



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 776**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02075905 .6**

86 Fecha de presentación : **06.05.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **1210942**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.06.2002**

54

Título: **Micropartículas.**

30

Prioridad: **07.05.1996 US 643919**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73

Titular/es: **Alkermes, Inc.**
88 Sidney Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

72

Inventor/es: **Rickey, Michael E.;**
Ramstack, J. Michael;
Lewis, Danny H. y
Mesens, Jean Louis

74

Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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

Micropartículas.

5 Esta invención se refiere a micropartículas que presentan una estabilidad en almacenamiento mejorada. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden micropartículas de liberación controlada que presentan una vida de almacenamiento mejorada, comprendiendo dichas micropartículas agentes activos encapsulados en el interior de una matriz polimérica.

10 Se pueden encapsular compuestos en forma de micropartículas (por ejemplo partículas que presentan un tamaño medio en el intervalo de nanómetros a milímetros, particularmente en el intervalo de 1 a 500 μm , especialmente de 25 a 180 μm) mediante una diversidad de procedimientos conocidos. Resulta en particular ventajoso encapsular un agente biológicamente activo o farmacéuticamente activo en el interior de un material formador de pared biocompatible, biodegradable (por ejemplo un polímero) para proporcionar una liberación sostenida o retardada de fármacos o de
15 otros agentes activos. En dichos procedimientos, el material que se ha de encapsular (un fármaco u otros agente activo), se disuelve, se dispersa o se emulsiona generalmente utilizando técnicas de mezcla conocidas, en un disolvente que contiene el material formador de pared. El disolvente se elimina a continuación de las micropartículas y posteriormente se obtiene el producto en micropartículas.

20 Con mucha frecuencia, los disolventes que se utilizan en los procedimientos de microencapsulación conocidos son hidrocarburos halogenados, particularmente cloroformo o cloruro de metileno, que actúan como disolventes tanto para el agente activo como para el polímero de encapsulación. La presencia de restos de hidrocarburos halogenados, pequeños pero detectables, en el producto nal, sin embargo, es indeseable, debido a su toxicidad general y a una posible actividad carcinogénica.

25 En el documento WO 95/13799, se dio a conocer un procedimiento para la preparación de micropartículas biodegradables, biocompatibles que comprende un ligante polimérico, biodegradable, biocompatible y un agente biológicamente activo, en el que se utilizó una mezcla de por lo menos dos disolventes sustancialmente no tóxicos, exentos de hidrocarburos halogenados, para disolver tanto el agente como el polímero. La mezcla de disolventes se dispersó
30 en una solución acuosa para formar una emulsión que se añadió a continuación a un medio de extracción acuoso que contenía con preferencia por lo menos uno de los disolventes de la mezcla, con lo cual se controló el régimen de extracción de cada disolvente, después de lo cual se formaron micropartículas biodegradables, biocompatibles que contenían el agente biológicamente activo.

35 El documento WO 95/13799 describe micropartículas que comprenden una matriz biodegradable y un agente biológicamente activo. Sin embargo, en estas partículas los niveles residuales de disolvente son muy altos.

40 El documento EP-A-585151 trata de la formulación de LHRH en micropartículas pero emplea disolventes halogenados para conseguir esto.

En el documento WO 95/11009, los inventores persiguen impedir que las micropartículas estallen durante el secado de las mismas. Los niveles residuales de disolvente en estas partículas son de nuevo muy altos.

45 En el European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals, 41 (1995), enero, nº 1, Leroux y otros describen nanopartículas que se pueden cargar con diversos agentes activos.

En el documento WO 95/13814 se describe asimismo risperidona encapsulada en micropartículas preparadas utilizando un sistema disolvente de alcohol bencílico y acetato de etilo.

50 Se ha encontrado sin embargo, que dichos productos en micropartículas se degradan durante el almacenamiento. Existe por tanto la necesidad de disponer de un medio mediante el cual se pueda reducir el régimen de degradación, con lo cual se aumenta la vida de almacenamiento del producto y se mejora su viabilidad comercial.

55 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que se puede reducir el régimen de degradación de los productos reduciendo el nivel de disolvente de tratamiento residual. Se cree que un proceso de degradación que estaba teniendo lugar resultaba, por lo menos en parte, de una hidrólisis de la matriz polimérica, y que el régimen de la hidrólisis estaba influenciado directamente por el nivel de disolvente de tratamiento residual (por ejemplo alcohol bencílico) en el producto. Al reducir el nivel de disolvente residual en las micropartículas, se reduce el régimen de degradación, con lo cual se aumenta la vida de almacenamiento.

60 De este modo, de acuerdo con un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de micropartículas biodegradables biocompatibles, comprendiendo dichas partículas una matriz polimérica biodegradable biocompatible que contiene un agente activo y un disolvente orgánico exento de hidrocarburos halogenados, estando presente dicho disolvente orgánico en dichas micropartículas al 2% o menos del peso total de dichas micropartículas,
65 en el que el agente activo se selecciona del grupo de risperidona, 9-hidroxi-risperidona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En un aspecto alternativo, la invención proporciona micropartículas como se definieron aquí anteriormente, estando preparadas dichas micropartículas mediante un procedimiento que comprende:

o bien:

(a) poner en contacto dichas micropartículas con un sistema disolvente acuoso y mantener dicho sistema disolvente acuoso a una temperatura en el intervalo de 25°C a 40°C durante por lo menos parte del tiempo que está en contacto con dichas micropartículas;

o bien:

(b) poner en contacto dichas micropartículas con un sistema disolvente acuoso que comprende agua y un disolvente miscible con agua para dicho disolvente orgánico.

En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende micropartículas de acuerdo con la invención, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de micropartículas de la invención para la fabricación de un medicamento para uso en un método de diagnóstico o terapia.

En la invención, el contenido inicial de disolvente orgánico en las partículas sería generalmente superior al 3,5%, más generalmente superior al 4,0% del peso total de las partículas. Ventajosamente, el procedimiento reduciría dicho contenido a menos del 2%, con preferencia inferior al 1,5% y con la mayor preferencia inferior al 1%. El disolvente orgánico en cuestión contiene con preferencia un grupo hidrófobo que contiene por lo menos 5 átomos de carbono, por ejemplo un grupo arilo tal como un grupo naftilo o más especialmente un grupo fenilo.

