



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900366267
Data Deposito	11/05/1994
Data Pubblicazione	11/11/1995

Priorità	9310030.3
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI PARTICELLE LAVORATE A SECCO,
PARTICELLE LAVORATE A SECCO COSI' OTTENUTE E COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE
CONTENENTI LE PARTICELLE

MI 94 A 000931

11 MAG. 1994

-2-

SAIC BRENETTI SRL

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome: SOCIETE DE
CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES S.C.R.A.S. SA

La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di particelle lavorate a secco che contengono un ingrediente attivo in miscela con un polimero biocompatibile. La presente invenzione riguarda inoltre le particelle lavorate a secco cosi' ottenute e riguarda composizioni farmaceutiche che contengono tali particelle. In questa descrizione, si usa il termine "ingrediente attivo" per indicare qualsiasi sostanza terapeuticamente attiva oppure qualsiasi miscela che possa venire somministrata vantaggiosamente all'uomo o ad altri animali a scopo di diagnosi, cura, alleviamento di sintomi, trattamento oppure prevenzione di malattie. Il termine "polimero" viene usato per comprendere omopolimeri, copolimeri oppure una loro combinazione. Da ultimo, con l'espressione "particelle lavorate a secco" si possono intendere particelle preparate secondo un procedimento nel quale non si deve sciogliere alcun costituente delle particelle in alcun solvente che debba venire allontanato prima dell'isolamento di dette particelle. Particelle oppure microparticelle contenenti uno o più ingredienti attivi, procedimenti per la loro preparazione e il loro impiego in composizioni farmaceutiche sono ben noti. Quando la preparazione di tali microparticelle comprende la sospensione oppure la dissoluzione di un polimero in un solvente, le microcapsule cosi' ottenute, in generale, contengono (almeno) tracce dei solventi usati nella loro

lavorazione; ciò può essere un ostacolo per certi impieghi terapeutici. Quando la preparazione di tali microparticelle comprende estrusione e/o macinazione, ciò implica la formazione di particelle aventi superfici esterne irregolari; la presenza di un ingrediente attivo sulle superfici esterne e l'irregolarità di dette superfici non consentono un controllo preciso dell'effetto di disaggregazione nel caso di microparticelle destinate a liberare una quantità efficace di ingrediente attivo entro un predeterminato periodo di tempo.

Sono noti anche alcuni procedimenti per produrre particelle senza l'impiego di solvente e senza l'impiego di tecniche di estrusione e/o di macinazione. Per esempio, nella domanda di brevetto WO92/21326, il procedimento comprende la trasformazione di una miscela di un farmaco e di polimeri biocompatibili mediante riscaldamento per ottenere una fase liquida intermedia, detta fase liquida venendo versata su una matrice temporanea costituita da cristalli; la fase liquida viene trasformata in una fase solida mediante raffreddamento, quindi, la matrice viene rimossa dalla fase solida mediante lavaggio. La fase solida si trova così in una forma che comprende impronte della struttura dei cristalli-matrice temporanei. Di conseguenza, le particelle così ottenute presentano una superficie esterna irregolare e, evidentemente, non sono sferoidali, e in questo modo non realizzano le caratteristiche richieste per un accurato controllo della cessione della sostanza attiva.

Un altro procedimento denominato incapsulazione con fusione a caldo è stato studiato e descritto (vedi per esempio E. Mathiowitz e R.

Langer, Journal of Controlled Release, 5 (1987) 13-22; il procedimento comprende la miscela di un farmaco e di un polimero fuso, quindi la sospensione di detta miscela in un solvente non miscibile del polimero scelto e del farmaco. Dopo stabilizzazione dell'emulsione così' ottenuta, essa viene raffreddata fino a solidificazione del materiale che costituisce la parte interna. Tuttavia, secondo questo procedimento, il polimero usato è soltanto un polimero con basso punto di fusione, ossia 70-80°C oppure inferiore, oppure, se si impiega un polimero avente un punto di fusione più elevato, detto polimero deve venire combinato con un plastificante allo scopo di fare diminuire il punto di fusione verso una temperatura in corrispondenza della quale si può effettuare il procedimento. Così', è impossibile ottenere particelle che contengano soltanto il farmaco e soltanto un polimero alto-fondente e la trasposizione di tale procedimento ad una temperatura di lavorazione elevata, per esempio, per realizzare detto procedimento con un polimero puro avente un punto di fusione elevato, porta ad un incollamento degli ingredienti e a una possibile degradazione del farmaco. Inoltre, le microsfere così' ottenute hanno una superficie esterna granulata e il basso punto di fusione del polimero usato può essere un ostacolo per lo stoccaggio e la conservazione di dette microsfere.

