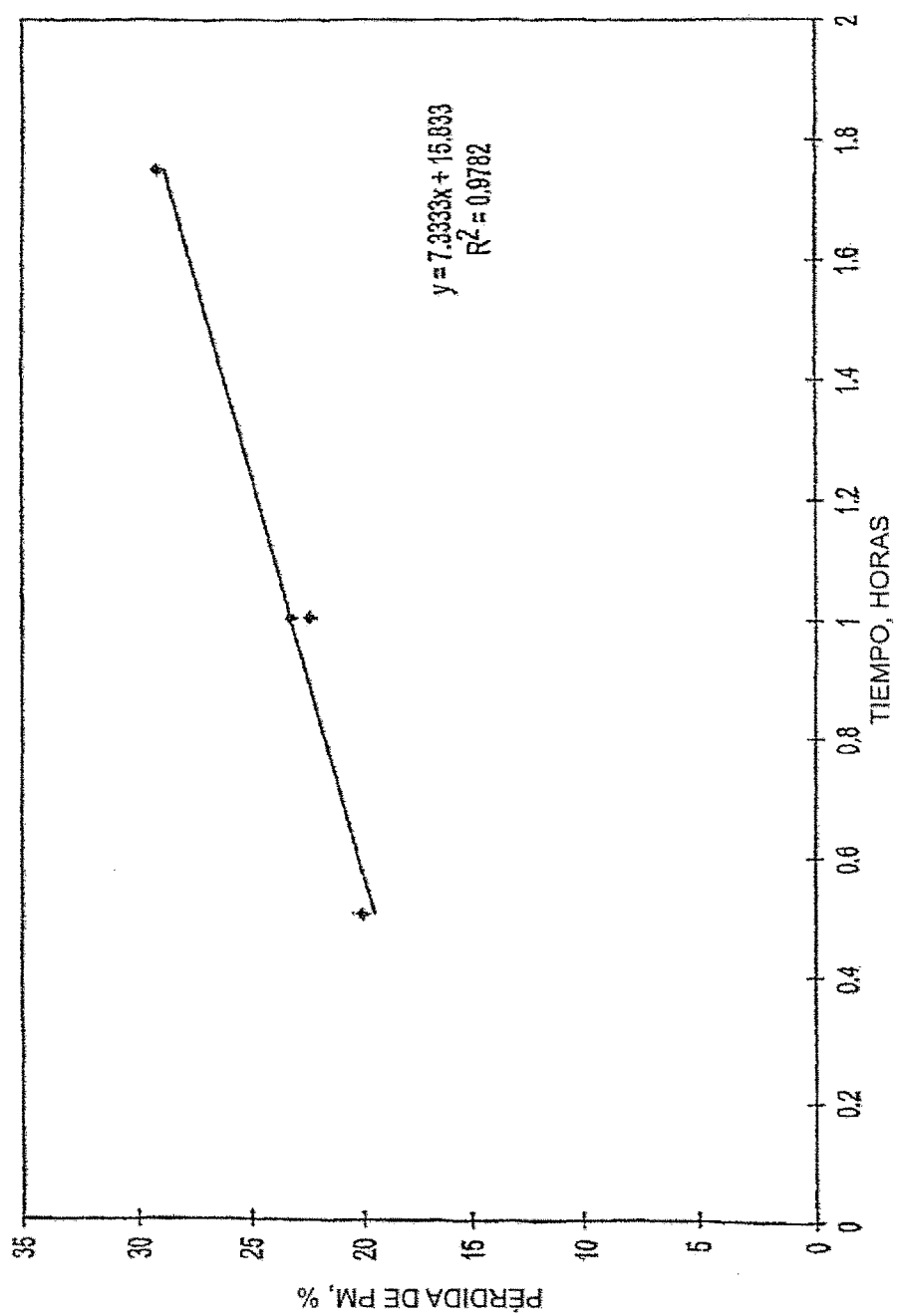


FIG. 2