El disolvente orgánico en las partículas estaría presente generalmente como resultado de un procedimiento de formación de partículas en el que las partículas se han producido a partir de una solución del material polimérico formador de matriz en el disolvente orgánico o en una mezcla o combinación de disolventes que contiene el disolvente orgánico. El disolvente orgánico es un disolvente no halogenado y en particular sería con preferencia un disolvente por lo menos parcialmente miscible con agua, tal como un alcohol (por ejemplo alcohol bencílico), un éter lineal o cíclico, una cetona o un éster (por ejemplo acetato de etilo). Cuando el disolvente orgánico es uno de los disolventes en dicha mezcla o combinación de disolventes, cualquier otro disolvente en la mezcla o combinación sería un disolvente no halogenado y en particular con preferencia sería un disolvente por lo menos parcialmente miscible con agua, tal como un alcohol (por ejemplo un alcanol C_{1-4} tal como etanol), un éter lineal o cíclico, una cetona o un éster.

Cuando se utiliza, el disolvente miscible con agua en el sistema disolvente acuoso (es decir, el fluido de lavado) sería de manera similar con preferencia un disolvente no halogenado y en particular con preferencia sería un disolvente por lo menos parcialmente miscible con agua tal como un alcohol (por ejemplo un alcanol C_{1-4} tal como etanol), un éter lineal o cíclico, una cetona o un éter.

La puesta en contacto con el sistema disolvente acuoso se puede efectuar en una o más etapas, por ejemplo un único contacto o una serie de líquidos de lavado, opcionalmente con sistemas disolventes acuosos diferentemente constituidos. Con preferencia, el tiempo de contacto total se realiza durante un periodo de tiempo de diez minutos a varias horas, por ejemplo de 1 a 48 horas.

El material polimérico formador de la matriz debería presentar, naturalmente, una solubilidad suficientemente limitada en el sistema disolvente acuoso que se utilice de modo que las partículas no se disuelvan completamente en el sistema disolvente durante el periodo de contacto.

En particular, con preferencia, las partículas que se utilizan en el procedimiento de la invención se preparan produciendo un sistema líquido de dos fases, en el que una primera fase líquida discontinua está presente en una segunda fase líquida continua. La primera fase líquida comprende el polímero formador de matriz disuelto en un primer sistema disolvente en el que está disuelto o dispersado el agente activo. El primer sistema disolvente comprende el disolvente orgánico opcionalmente y con preferencia junto con uno o más co-disolventes, siendo con preferencia los diversos disolventes alcoholes, éteres, ésteres o cetonas, y sin incluir ningún disolvente halogenado. Con preferencia, uno de los disolventes en el primer sistema disolvente presenta un grupo hidrófilo, por ejemplo un grupo arilo tal como un grupo fenilo: en particular con preferencia es un alcohol bencílico. Con preferencia, está presente un segundo disolvente con una superior solubilidad en agua, por ejemplo acetato de etilo, en el primer sistema disolvente. La segunda fase líquida comprende con preferencia uno o más disolventes, tales como agua, y es con preferencia de tal naturaleza, que el polímero es menos soluble en la misma que en el primer sistema disolvente, pero de tal naturaleza, que los disolventes del primer sistema disolvente son por lo menos parcialmente solubles en la misma, permitiendo de este modo que se formen partículas por difusión del disolvente procedente de la primera fase líquida en la segunda fase líquida. La segunda fase líquida puede contener ventajosamente un hidrocoloide o un agente tensioactivo.

El procedimiento se puede llevar a cabo utilizando partículas preformadas o, con mayor preferencia, puede comprender adicionalmente la producción de las partículas, utilizando convenientemente una fase líquida que contiene como disolvente o co-disolvente el disolvente orgánico al que se ha hecho referencia anteriormente, así como el polí-

mero formador de matriz y el agente activo. La formación de partículas se puede efectuar a continuación, por ejemplo, secando por aspersión o, con mayor preferencia, formando una emulsión utilizando una segunda fase líquida, por ejemplo una fase acuosa, siendo la primera fase líquida discontinua y siendo la segunda continua, es decir, tal como se ha descrito anteriormente.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica mejorada en forma de micropartícula diseñada para la liberación controlada de una cantidad eficaz de un fármaco a lo largo de un periodo extenso de tiempo, por lo que la composición exhibe una vida de almacenamiento aumentada. La vida de almacenamiento útil se puede aumentar hasta aproximadamente do o más años para micropartículas de la presente invención.

En una realización preferida, el procedimiento para preparar micropartículas de la presente invención comprende:

A) preparar una primera fase que comprende: (1) un ligante de encapsulación polimérico biodegradable, biocompatible, y (2) un agente activo que presenta una solubilidad en agua limitada, disuelto o dispersado en un primer disolvente;

B) preparar una segunda fase acuosa;

C) combinar dicha primera fase y dicha segunda fase bajo la influencia de medios de mezcla para formar una emulsión en la que dicha primera fase es discontinua y dicha segunda fase es continua;

D) separar dicha primera fase discontinua de dicha segunda fase continua; y

E) lavar dicha primera fase discontinua con: (1) agua a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C, ó (2) una solución acuosa que comprende agua y un segundo disolvente para el primer disolvente residual en dicha primera fase; con lo cual se reduce el nivel del primer disolvente residual a menos de aproximadamente el 2% en peso de dichas micropartículas.

En un aspecto preferido del procedimiento anteriormente descrito, se realiza adicionalmente una etapa de enfriamiento brusco entre las etapas C) y D).

La segunda fase acuosa puede ser una solución acuosa de un coloide hidrófilo o de un agente tensioactivo. La segunda fase acuosa puede ser agua.