Nella descrizione di brevetto britannico No. 2246514, il procedimento, mediante un opportuno trattamento in un gel, consente che particelle prodotte mediante tecniche tradizionali ben note nel settore farmaceutico, mediante estrusione e macinazione, tornino ad assumere

una forma sostanzialmente sferoidale mentre vengono private della sostanza attiva, sul rivestimento esterno. Le particelle così ottenute, lavorate a secco e senza l'impiego di alcun solvente, vengono denominate microsfele; queste particelle aventi una forma sostanzialmente sferoidale, che sono private della sostanza attiva sul rivestimento esterno, consentono una cessione protratta di una quantità efficace di sostanza attiva entro un predeterminato periodo di tempo, con un buon controllo della cessione e dell'effetto di disaggregazione. Sebbene questo procedimento delle tecniche precedenti sia molto soddisfacente, in quanto i prodotti sono notevolmente migliorati in confronto alla sostanza di partenza, detta sostanza di partenza ha l'inconveniente di avere un grado di purezza inferiore rispetto alla sostanza attiva, per esempio un peptide, che in generale è sensibile ad una estrusione e ad una macinazione; tali trattamenti, in generale, costituiscono stadi dannosi per il grado di purezza che viene contemporaneamente ridotto di circa 1-5%. Tenuto conto dell'elevato costo di un peptide e dei possibili inconvenienti in relazione con la presenza di prodotti di degradazione nel farmaco, questo aspetto è importante.

Inoltre, quando si ottengono tali microsfele da particelle preparate mediante estrusione e macinazione, il carico della parte interna di dette microsfele, in generale, è inferiore a 10%; il procedimento può venire usato per ottenere microsfele aventi un carico della parte interna superiore a 10%, ma con una sostanziale perdita di ingrediente attivo durante la lavorazione e il procedimento non può venire

adottato per ottenere microsfere aventi un carico della parte interna superiore a 15% a causa della consistenza friabile delle bacchette. Pertanto, in alcuni casi può essere desiderabile ottenere particelle aventi un carico della parte interna superiore a 15%.

Secondo la presente invenzione, viene proposto un nuovo procedimento per la preparazione di particelle, nel quale si possono evitare gli inconvenienti che esistono nelle tecniche descritte nei procedimenti precedenti.

In confronto con il procedimento del brevetto britannico citato sopra, il procedimento della presente invenzione viene effettuato senza usare particelle lavorate, ma usando, come sostanze di partenza, soltanto i costituenti delle microsfere e una fase di supporto e, come tecniche adottando soltanto riscaldamento/raffreddamento e agitazione; tecniche tradizionali come per esempio miscelazione a secco, estrusione e macinazione, non sono più necessarie. Il procedimento della presente invenzione può venire effettuato per ottenere microsfere aventi un carico della parte interna di 1%, 5%, 10%, 15% oppure superiore.

Le particelle ottenute secondo la presente invenzione sono inoltre di forma sostanzialmente sferoidale e prive di sostanza attiva sul rivestimento esterno: esse possono venire denominate dunque microsfere; inoltre, le particelle della presente invenzione vengono lavorate a secco senza l'impiego di alcun solvente.

La presente invenzione mette a disposizione un procedimento per la preparazione di particelle lavorate a secco di forma sostanzialmente sferoidale e costituite da un ingrediente attivo incorporato in un

polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione, detto procedimento consistendo nel

- mescolare, sotto agitazione, detto polimero biocompatibile e detto ingrediente attivo, in forma solida oppure in forma liquida, e nelle opportune proporzioni in relazione con la quantità di detto polimero biocompatibile, all'interno di una fase liquida omogenea di supporto, non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C) e detto ingrediente attivo e detto polimero biocompatibile essendo insolubili in detta fase liquida omogenea di supporto,

- quindi mantenere l'agitazione, fino alla formazione di microsfere di polimero biocompatibile e fino alla completa incorporazione della sostanza attiva in dette microsfere, fino all'ottenimento dell'intervallo di dimensioni di microsfere desiderato, la temperatura di lavorazione essendo superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, e

- alla fine, isolare le microsfere così ottenute.