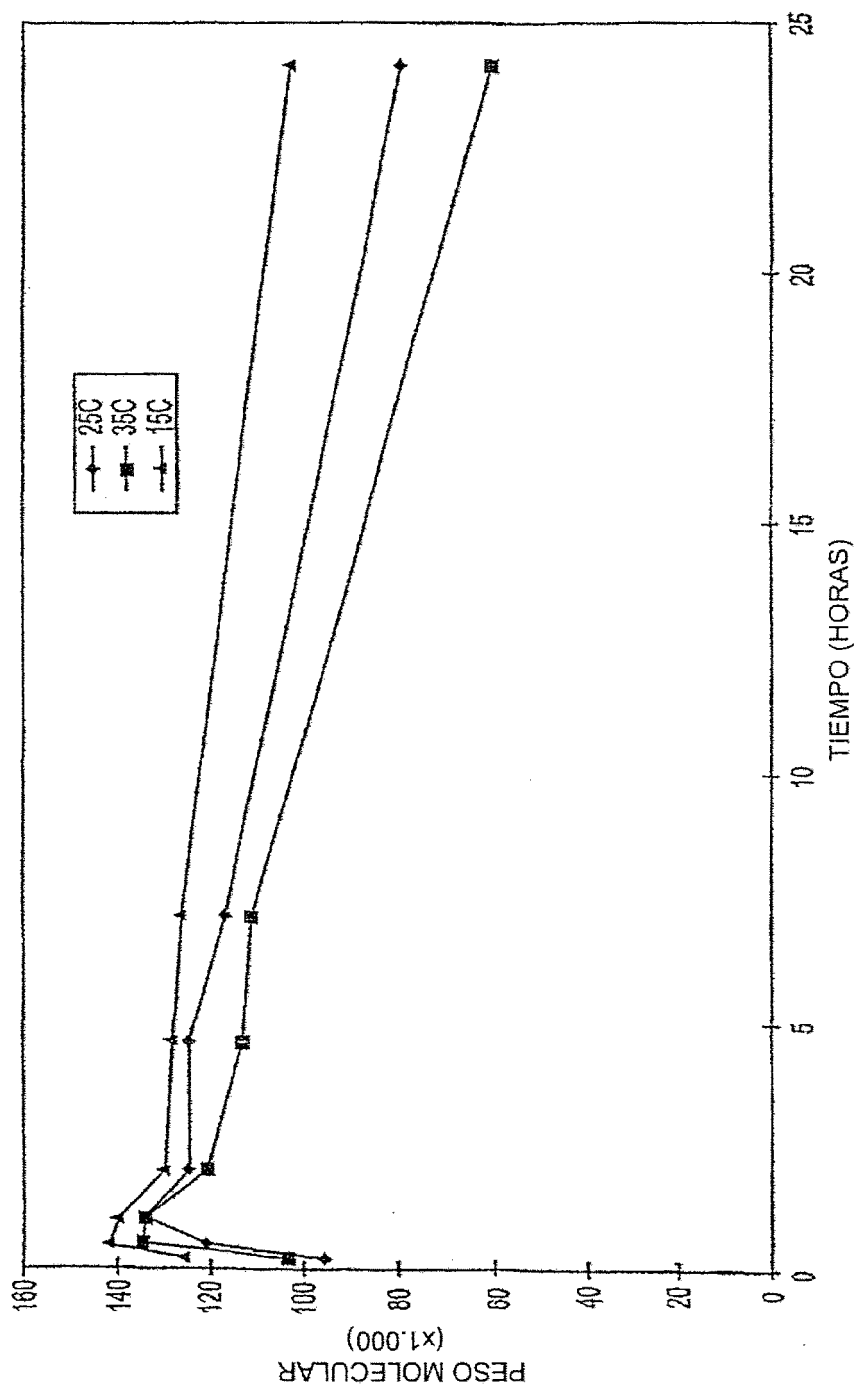


FIG. 3