En otra realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende: preparar una primera fase discontinua (denominada asimismo en la presente memoria descriptiva una “fase aceitosa” o una “fase orgánica”) que contiene de aproximadamente el 5 por ciento en peso a aproximadamente el 50 por ciento en peso de sólidos de los cuales de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento en peso es una solución de un ligante de encapsulación polimérico biodegradable, biocompatible y que incorpora de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento en peso, basado en el ligante polimérico, de un agente activo en una mezcla de disolventes, comprendiendo la mezcla un primer y un segundo co-disolventes mutuamente miscibles, presentando cada uno una solubilidad en agua de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25 por ciento en peso a una temperatura de 20°C; formar una emulsión que contiene 1 parte en peso de la primera fase en de 1 a 10 partes en peso de un medio de tratamiento de emulsión, con lo cual se forman microgotas de la composición de la primera fase discontinua en un medio de tratamiento de segunda fase continuo o “acuoso”; añadir las fases primera y segunda combinadas a un líquido de enfriamiento brusco acuoso de extracción a un nivel de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 litros de líquido de enfriamiento brusco acuoso por gramo de polímero y agente activo, conteniendo el líquido de enfriamiento brusco acuoso el co-disolvente más soluble en agua de la mezcla en un nivel de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 70% del nivel de saturación del co-disolvente más soluble en agua en el líquido de enfriamiento brusco a la temperatura que se esté utilizando; recuperar las micropartículas a partir del líquido de enfriamiento brusco; y lavar la primera fase discontinua con agua a una temperatura elevada (es decir, superior a la temperatura ambiente) o con una solución acuosa que comprende agua y un disolvente para el disolvente residual en la primera fase, con lo cual se reduce el nivel de disolvente residual en las micropartículas. El nivel de disolvente residual en las micropartículas se reduce con preferencia a aproximadamente el 2% en peso de las micropartículas.

En otra realización preferida, el procedimiento de la presente invención comprende:

A) preparar una primera fase que comprende: 1) un ligante de encapsulación polimérico biodegradable, biocompatible seleccionado entre poli(ácido glicólico), poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico) y copolímeros de los anteriores, y 2) un agente activo seleccionado entre risperidona, 9-hidroxi-risperidona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, disuelto o dispersado en una mezcla que comprende acetato de etilo y alcohol bencílico, estando dicha mezcla exenta de hidrocarburos halogenados;

B) preparar una segunda fase que comprende poli(alcohol vinílico) disuelto en agua;

C) combinar dicha primera fase y dicha segunda fase en un mezclador estático para formar una emulsión en la que dicha primera fase es discontinua y dicha segunda fase es continua;

D) sumergir dicha primera fase y dicha segunda fase en un líquido de enfriamiento brusco;

E) aislar dicha segunda fase discontinua en forma de micropartículas; y

5 F) lavar dicha primera fase discontinua con una solución acuosa que comprende agua y etanol, con lo cual se reduce el nivel de alcohol bencílico a menos de aproximadamente el 2% en peso de dichas micropartículas.

En otra realización preferida, el procedimiento de la invención comprende:

10

A) preparar una primera fase, comprendiendo dicha primera fase un agente activo (por ejemplo un agente biológicamente activo), un polímero biodegradable, biocompatible y un primer disolvente;

B) preparar una segunda fase en la que dicha primera fase es sustancialmente inmiscible;

15

C) hacer fluir dicha primera fase a través de un mezclador estático a un primer caudal;

D) hacer fluir dicha segunda fase a través de dicho mezclador estático a un segundo caudal de modo que dicha primera fase y dicha segunda fase fluyan simultáneamente a través de dicho mezclador estático con lo cual se forman micropartículas que contienen dicho agente activo;

20

E) aislar dichas micropartículas; y

F) lavar dichas micropartículas con agua a una temperatura elevada o con una solución acuosa que comprende agua y un segundo disolvente para el primer disolvente residual en dichas micropartículas, con lo cual se reduce el nivel del primer disolvente residual a menos de aproximadamente el 2% en peso de dichas micropartículas.

25

En realizaciones adicionales de la invención, la primera fase se puede preparar disolviendo un agente biológicamente activo en una solución del polímero disuelto en un disolvente libre de hidrocarburos halogenados y preparando una dispersión que comprende el agente activo en la solución del polímero o preparando una emulsión que comprende el agente activo en la solución del polímero.

30

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende micropartículas biodegradables y biocompatibles en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las micropartículas comprenden un ligante de encapsulación polimérico que tiene dispersado o disuelto en él un agente activo, y menos de aproximadamente 2% en peso de disolvente residual, en donde el disolvente residual es un resto derivado de un disolvente empleado en la preparación de las micropartículas.

35

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende micropartículas biodegradables y biocompatibles, con un tamaño que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 180 micrómetros, en un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las micropartículas comprenden un copolímero de poli(ácido glicólico) y poli(ácido d,l-láctico) en las que la relación molar de láctido a glicólido se encuentra en el intervalo de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 50:50 y que presentan dispersado o disuelto en las mismas de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 40% de un agente activo que comprende risperidona o 9-hidroxi-risperidona y de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1,5% en peso de alcohol bencílico.

45

Una ventaja del procedimiento de la presente invención consiste en que se puede utilizar para producir, entre otras cosas, un sistema biodegradable, biocompatible que se puede inyectar a un paciente. El procedimiento hace posible mezclar micropartículas que contienen diferentes fármacos, para producir micropartículas exentas de restos de hidrocarburos halogenados, y para programar la liberación para proporcionar regímenes más rápidos o más lentos de liberación de fármacos según se necesite (es decir, resulta posible conseguir un patrón de liberación multifásica). Además, utilizando el procedimiento se consigue una estabilidad en almacenamiento mejorada que resulta de una reducción del disolvente residual en el producto acabado.

50

Una ventaja de los productos preparados mediante el procedimiento de la presente invención consiste en que se pueden obtener duraciones de la acción que varían de 7 a más de 200 días, por ejemplo de 14 a 100 días, dependiendo del tipo de micropartículas seleccionado. En realizaciones preferidas, las micropartículas se pueden diseñar para proporcionar un tratamiento a pacientes con una duración de los periodos de acción de 14 a 60 días, de 20 a 60 días, de 30 a 60 días y de 60 a 100 días. Se considera que es particularmente ventajosa una duración del periodo de la acción de 90 días. La duración de la acción se puede controlar mediante la manipulación de una composición del polímero, de la relación de polímero:fármaco, del tamaño de las micropartículas y de la concentración del disolvente residual que permanece en las micropartículas después del tratamiento.