Secondo la presente invenzione, il procedimento per la preparazione di particelle lavorate a secco può comprendere la seguente sequenza di stadi:

- miscelare, sotto agitazione, una fase contenente un polimero biocompatibile avente un punto di fusione elevato, con una fase liquida omogenea di supporto, non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C) e detto polimero biocompatibile essendo insolubile in detta fase di



supporto,

- sotto agitazione, usando opportuni mezzi di riscaldamento oppure di raffreddamento, portare la miscela così ottenuta ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile,
- mantenere l'agitazione fino a che le microsfere di polimero biocompatibile sono formate all'interno di un intervallo di diametri richiesto,
- quindi, sotto agitazione, ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, aggiungere un ingrediente attivo che sia insolubile nella fase liquida omogenea di supporto, in forma solida oppure in forma liquida, e nelle opportune proporzioni in relazione con la quantità di polimero biocompatibile,
- mantenere l'agitazione per consentire la progressiva incorporazione dell'ingrediente attivo nelle microsfere di polimero biocompatibile, fino a completo assorbimento di detto ingrediente attivo, quindi fermare l'agitazione e raffreddare la miscela,
- alla fine dopo aggiunta di un'opportuno agente di lavaggio che non è un solvente per il polimero biocompatibile, nè per l'ingrediente attivo, isolare le microsfere così ottenute mediante filtrazione e setacciatura, e
- eventualmente sottoporre le particelle ad uno stadio di sterilizzazione.

Secondo l'invenzione, il procedimento per la preparazione di particelle

lavorate a secco può comprendere, in alternativa, la seguente sequenza di stadi:

- mescolare, sotto agitazione, una fase contenente un ingrediente attivo termostabile alla temperatura di lavorazione, all'interno di una fase liquida omogenea di supporto, non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C) e detto ingrediente attivo essendo insolubile nella fase di supporto.
- Sotto agitazione, usando gli opportuni mezzi di riscaldamento o di raffreddamento, portare la miscela così ottenuta ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso di un polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione da aggiungere in corrispondenza dello stadio successivo,
- quindi, sotto agitazione, ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, aggiungere un polimero biocompatibile nelle opportune proporzioni in relazione con la quantità di ingrediente attivo, detto polimero essendo anch'esso insolubile nella fase liquida omogenea di supporto,
- mantenere l'agitazione per consentire l'agitazione delle microsfere di polimero biocompatibile e la progressiva incorporazione dell'ingrediente attivo nelle microsfere di polimero biocompatibile fino a un completo assorbimento dell'ingrediente attivo, quindi fermare l'agitazione e raffreddare la miscela,
- da ultimo, dopo aggiunta di un opportuno agente di lavaggio che

non è un solvente per il polimero biocompatibile, nè per l'ingrediente attivo, isolare le microsfere così' ottenute mediante filtrazione e setacciatura, e

- eventualmente sottoporre le particelle ad uno stadio di sterilizzazione.

In un'ulteriore alternativa, il procedimento della presente invenzione può comprendere la seguente sequenza di stadi:

- mescolare, sotto agitazione, una fase contenente un polimero biocompatibile avente un punto di fusione elevato, un ingrediente attivo termostabile alla temperatura di lavorazione, nelle opportune proporzioni in relazione con la quantità del polimero biocompatibile, all'interno di una fase liquida omogenea di supporto non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C) e detto polimero biocompatibile e detto ingrediente attivo essendo insolubile in detta fase di supporto,
- sotto agitazione, usando gli opportuni mezzi di riscaldamento oppure di raffreddamento, portare la miscela così' ottenuta ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile,
- mantenere l'agitazione per consentire la formazione delle microsfere di polimero biocompatibile e la progressiva incorporazione dell'ingrediente attivo nelle microsfere di polimero biocompatibile fino a completo assorbimento di detto ingrediente attivo, quindi, fermare l'agitazione e raffreddare la miscela,
- da ultimo, dopo aggiunta di un opportuno agente di lavaggio che

non è un solvente per il polimero biocompatibile, nè per l'ingrediente attivo, isolare le microsfere così ottenute mediante filtrazione e setacciatura, e

- eventualmente sottoporre le particelle ad uno stadio di sterilizzazione.

Ovviamente, la temperatura di lavorazione, evidentemente, dovrà essere inferiore a temperature in corrispondenza delle quali uno dei costituenti può subire una degradazione.

La presente invenzione, inoltre, mette a disposizione particelle lavorate a secco ottenute secondo la presente invenzione, dette particelle essendo di forma sostanzialmente sferoidale ed essendo costituite da una miscela di un ingrediente attivo con un polimero biocompatibile avente un punto di fusione elevato, il rivestimento esterno di dette particelle essendo sostanzialmente privo di ingrediente attivo.

Da ultimo, la presente invenzione mette a disposizione composizioni farmaceutiche contenenti tali particelle. Le particelle lavorate a secco della presente invenzione possono venire somministrate per via orale oppure mediante iniezione. Nel caso di una somministrazione mediante iniezione, le particelle, preferibilmente, dovranno avere un diametro inferiore a 200 μ m. Nel caso di una somministrazione per via orale, dette particelle, preferibilmente, hanno un diametro compreso tra 0,8 e 5 mm.