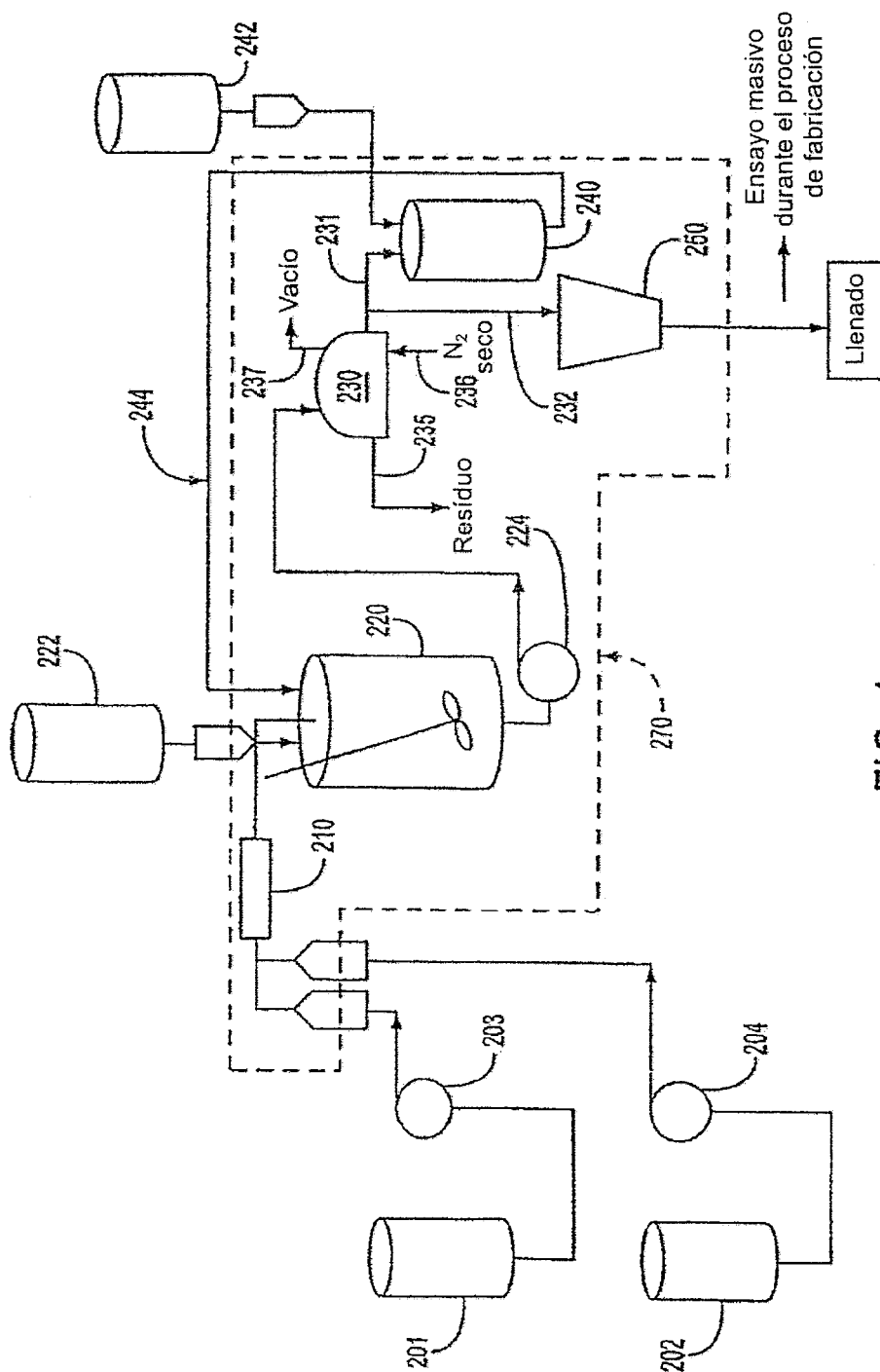


FIG. 4