60

Otra ventaja importante de las micropartículas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención consiste en que se administra al paciente prácticamente toda la cantidad de agente activo debido a que el polímero que se utiliza en el procedimiento de la presente invención es biodegradable, lo cual permite que se libere al paciente toda la cantidad de agente activo atrapado.

65

Todavía otra ventaja importante de las micropartículas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención es que el o los disolventes residuales en las partículas acabadas se pueden reducir en aproximadamente un orden de magnitud, mediante lo cual la vida de almacenamiento útil del producto se puede aumentar de aproximadamente seis meses para un producto preparado sin la etapa de lavado (es decir de puesta en contacto) de la presente invención a aproximadamente dos o más años para las partículas preparadas con la etapa de lavado.

Una ventaja adicional del procedimiento de la presente invención consiste en que puede ser beneficioso para controlar las características de liberación del agente activo in vivo o para reducir la cantidad de un disolvente indeseable o posiblemente perjudicial.

Para asegurar la claridad de la descripción que se realiza a continuación, se proporcionan las siguientes definiciones. Por el término “micropartículas” o “microesferas” se entiende partículas sólidas que contienen un agente activo dispersado o disuelto en el interior de un polímero biodegradable, biocompatible que sirve como la matriz de las partículas. Por la expresión “solubilidad en agua limitada” se entiende que presenta una solubilidad en agua en el intervalo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25% en peso a una temperatura de 20°C. Por la expresión “hidrocarburos halogenados” se entiende disolventes orgánicos halogenados, por ejemplo alcanos C₁-C₄ halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de metilo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno, cloruro de etileno, 2,2,2-tricloro-etano y otros similares. Por el término “biodegradable” se entiende un material que se debería degradar por procesos corporales para formar productos fácilmente desechables por el cuerpo y que no se debería acumular perjudicialmente en el cuerpo. Los productos de la biodegradación deberían ser asimismo biocompatibles con el cuerpo. Por el término “biocompatible” se entiende que el material de que se trata no es tóxico para el cuerpo humano, es farmacéuticamente aceptable, no es carcinogénico, y no induce significativamente a una inflamación en los tejidos corporales. Por la expresión “% en peso” o “porcentaje en peso” se entiende partes en peso por el peso total de las micropartículas. Por ejemplo, 10% en peso de un agente significaría 10 partes en peso del agente y 90 partes en peso del polímero. A menos que se especifique otra cosa, los porcentajes a los que se hace referencia en la presente memoria descriptiva se expresan en peso a menos que sea claro por el contexto que no es éste el caso.

En el procedimiento para preparar micropartículas de la presente invención, se puede utilizar un disolvente exento de hidrocarburos halogenados para producir micropartículas biodegradables, biocompatibles que comprenden por lo menos un agente biológicamente activo. Un disolvente particularmente preferido es una mezcla de disolventes que comprende por lo menos dos disolventes. Un primer componente disolvente de la mezcla de disolventes es con preferencia un mal disolvente para el agente activo, pero un buen disolvente para el polímero biodegradable, biocompatible. Un segundo componente disolvente de la mezcla de disolventes es con preferencia un buen disolvente para el agente activo. El agente activo se disuelve o se dispersa en el disolvente. Se añade un material matriz polimérico al medio que contiene el agente en una cantidad con respecto al agente activo que proporciona un producto que presenta la carga deseada de agente activo. Opcionalmente, todos los ingredientes del producto en micropartículas se pueden mezclar entre sí en el medio de mezcla de disolventes.

El sistema disolvente preferido es una mezcla de por lo menos dos disolventes. Los disolventes en la mezcla de disolventes son preferiblemente:

(1) mutuamente miscibles entre sí,

(2) capaces, cuando están mezclados, de disolver o dispersar el agente activo,

(3) capaces, cuando están mezclados, de disolver un material matriz polimérico,

(4) químicamente inertes para el agente activo,

(5) biocompatibles,

(6) sustancialmente inmiscibles con cualquier líquido de enfriamiento brusco que se emplee, por ejemplo que presentan una solubilidad de aproximadamente el 0,1 al 25%, y

(7) disolventes que no son hidrocarburos halogenados.

Una mezcla de disolventes ideal para la encapsulación de un agente activo debería presentar una alta solubilidad para el agente de encapsulación polimérico de generalmente por lo menos aproximadamente el 5 por ciento en peso y, con preferencia, por lo menos aproximadamente el 20 por ciento en peso a una temperatura de 20°C. El límite superior de solubilidad no es crítico, pero si por encima de aproximadamente el 50 por ciento en peso de la solución está constituido por el polímero de encapsulación, la solución puede volverse demasiado viscosa para manipularla eficaz y convenientemente. Esto depende, naturalmente, de la naturaleza del polímero de encapsulación y de su peso molecular.

El sistema disolvente, aunque sustancialmente inmiscible con el medio de tratamiento de fase continua y con cualquier líquido de enfriamiento brusco, que usualmente son agua o de base acuosa, presenta con preferencia una solubilidad limitada en los mismos. Si el sistema disolvente fuese infinitamente soluble en el medio de tratamiento, las micropartículas serían incapaces de formarse durante la fase de emulsión; si la solubilidad del sistema disolvente

en un medio de enfriamiento brusco extractivo fuese demasiado baja, sin embargo, se necesitarían grandes cantidades del medio de enfriamiento brusco. Generalmente, son aceptables solubilidades del disolvente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 25% en el medio de tratamiento y en cualquier medio de enfriamiento brusco, para su utilización en la presente invención. Será ventajoso con frecuencia que el medio de enfriamiento brusco, si se emplea, contenga de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 20 por ciento en peso del punto de saturación del primer disolvente, es decir el disolvente de superior solubilidad en el medio de enfriamiento brusco, para controlar el régimen de pérdida del primer disolvente a partir de las micropartículas que pasa al medio de enfriamiento brusco.

Consideraciones adicionales para seleccionar un componente de la mezcla de disolventes de la presente invención incluyen el punto de ebullición (es decir la facilidad con la cual los disolventes se pueden evaporar, si se desea, para formar el producto acabado) y la densidad relativa (tendencia de la fase discontinua o aceitosa a flotar durante la emulsificación y el enfriamiento brusco). Finalmente, el sistema disolvente debería presentar una baja toxicidad.