La fase di supporto può contenere almeno un omopolimero oppure un copolimero e la sua composizione può costituire fino a 100% di detta fase. La fase di supporto può essere un olio silconico, un olio

iniettabile per esempio olio di sesamo, olio di arachidi oppure olio di ricino, che può venire addensato usando un opportuno addensante, per esempio uno stearato.

La fase di supporto può essere un gel idrofobo oppure idrofilo. Quando l'ingrediente attivo è idrofilo, il gel, preferibilmente, può essere idrofobo, per esempio, un olio addensato; si possono isolare le microsfere lavando una miscela con un opportuno agente di lavaggio idrofobo, per esempio, estere isopropilico dell'acido miristico. Quando l'ingrediente attivo è idrofobo, preferibilmente, il gel può essere idrofilo, per esempio, un gel acquoso; si possono isolare le microsfere lavando la miscela con un opportuno agente di lavaggio idrofilo, per esempio, acqua oppure una miscela di acqua e di etanolo.

Tuttavia, quando si impiega un olio siliconico come fase di supporto, le caratteristiche idrofobe oppure le caratteristiche idrofile dell'ingrediente attivo non hanno importanza a causa della insolubilità della massima parte dell'ingrediente attivo in tale fase.

Il polimero biocompatibile usato nella presente invenzione può essere un polisaccaride, un polimero cellulosico (per esempio idrossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa), polivinilpirrolidone oppure un polipeptide. Il polimero biocompatibile usato, in alternativa, può essere un polimero biocompatibile e biodegradabile per esempio un omopolimero oppure un copolimero di ϵ -caprolactone, una proteina denaturata, poli-orto esteri oppure polialchil-cianacrilati. Il polimero biocompatibile usato, in alternativa, può essere un polimero biocompatibile e bioassorbibile, per esempio un omopolimero oppure

un copolimero di acido lattico e di acido glicolico. Inoltre, il polimero biocompatibile usato è un polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione; detto polimero, vantaggiosamente, può essere un polimero biocompatibile avente un punto di fusione superiore a 150°C .

Per la preparazione di microsfere destinate a liberare una quantità efficace di ingrediente attivo entro un periodo di tempo predeterminato, il polimero biocompatibile usato, preferibilmente, è un polimero biodegradabile avente una temperatura di transizione allo stato vetroso (o T_g) compresa tra 25°C e 200°C e preferibilmente tra 35°C e 150°C . In una forma di realizzazione preferita, il polimero biocompatibile può essere un polimero bioassorbibile.

Secondo la presente invenzione, l'ingrediente attivo può essere solido oppure liquido a temperatura ambiente. Così, la forma liquida può venire intesa come una forma liquida non miscibile con la fase di supporto.

Durante il procedimento, i principali parametri relativi al diametro delle microsfere sono le condizioni di agitazione, la temperatura e la viscosità della fase di supporto.

Si può mantenere l'agitazione durante l'aumento della temperatura oppure la si può fare iniziare quando la temperatura ha raggiunto un valore superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile. Si può provocare l'agitazione usando diversi mezzi, per esempio un agitatore "polytron" oppure un generatore di ultrasuoni; il generatore di ultrasuoni comporta un'agitazione con

riscaldamento.

Il diametro delle particelle del polimero biocompatibile usato come sostanza di partenza non è critico e il diametro delle particelle, indifferentemente, può essere compreso tra circa 300 μ m e circa 5 mm: in ogni caso, il diametro delle particelle dovrà venire ridotto al valore desiderato mediante un'opportuna agitazione e/o un opportuno riscaldamento. Per esempio, si possono ottenere particelle aventi un diametro di 5 mm effettuando una bassa agitazione in una fase di supporto molto viscosa, mentre si possono ottenere particelle aventi un diametro di 300 μ m effettuando un'energica agitazione in una fase di supporto avente una viscosità più bassa.

La viscosità della fase di supporto omogenea può essere compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C). Preferibilmente, la viscosità è compresa tra 5000 e 12000 mPa.s (a 25°C) e, più preferibilmente, è di circa 10000 mPa.s (a 25°C).

A seconda della stabilità dei componenti e a seconda dei differenti parametri coinvolti, il procedimento rapido di incorporazione di un ingrediente attivo nella matrice di polimero può venire effettuato ad una temperatura superiore a 100°C e la sterilizzazione, così, può venire effettuata contemporaneamente. Ovviamente, la matrice di polimero può venire preventivamente sterilizzata: quando la matrice viene riscaldata ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, la sterilizzazione può venire effettuata contemporaneamente. Quando il gel è idrofilo, si dovrà fare aumentare la pressione allo scopo di

evitare una fase vapore; per esempio, il polimero all'interno della fase di supporto può venire riscaldato in un'autoclave a circa 120°C per circa 20 minuti, quindi può venire raffreddato all'opportuna temperatura di lavorazione. In ogni caso, le particelle ottenute secondo il procedimento della presente invenzione, se necessario, possono venire sterilizzate adottando qualsiasi tecnica nota per esempio mediante radiosterilizzazione.