Generalmente, la composición de la mezcla de disolventes de dos componentes contendría de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75 por ciento en peso del primer disolvente y, correspondientemente, de aproximadamente el 75 a aproximadamente el 25 por ciento en peso del segundo disolvente.

Experimentos utilizando alcohol bencílico solo como el disolvente dieron como resultado un control del tamaño de las micropartículas tal como se determinó mediante una inspección del contenido del depósito de enfriamiento brusco por microscopia óptica. Al efectuar el secado, sin embargo, se encontró generalmente que había resultado una mala calidad. Con frecuencia, la recuperación fue difícil debido a la pegajosidad. Asimismo, los restos de disolvente tendieron a elevarse. Mediante la utilización de un sistema disolvente de acetato de etilo y alcohol bencílico para la fase discontinua o aceitosa se mejoraron la calidad de las micropartículas y las características de liberación.

La mezcla de disolventes de la presente invención es con preferencia una mezcla de por lo menos dos de los siguientes componentes: un éster, un alcohol y una cetona. Los ésteres preferidos presentan la estructura R^1COOR^2 en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en restos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, es decir metilo, etilo, propilo, butilo e isómeros de los mismos. El éster más preferido para su utilización como uno de los componentes de la mezcla de disolventes empleada en la práctica de la presente invención es acetato de etilo.

Los alcoholes preferidos presentan la estructura R^3CH_2OH en la que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y arilo de 6 a 10 átomos de carbono. Se prefiere más que el R^3 sea arilo. El alcohol más preferido para su utilización como uno de los compuestos de la mezcla de disolventes empleada en la práctica de la presente invención es alcohol bencílico.

Las cetonas preferidas presentan la estructura R^4COR^5 en la que R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en restos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, es decir metilo, etilo, propilo, butilo e isómeros de los mismos y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en restos alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, es decir etilo, propilo, butilo e isómeros de los mismos. La cetona más preferida para su utilización como uno de los componentes de la mezcla de disolventes empleada en la práctica de la presente invención es metil-etil-cetona.

El material matriz polimérico de las micropartículas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención es biocompatible y biodegradable. El material matriz debería ser biodegradable en el sentido de que debería degradarse mediante procesos corporales para formar productos fácilmente desechables por el cuerpo y no debería acumularse en el cuerpo. Los productos de la biodegradación deberían ser asimismo biocompatibles con el cuerpo, como lo debería ser cualquier cantidad de disolvente residual que pueda permanecer en las micropartículas.

Los ejemplos preferidos de materiales matrices poliméricos incluyen poli(ácido glicólico), poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico), copolímeros de los anteriores, y otros similares. Se pueden utilizar diversos materiales de poli(láctido-co-glicólido) (PLGA) comercialmente disponibles en el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, un poli(ácido d,l-láctico-co-glicólico) está comercialmente disponible de la entidad Medisorb Technologies International L.P., por ejemplo un poli(ácido d,l-láctico-co-glicólico) 50:50 conocido como MEDISORB® 50:50 DL. Dicho producto presenta una composición porcentual en moles del 50% de láctido y el 50% de glicólido. Otros productos comercialmente disponibles adecuados son MEDISORB® 65:35 DL, 75:25 DL, 85:15 DL y poli(ácido d,l-láctico) (d,l-PLA). Están asimismo disponibles poli(láctido-co-glicólidos) de la entidad Boehringer Ingelheim, por ejemplo PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) y d, l-PLA (Resomer® RG 206), y de la entidad Birmingham Polymers. Dichos copolímeros están disponibles en un amplio intervalo de pesos moleculares y de relaciones de ácido láctico a ácido glicólico.

El polímero más preferido para su utilización en la práctica de la presente invención es el, copolímero poli(d,l-láctido-co-glicólido). Se prefiere que la relación molar de láctido a glicólido en dicho copolímero se encuentre en el intervalo de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 35:65, más especialmente de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 50:50, por ejemplo 85:15, 75:25, 65:35 ó 50:50.

Se comprenderá que el problema que se resuelve mediante el procedimiento de la presente invención es el de la vida de almacenamiento indeseablemente corta producida por la acción de un agente activo sobre el polímero matriz cuando el disolvente, o por lo menos uno de los disolventes de la mezcla de disolventes, utilizado para la preparación

de micropartículas permanece en una concentración suficiente en el producto acabado para acelerar la interacción degradante entre el agente activo y el polímero. Dicho problema puede observarse, por ejemplo, con un agente activo que presenta un resto básico, tal como la risperidona, y un polímero matriz que presenta un grupo o enlace susceptible de una hidrólisis catalizada por una base.

5

El peso molecular del material matriz polimérico es de alguna importancia. El peso molecular debería ser suficientemente elevado para permitir la formación de revestimientos poliméricos satisfactorios, es decir el polímero debería ser un buen formador de película. Usualmente, un peso molecular satisfactorio se encuentra en el intervalo de 5.000 a 500.000 daltons, con preferencia de 50.000 a 400.000, con mayor preferencia de 100.000 a 300.000, especialmente de 100.000 a 200.000 y en particular aproximadamente 150.000 daltons. Sin embargo, puesto que las propiedades de la película dependen también parcialmente del material matriz polimérico particular que se esté utilizando, es muy difícil especificar un intervalo de pesos moleculares apropiados para todos los polímeros. El peso molecular de un polímero es asimismo importante desde el punto de vista de su influencia sobre el régimen de biodegradación del polímero.

10

15

Para un mecanismo difusional de liberación del fármaco, el polímero debería permanecer intacto hasta que toda la cantidad de fármaco sea liberada a partir de las micropartículas y a continuación se degrade. El fármaco se puede liberar asimismo a partir de las micropartículas a medida que el excipiente polimérico se bioerosiona. Mediante una selección apropiada de materiales poliméricos, se puede preparar una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes presentan propiedades tanto de una liberación difusional como de una liberación por biodegradación. Esto resulta útil para proporcionar patrones de liberación multifásicos.