Gli esempi che seguono illustrano la presente invenzione:

ESEMPIO 1

Questo esempio indica che le particelle della presente invenzione sono prive di ingrediente attivo sul rivestimento omogeneo esterno.

Fase di supporto: olio siliconico ($\gamma = 10000 \text{ mPa.s}$ a 25°C)

Polimero biocompatibile: Poly Lactide co Glycolide, denominato PLGA 50/50 (intervallo di peso molecolare medio ponderale = 40000 fino a 50000)

Ingrediente attivo fittizio: colorante idrofilo blu, ossia Blue Patenente V - dimensioni delle particelle : 10 μm .

Si è introdotto PLGA 50/50 in un reattore contenente 100 ml di olio siliconico. Si è dispersa la miscela di PLGA per 5 minuti a temperatura ambiente sotto agitazione. Si è arrestata l'agitazione e si è riscaldata la miscela a 110°C. Si è nuovamente iniziata l'agitazione e si è aggiunto il colorante blu. Si è mantenuta l'agitazione per 30 minuti per 125°C per incorporare l'ingrediente attivo fittizio in microsfele anidre; si è fermata l'agitazione e si è lasciata raffreddare la miscela durante la notte in un congelatore a 20°C. Si è lavata la

miscela con estere isopropilico dell'acido miristico, la si è filtrata e la si è essiccata per isolare le particelle blu. Durante il lavaggio, non si è osservata alcuna colorazione nell'olio siliconico oppure nell'agente di lavaggio.

Le particelle così ottenute sono state disperse in 200 ml di acqua, ma non si è osservata alcuna colorazione dell'acqua. Le particelle sono state disperse in diclorometano e quindi sono state diluite con acqua; l'acqua è diventata blu.

ESEMPIO 2

Fase di supporto : olio siliconico ($\gamma = 10000 \text{ mPa.s}$ a 25°C)

Polimero biocompatibile: PLGA 50/50, macinato a $200 \mu\text{m}$

Ingrediente attivo: D-Trp⁶ LHRH pamoato - diametro delle particelle: $5-10 \mu\text{m}$.

Si sono introdotti 5 g di PLGA 50/50, sotto agitazione, in un reattore contenente 500 ml di olio siliconico. Si sono disperse le particelle di PLGA 50/50 nell'olio e si è riscaldata la miscela a $80-90^{\circ}\text{C}$. Quindi, sotto agitazione, si sono aggiunti 0,175 g di particelle del peptide. Si può osservare la progressiva incorporazione delle particelle di peptide nelle particelle di polimero e/o sulla superficie di esse. Si è sottoposto ad agitazione da miscela per 20 minuti alla medesima temperatura e, quindi, la si è riscaldata a 125°C . Quindi, si è fermata l'agitazione e si è raffreddata la miscela a 25°C , la si è diluita con 9 volumi di estere isopropilico dell'acido miristico come agente di lavaggio e la si è filtrata a $3 \mu\text{m}$ ottenendo così 4,5 g di particelle.

ESEMPIO 3

Fase di supporto: olio siliconico ($\gamma = 5000$ mPa.s a 25°C)

Polimero biocompatibile: PLGA 50/50, macinato fino a $200\text{ }\mu\text{m}$

Ingrediente attivo: D-Trp⁶ LHRH acetato - diametro delle particelle: $5-10\text{ }\mu\text{m}$.

In un reattore contenente 500 ml di olio siliconico, si sono introdotti sotto agitazione 5 g di PLGA 50/50. Si sono disperse le particelle di PLGA 50/50 nell'olio e si è riscaldata la miscela a $80-100^{\circ}\text{C}$. Quindi, sotto agitazione, si sono aggiunti 0,170g di particelle del peptide. Si può osservare la progressiva incorporazione di particelle di peptide nelle particelle di polimero e/o sulla loro superficie. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 20 minuti alla medesima temperatura e quindi la si è riscaldata a 125°C . Quindi, si è fermata l'agitazione, si è raffreddata la miscela a 25°C , la si è diluita con 9 volumi di estere isopropilico dell'acido miristico come agente di lavaggio e la si è filtrata a $3\text{ }\mu\text{m}$ ottenendo così 4,8 g di particelle.

ESEMPIO 4

Fase di supporto: Olio siliconico ($\gamma = 10000$ mPa.s a 25°C)

Polimero biocompatibile: PLGA 50/50, macinato fino a $200\text{ }\mu\text{m}$.

Ingrediente attivo: somatulin pamoato-Diametro delle particelle: $5-10\text{ }\mu\text{m}$.

Sotto agitazione, si sono introdotti 5 g di PLGA 50/50 in un reattore contenente 500 ml di olio siliconico. Le particelle di PLGA 50/50 si sono disperse nell'olio e si è riscaldata la miscela a $100-120^{\circ}\text{C}$. Quindi, sotto agitazione, si sono aggiunti 0,980g di particelle del peptide. Si può osservare la progressiva incorporazione di particelle di

peptide nelle particelle di polimero e/o sulla loro superficie. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 30 minuti alla medesima temperatura e quindi la si è riscaldata a 130°C. Quindi, si è fermata l'agitazione, si è raffreddata la miscela a 25°C, la si è diluita con 9 volumi di estere isopropilico dell'acido miristico come agente di lavaggio e la si è filtrata a 3 μ m ottenendo così 5,1 g di particelle.

ESEMPIO 5

Fase di supporto: Polivinilpirrolidone K60 in acqua '45% p/v) (γ = 10000 mPa.s a 25°C).

Polimero biocompatibile: PLGA 50/50,, macinato fino a 200 μ m

Ingrediente attivo: steroidi (progesterone) :- Diametro delle particelle: 5-10 μ m.

Si sono introdotti 8 g di PLGA 50/50, sotto agitazione, in un reattore contenente 500 ml di gel di PVP. Si sono disperse le particelle di PLGA 50/50 nel gel e si è riscaldata la miscela a 95°C. Quindi, sotto agitazione, si sono aggiunti 2,44 g di particelle di progesterone. Si può osservare la progressiva incorporazione di particelle di steroide nelle particelle di polimero e/o sulla loro superficie. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 30 minuti alla medesima temperatura. Quindi, si è fermata l'agitazione, si è raffreddata la miscela a 25°C, la si è diluita con 10 volumi di acqua come agente di lavaggio e la si è filtrata a 8 μ m ottenendo così 9,96 g di particelle.

ESEMPIO 6

Fase di supporto: olio siliconico (γ = 10000 mPa.s a 25°C)

Polimero biocompatibile: polimero di ϵ -caprolactone, macinato fino

a 200 μ m

Ingrediente attivo: D-Trp⁶ LHRH pamoato - Diametro delle particelle: 5-10 μ m.

Si è introdotto 1 g del polimero, sotto agitazione, in un reattore contenente 500 ml di olio siliconico. Si sono disperse le particelle di polimero nell'olio e si è riscaldata la miscela a 80°C. Quindi, sotto agitazione, si sono aggiunti 37 mg di particelle del peptide. Si può osservare la progressiva incorporazione delle particelle di peptide nelle particelle di polimero e/o sulla loro superficie. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 10 minuti a 110°C. Quindi, si è fermata l'agitazione, si è raffreddata la miscela a 25°C, la si è diluita con 9 volumi di esteri isopropilico dell'acido miristico come agente di lavaggio e la si è filtrata a 3 μ m ottenendo così 0,952 g di particelle.

ESEMPIO 7

Fase di supporto: stearato di alluminio in olio di sesamo (4% p/v) (γ = 12500 mPa.s a 25°C).

Polimero biocompatibile: PLGA 50/50, macinato fino a 200 μ m.

Ingrediente attivo: triptorelina pamoato - diametro delle particelle: 5 - 10 μ m.

Si sono introdotti 10 g di PLGA 50/50, sotto agitazione, in un reattore contenente 500 ml di stearato di alluminio in olio di sesamo. Si sono disperse le particelle di PLGA 50/50 nel gel e si è riscaldata la miscela a 120°C. Quindi, si sono aggiunti 0,638 g di particelle del peptide sotto agitazione con 100 mg di estere di un acido grasso del

sorbitano. Si può osservare la progressiva incorporazione di particelle di peptide nelle particelle di polimero e/o sulla loro superficie. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 20 minuti a 120°C. Quindi, si è fermata l'agitazione, si è raffreddata la miscela a 25°C, la si è diluita con 20 volumi di etanolo come agente di lavaggio e la si è filtrata a 8 μ m ottenendo così 9,2 g di particelle.

ESEMPIO 8

Fase di supporto : stearato di alluminio in olio di sesamo (4% p/v) ($\gamma = 12500$ mPa.s a 25°C).