20

25

Los expertos en la materia comprenderán que la eliminación del disolvente residual mediante la etapa de lavado de la presente invención puede presentar un efecto sobre el régimen de liberación del fármaco, lo cual puede ser perjudicial o beneficioso, dependiendo de las circunstancias. Por ejemplo, cuando el disolvente residual está actuando como plastificante para el polímero matriz, se puede observar que la temperatura de transición vítrea se reduce, con lo cual se acelera posiblemente el régimen de liberación del agente activo. Si, en una situación dada, es deseable un régimen de liberación más rápido, este resultado sería beneficioso. Si, sin embargo, el régimen se hace suficientemente rápido para que afecte negativamente a la acción deseada del agente activo con respecto al paciente, sería incumbencia del formulador emplear medios para atenuar el régimen de liberación acelerado. Dichas modificaciones del procedimiento, cuando se requieren, se encuentran comprendidas dentro de la capacidad de las personas con una pericia normal en las materias pertinentes y se pueden realizar sin una experimentación indebida.

30

La formulación preparada mediante el procedimiento de la presente invención contiene un agente activo dispersado en el material matriz polimérico de las micropartículas. La cantidad de dicho agente incorporado en las micropartículas varía usualmente de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 90% en peso, con preferencia del 30 al 50% en peso, con mayor preferencia del 35 al 40% en peso. Por la expresión % en peso se entiende el peso del agente expresado como porcentaje del peso total de las micropartículas. Por ejemplo, 10% en peso de un agente significa 10 partes del agente y 90 partes del polímero, en peso.

35

40

Al llevar a cabo el procedimiento de la presente invención cuando éste incluye la formación de micropartículas, el polímero de encapsulación debería estar esencialmente disuelto al 100% en el disolvente o la mezcla de disolventes en el momento en que la solución se emulsiona. El agente activo se puede dispersar o disolver en el disolvente o en la mezcla de disolventes en el momento en que éste se añade al medio de tratamiento de fase continua. El contenido de material normalmente sólido (agente activo más polímero de encapsulación) en la mezcla de disolventes en el momento en que éste se emulsiona al principio debería ser por lo menos del 5 por ciento en peso y con preferencia por lo menos el 20 por ciento en peso. La minimización del disolvente en la fase discontinua o aceitosa proporciona micropartículas de mejor calidad y requiere menos cantidad de medio de extracción.

45

50

Las micropartículas se pueden mezclar por tamaños o por tipos con el fin de proporcionar la administración de agente activo al paciente de una manera multifásica y/o de una manera que proporcione diferentes agentes activos al paciente en tiempos diferentes, o una mezcla de agentes activos al mismo tiempo. Por ejemplo, antibióticos secundarios, vacunas o cualquier agente activo deseado, ya sea en forma de micropartículas o en forma no encapsulada convencional, se pueden mezclar con un agente activo primario y administrar al paciente.

55

La mezcla de ingredientes en el sistema disolvente de fase discontinua o aceitosa se emulsiona en un medio de tratamiento de fase continua; siendo el medio de fase continua de tal naturaleza, que se forma una dispersión de micropartículas que contienen los ingredientes indicados en el medio de fase continua.

60

65

Aunque no es absolutamente necesario, se prefiere saturar el medio de tratamiento de fase continua con por lo menos uno de los disolventes que forman el sistema disolvente de fase discontinua o aceitosa. Esto proporciona una emulsión estable, impidiendo el transporte de disolvente fuera de las micropartículas antes del enfriamiento brusco. De manera similar, se puede aplicar un vacío, tal como en la patente de los EE.UU. n° 4.389.330. Cuando el acetato de etilo y el alcohol bencílico constituyen los componentes del sistema disolvente, la fase acuosa o continua de la emulsión contiene con preferencia del 1 a 8 por ciento en peso de acetato de etilo y de 1 a 4 por ciento en peso de alcohol bencílico.

Normalmente, se añade un agente tensioactivo o un coloide hidrófilo al medio de tratamiento de fase continua para impedir que las microgotas de disolvente se aglomeren y para controlar el tamaño de las microgotas de disolvente en la

emulsión. Ejemplos de compuestos que se pueden utilizar como agentes tensioactivos o coloides hidrófilos incluyen, pero no están limitados a, poli(alcohol vinílico), carboximetil-celulosa, gelatina, poli(vinil-pirrolidona), Tween® 80, Tween® 20, y otros similares. La concentración de agente tensioactivo o de coloide hidrófilo en el medio de tratamiento deberá ser suficiente para estabilizar la emulsión y afectará al tamaño final de las micropartículas. Generalmente, la concentración del agente tensioactivo o del coloide hidrófilo en el medio de tratamiento sería de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% en peso basado en el medio de tratamiento, dependiendo del agente tensioactivo o del coloide hidrófilo, del sistema disolvente de fase discontinua o aceitosa y del medio de tratamiento utilizados. Una combinación preferida del medio de dispersión es del 0,1 al 10% en peso, con mayor preferencia del 0,5 al 2% en peso, de solución de poli(alcohol vinílico) en agua.

La emulsión se puede formar mediante una agitación mecánica de las fases mezcladas o añadiendo pequeñas gotas de la fase discontinua que contiene el agente activo y el material formador de pared al medio de trato de fase continua. La temperatura durante la formación de la emulsión no es especialmente crítica, pero puede influir sobre el tamaño y la calidad de las micropartículas y sobre la solubilidad del agente activo en la fase continua. Naturalmente, es deseable que haya la cantidad más pequeña posible del agente activo en la fase continua. Además, dependiendo de la mezcla de disolventes y del medio de tratamiento de fase continua empleados, la temperatura no debe ser demasiado baja, o el disolventes y el medio de tratamiento pueden estar en estado sólido o volverse demasiado viscosos para fines prácticos. Por otra parte, la temperatura no debe ser tan alta que el medio de tratamiento se evapore o que no se mantenga el medio de tratamiento líquido. Además, la temperatura de la emulsión no puede ser tan alta que quede afectada negativamente la estabilidad del agente activo particular que se esté incorporando en las micropartículas. De acuerdo con ello, el procedimiento de dispersión se puede llevar a cabo a cualquier temperatura que mantenga unas condiciones de operación estables, con preferencia de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, dependiendo del agente activo y del excipiente seleccionado.