Polimero biocompatibile: poli- ϵ -caprolattone, macinato fino a 200 μ m

Ingrediente attivo: triptorelina pamoato - diametro delle particelle: 5-10 μ m

Si sono introdotti 10 g di poli- ϵ caprolattone, sotto agitazione, in un reattore contenente 500 ml di stearato di alluminio in olio di sesamo. Si sono disperse le particelle di poli ϵ -caprolattone nel gel e si è riscaldata la miscela a 120°C. Quindi, si sono aggiunti 0,638 g di particelle del peptide sotto agitazione con 100 mg di span 80. Si può osservare la progressiva incorporazione delle particelle di peptide nelle particelle di polimero e/o sulla loro superficie. si è sottoposta ad agitazione la miscela per 30 minuti a 120°C. Quindi, si è arrestata l'agitazione e si è raffreddata la miscela a 25°C, si è diluito con 20 volumi di etanolo come agente di lavaggio e si è filtrato a 8 μ m ottenendo così 8,7 g di particelle.

ESEMPIO 9

Fase di supporto: olio siliconico ($\eta = 10000 \text{ mPa.s}$ a 25°C)

Polimero biocompatibile: PLGA 75/25, macinato fino a $200 \mu\text{m}$

Ingrediente attivo: Tiliquinol (antibatterico) - diametro delle particelle:

$5 - 10 \mu\text{m}$.

Si sono introdotti 8 g di PLGA 75/25 e 1,23 g di particelle di Tiliquinol, sotto agitazione, in un reattore contenente 500 ml di olio di silicone. Si è riscaldata la miscela a $80-100^{\circ}\text{C}$. Si può osservare la progressiva formazione delle microsfeere e l'incorporazione di particelle di tiliquinol in dette microsfeere. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 30 minuti alla medesima temperatura. Quindi, si è arrestata l'agitazione e si è raffreddata la miscela a 25°C , la si è diluita con 9 volumi di di estere isopropilico dell'acido mleristico come agente di lavaggio e si è filtrato a $8 \mu\text{m}$ ottenendo così 8,25 g di particelle.

ESEMPIO 10

Fase di supporto: stearato di alluminio in olio di sesamo (4% p/v) ($\eta = 12500 \text{ mPa.s}$ a 25°C)

Polimero biocompatibile: PLGA 75/25, macinato fino a $200 \mu\text{m}$

Ingrediente attivo: Tiliquinol (antibatterico) - diametro delle particelle:

$5-10 \mu\text{m}$

Si sono introdotti 2,16g di particelle del Tiliquinol sotto agitazione in un reattore contenente 500 ml di stearato di alluminio in olio di sesamo. Si sono disperse le particelle di Tiliquinol nel gel e si è riscaldata la miscela a 120°C . Quindi, sotto agitazione, si sono aggiunti 10 g di PLGA 75/25. Si può osservare la progressiva

formazione delle microsfele e l'incorporazione delle particelle di Tiliquinol in dette microsfele. Si è sottoposta ad agitazione la miscela per 25 minuti alla medesima temperatura. Quindi, si è arrestata l'agitazione e si è raffreddata la miscela a 25°C, la si è diluita con 20 volumi di etanolo come agente di lavaggio e la si è filtrata a 1 mm ottenendo così 11,3 g di particelle.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di particelle lavorate a secco di forma sostanzialmente sferoidale e costituite da un ingrediente attivo incorporato in un polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione, detto procedimento consistendo nel:

- mescolare, sotto agitazione, detto polimero biocompatibile e detto ingrediente attivo, in forma liquida oppure in forma solida, e, nelle opportune proporzioni rispetto alla quantità di detto polimero biocompatibile, all'interno di una fase liquida omogenea di supporto non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C), e detto ingrediente attivo e detto polimero biocompatibile essendo insolubili in detta fase liquida omogenea di supporto,
- quindi, mantenere l'agitazione, fino alla formazione di microsfele di polimero biocompatibile e fino alla completa incorporazione dell'ingrediente attivo in esso, fino all'ottenimento dell'intervallo di diametri delle microsfele desiderato, la temperatura di lavorazione essendo superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, e
- alla fine isolare le microsfele così ottenute.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, che consiste nel:

- mescolare, sotto agitazione, una fase contenente un polimero biocompatibile avente un punto di fusione elevato, all'interno di una fase liquida omogenea di supporto non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a

25°C) e detto polimero biocompatibile essendo insolubile in detta fase di supporto,

- sotto agitazione, usando gli opportuni mezzi di riscaldamento oppure di raffreddamento, portare la miscela così' ottenuta ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione del polimero biocompatibile,

- mantenere l'agitazione fino a che si formano microsfere di polimero biocompatibile all'interno dell'intervallo di diametri richiesto,

- quindi, sotto agitazione, ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, aggiungere un ingrediente attivo che sia insolubile nella fase liquida omogenea di supporto, in forma solida oppure in forma liquida, e in opportune proporzioni rispetto alla quantità di polimero biocompatibile,

- mantenere l'agitazione per consentire l'incorporazione progressiva dell'ingrediente attivo nelle microsfere di polimero biocompatibile fino a completo assorbimento di esso, quindi, arrestare l'agitazione e raffreddare la miscela,