Como se ha indicado anteriormente, con el fin de producir micropartículas que contengan un agente activo, se combinan una fase orgánica o aceitosa (discontinua) y una fase acuosa. Las fases orgánica y acuosa son considerable o sustancialmente inmiscibles, constituyendo la fase acuosa la fase continua de la emulsión. La fase orgánica incluye el agente activo así como el polímero formador de pared, es decir el material matriz polimérico. La fase orgánica se prepara disolviendo o dispersando el o los agentes activos en el sistema disolvente orgánico de la presente invención. La fase orgánica y la fase acuosa se combinan con preferencia bajo la influencia de medios de mezcla, con preferencia un mezclador estático. Con preferencia, las fases orgánica y acuosa combinadas se bombean a través de un mezclador estático para formar una emulsión que comprende micropartículas que contienen el agente activo encapsulado en el material matriz polimérico, y a continuación la mezcla se introduce en un gran volumen de líquido de enfriamiento brusco para obtener micropartículas que contienen el agente activo encapsulado en el material matriz polimérico. Con preferencia, las micropartículas se agitan a continuación en un depósito que contiene una solución de enfriamiento brusco con el fin de eliminar la mayor parte del disolvente orgánico de las micropartículas, dando como resultado la formación de micropartículas endurecidas. Se da a conocer un procedimiento especialmente preferido para mezclar con un mezclador estático por Ramstack y otros en el documento WO 95/13799.

Una ventaja de utilizar un mezclador estático es que se puede realizar un escalado preciso y fiable de los tamaños de lote de laboratorio a los tamaños de lote comerciales mientras que se consigue una distribución de tamaños estrecha y bien definida de micropartículas que contienen agentes biológica o farmacéuticamente activos. Una ventaja adicional de este método es que se puede utilizar el mismo equipo para formar micropartículas que contienen agentes activos con una distribución de tamaños bien definida para tamaños de lotes variables. Además de mejorar la tecnología del procedimiento, los mezcladores estáticos requieren poco mantenimiento y menos espacio que los mezcladores dinámicos, y presentan bajas demandas de energía y costes de inversión comparativamente bajos.

Después del movimiento de las micropartículas desde el mezclador estático y de su entrada al depósito de enfriamiento brusco, el medio de tratamiento de fase continua se diluye y gran parte del disolvente en las micropartículas se elimina por extracción. En esta etapa de enfriamiento brusco extractivo, las micropartículas se pueden suspender en el mismo medio de tratamiento de fase continua utilizado durante la emulsificación, con o sin coloide hidrófilo o agente tensioactivo, o en otro líquido. El medio de extracción elimina una porción importante del disolvente a partir de las micropartículas, pero no las disuelve. Durante la extracción, el medio de extracción que contiene disolvente disuelto, puede retirarse opcionalmente y ser sustituido con medio de extracción de nueva aportación.

Después de que se ha completado la etapa de enfriamiento brusco, las micropartículas se pueden aislar tal como se ha indicado anteriormente, y, si se desea, se pueden secar mediante su exposición al aire o mediante otras técnicas de secado convencionales, tales como secado a vacío, secado sobre un desecante, u otro medio similar. Este procedimiento es muy eficaz para encapsular un agente activo, ya que se pueden obtener cargas de los núcleos de hasta aproximadamente el 80% en peso, con preferencia hasta aproximadamente el 50% en peso.

Cuando se utiliza una mezcla de disolventes para formar las gotitas de fase orgánica o aceitosa en la emulsión, uno de los disolventes de la mezcla de disolventes sería extraído en la etapa de enfriamiento brusco más rápidamente que el otro disolvente, por ejemplo el primer disolvente, acetato de etileno, en el caso de la mezcla preferida de acetato de etilo/alcohol bencílico. Por lo tanto, quedan grandes cantidades de restos del segundo disolvente (en este caso, alcohol bencílico). Debido al alto punto de ebullición del alcohol bencílico, éste no se elimina fácilmente mediante exposición de las micropartículas al aire o a otro medio de evaporación convencional. Para mejorar la eficacia de este procedimiento, se puede añadir alguna cantidad del disolvente que se extrae más rápidamente al medio de extracción de

enfriamiento brusco antes de la adición de la emulsión. La concentración del disolvente que se extrae más rápidamente en el medio de extracción de enfriamiento brusco es generalmente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 70% del punto de saturación del disolvente en el medio a la temperatura que se ha de utilizar para la extracción. De este modo, cuando la emulsión se añade al líquido de enfriamiento brusco, se retarda la extracción del disolvente que se extrae más rápidamente y se elimina más cantidad del segundo disolvente que se extrae más lentamente.

La cantidad exacta de dicha "impurificación" con disolvente que se extrae más rápidamente, que se añade al líquido de enfriamiento brusco es importante para la calidad de las micropartículas finales. Demasiada cantidad de disolvente (es decir, cerca del punto de saturación) da como resultado micro- partículas porosas con agente activo visible sobre la superficie, lo cual ocasiona lo que puede ser un régimen de liberación indeseablemente elevado. Demasiada poca cantidad de disolvente en el medio de enfriamiento brusco da como resultado un nivel residual elevado del disolvente que se extrae más lentamente y una mala calidad de las micropartículas. La temperatura del medio de enfriamiento brusco es asimismo importante, ya que afecta a la solubilidad del disolvente y al régimen de extracción.

Tanto la temperatura como la cantidad de impurificación con disolvente se puede ajustar para contribuir beneficiosamente a las características deseadas del producto final, es decir, micropartículas muy porosas, de liberación rápida, o micropartículas de liberación lenta que presentan poca porosidad.

El líquido de enfriamiento brusco puede ser agua pura, una solución acuosa u otro líquido adecuado, cuyos volumen, cantidad y tipo depende de los disolventes utilizados en la fase de emulsión. El =Líquido de enfriamiento brusco es con preferencia agua. Generalmente, el volumen del líquido de enfriamiento brusco es del orden de 10 veces el volumen saturado (es decir, 10 veces el volumen de líquido de enfriamiento brusco necesario para absorber completamente el volumen del disolvente en la emulsión). Dependiendo del sistema disolvente, sin embargo, el volumen de líquido de enfriamiento brusco puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 veces el volumen saturado. Adicionalmente, es conveniente describir el requisito de volumen de líquido de enfriamiento brusco con respecto al tamaño del lote (producto en micropartículas). Dicha relación es una indicación de la eficacia de la etapa de extracción y, en algunos casos, determina el tamaño del lote para un conjunto de equipo dado. Cuanto más grande sea la relación, tanto mayor sería el volumen que se requiere por peso de producto. Por otra parte, con una relación más pequeña, se puede obtener más cantidad de producto a partir de la misma cantidad de volumen de líquido de enfriamiento brusco. Dicha relación puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 litros de volumen de líquido de enfriamiento brusco por gramo de micropartículas producidas. Se prefieren procedimientos con una relación inferior a aproximadamente 1 litro por gramo.