- alla fine, dopo aggiunta di un opportuno agente di lavaggio che non è solvente del polimero biocompatibile, nè dell'ingrediente attivo, isolare le microsfere così' ottenute mediante filtrazione e setacciatura, e

- eventualmente sottoporre le particelle ad uno stadio di sterilizzazione.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, che consiste nel:

- mescolare, sotto agitazione, una fase contenente un ingrediente attivo termostabile alla temperatura di lavorazione, all'interno di una fase liquida omogenea di supporto non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C) e detto ingrediente attivo essendo insolubile nella fase di supporto,
 - sotto agitazione, usando gli opportuni mezzi di riscaldamento o di raffreddamento, portare la miscela così ottenuta ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso di un polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione da aggiungere in corrispondenza dello stadio successivo,
 - quindi, sotto agitazione, ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile, aggiungere un polimero biocompatibile nelle opportune proporzioni rispetto alla quantità di ingrediente attivo, detto polimero essendo anch'esso insolubile nella fase liquida omogenea di supporto,
 - mantenere l'agitazione per consentire la formazione delle microsfere di polimero biocompatibile e la progressiva incorporazione dell'ingrediente attivo nelle microsfere di polimero biocompatibile fino a completo assorbimento di esso, quindi, arrestare l'agitazione e raffreddare la miscela,
 - da ultimo, dopo aggiunta di un opportuno agente di lavaggio che non è solvente del polimero biocompatibile, nè dell'ingrediente attivo, isolare le microsfere così ottenute mediante filtrazione e setacciatura,
- e

- eventualmente sottoporre le particelle ad uno stadio di sterilizzazione.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, che consiste nel:

- mescolare, sotto agitazione, una fase contenente un polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione, un ingrediente attivo termostabile alla temperatura di lavorazione, nelle opportune proporzioni rispetto alla quantità di polimero biocompatibile, all'interno di una fase liquida omogenea non miscibile, detta fase di supporto avendo una viscosità compresa tra 3000 e 15000 mPa.s (a 25°C) e detto polimero biocompatibile e detto ingrediente attivo essendo insolubili in detta fase di supporto,

- sotto agitazione, usando gli opportuni mezzi di riscaldamento o di raffreddamento, portare la miscela così ottenuta ad una temperatura superiore alla temperatura di transizione allo stato vetroso del polimero biocompatibile,

- mantenere l'agitazione per consentire la formazione delle microsfere di polimero biocompatibile e la progressiva incorporazione dell'ingrediente attivo nelle microsfere di polimero biocompatibile fino a completo assorbimento di esso, quindi arrestare l'agitazione e raffreddare la miscela,

- alla fine, dopo aggiunta di un opportuno agente di lavaggio che non è un solvente del polimero biocompatibile né dell'ingrediente attivo, isolare le microsfere così ottenute mediante filtrazione e setacciatura, e

- eventualmente sottoporre le particelle ad uno stadio di

sterilizzazione.

5. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la viscosità della fase di supporto è compresa tra 5000 e 120000 mPa.s (a 25°C).
6. Procedimento secondo la rivendicazione 5 in cui la viscosità della fase di supporto è circa 10000 mPa.s (a 25°C).
7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la fase di supporto è un gel idrofobo.
8. Procedimento secondo la rivendicazione 7 in cui il gel idrofobo è un olio addensato.
9. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la fase di supporto è un gel idrofilo.
10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui il gel idrofilo è un gel acquoso;
11. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la fase di supporto è olio siliconico.
12. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui il polimero biocompatibile è un polimero biodegradabile avente una temperatura di transizione allo stato vetroso compresa tra 25°C e 200°C.
13. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui il polimero biocompatibile è un polimero biodegradabile avente un punto di fusione superiore a 150°C.
14. Particelle lavorate a secco, ottenute secondo i procedimenti delle rivendicazioni da 1 a 13, dette particelle essendo di forma

sostanzialmente sferoidale ed essendo costituite da una miscela di un ingrediente attivo con un polimero biocompatibile avente un elevato punto di fusione, il rivestimento esterno di dette particelle essendo sostanzialmente privo di ingrediente attivo.

15. Particelle secondo la rivendicazione 14, dette particelle essendo destinate a cedere una quantità efficace di ingrediente attivo entro un predeterminato periodo di tempo.

16. Composizioni farmaceutiche contenenti particelle secondo la rivendicazione 14 oppure 15, in miscela con un diluente o una sostanza-veicolo terapeuticamente accettabile, adatto per la via di somministrazione scelta.

p. Il Mandatario

DR. Giuliano Michelotti
Giuliano Michelotti
della SAIC BREVETTI SRL
(iscriz. Albo No. 172)