Cuando se utiliza la combinación de disolventes preferida de alcohol bencílico y acetato de etilo, el contenido de acetato de etilo del líquido de enfriamiento brusco resulta que afecta al nivel de disolvente residual en las micropartículas producidas. Con bajos contenidos de acetato de etilo en el líquido de enfriamiento brusco, los restos de alcohol bencílico en las micropartículas son altos, mientras que el acetato de etilo puede ser casi indetectable. Con altos contenidos de acetato de etilo en el líquido de enfriamiento brusco, puede quedar retenida mayor cantidad de acetato de etilo por las micropartículas que de alcohol bencílico. Con un volumen de líquido de enfriamiento brusco de aproximadamente 1 litro por gramo de agente activo y material de encapsulación polimérico que se esté enfriando rápidamente, una proporción de aproximadamente el 2 al 4 por ciento en peso de acetato de etilo en el líquido de enfriamiento brusco es óptima a una temperatura de 0 a 10°C.

Después de la etapa de enfriamiento brusco, las micropartículas se aíslan a partir de la solución acuosa de enfriamiento brusco por cualquier medio de separación conveniente (el fluido se puede separar por decantación de las micropartículas o la suspensión de micropartículas se puede filtrar, por ejemplo se puede utilizar una columna de tamices). Se pueden utilizar diversas otras combinaciones de técnicas de separación, si se desea. Se prefiere una filtración.

Las micropartículas filtradas se someten a continuación a una etapa de lavado de la presente invención con el fin de reducir todavía adicionalmente el nivel de disolvente o disolventes residuales en las mismas, con preferencia a un nivel en el intervalo de aproximadamente el 0,2 al 2,0%. En la práctica, se ha encontrado que, en el caso preferido de un sistema disolvente doble de acetato de etilo/alcohol bencílico, los niveles de alcohol bencílico residual se encuentran todavía en el intervalo del 4 al 8% sin la etapa de lavado de la presente invención. Dicho nivel de disolvente residual en las micropartículas resulta ser suficiente para acelerar el proceso de degradación, con lo cual se reduce la vida de almacenamiento. Puede tener lugar una degradación de las partículas, por ejemplo por hidrólisis indeseada de los enlaces hidrolizables de un polímero matriz por un agente activo básico. Por lo tanto, la o las etapas de lavado de la presente invención se emplean para reducir el contenido de alcohol bencílico residual o de otro disolvente en las micropartículas para retardar el proceso de degradación.

Como se ha indicado anteriormente, la solución de lavado comprende ya sea agua sola o, con preferencia, agua y un disolvente miscible con la misma que es asimismo un buen disolvente para el disolvente residual en las micropartículas. Cuando, como en el procedimiento preferido de la presente invención, el disolvente residual es alcohol bencílico, se prefieren alcoholes C₁-C₄ alifáticos para su utilización en la solución de lavado. Dichos alcoholes son metanol, etanol, propanol, butanol e isómeros de los anteriores. El alcohol más preferido es el etanol.

La concentración del alcohol en la solución de lavado puede variar dependiendo de circunstancias particulares. Generalmente, el alcohol comprenderá una proporción inferior al 50% en peso con un límite inferior de aproximadamente el 5%. Por lo tanto, un intervalo preferido para la concentración del alcohol sería normalmente de aproximadamente

ES 2 284 776 T3

el 5% a aproximadamente el 50% en peso. Con mayor preferencia, la concentración se encontrará en el intervalo de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%.

La temperatura de la solución de lavado es asimismo importante para la eficacia de la etapa de lavado. Generalmente, al aumentar la temperatura disminuirá el tiempo necesario para que el lavado reduzca el contenido residual remanente al nivel deseado.

Por otra parte, una temperatura demasiado alta puede ser perjudicial en el sentido de que ésta puede aproximarse a, o superar, la temperatura de reblandecimiento del polímero matriz de las micropartículas, con lo cual se ocasiona una aglutinación o una pegajosidad. A la inversa, una temperatura demasiado baja puede ocasionar que el material matriz se vuelva demasiado duro, y con ello se retarda el régimen al cual se pueden extraer los restos, con lo cual el procedimiento puede llegar a ser prohibitivamente costoso. Se ha encontrado que un intervalo de temperaturas de aproximadamente 5°C a aproximadamente 40°C es conveniente y eficaz. Con preferencia, la temperatura que se emplee abarcará la temperatura ambiente, es decir de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. Cuando se utiliza agua sola como disolvente de lavado, ésta se empleará a una temperatura elevada, es decir por encima de la temperatura ambiente, en un intervalo de 25°C a 40°C, con la mayor preferencia aproximadamente 37°C.

Normalmente, sería deseable emplear más de una etapa de lavado, típicamente dos o tres. Después de cada etapa, las micropartículas se separarán de la solución de lavado por medios de separación bien conocidos, por ejemplo por filtración, decantación, centrifugación, y otros similares. Se prefiere una filtración.

Después de cada etapa de separación, las micropartículas, si se desea, se pueden secar total o parcialmente empleando medios de secado convencionales a temperaturas sustancialmente similares a las de la solución de lavado anteriormente mencionada. Se ha encontrado que la utilización de aire comprimido seco a temperaturas que varían de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C es especialmente útil y conveniente y se prefiere.

El producto en micropartículas está constituido usualmente por partículas de una forma esférica, aunque algunas veces las micropartículas pueden presentar una forma irregular. Las micropartículas pueden variar en cuanto a tamaño, que varía de diámetros submicrométricos a milimétricos. Con preferencia, se preparan micropartículas con un tamaño de 1 a 500 micrómetros, con mayor preferencia de 25 a 180 micrómetros, con lo cual la administración de las micropartículas a un paciente se puede llevar a cabo con una aguja de calibre estándar.

Con preferencia, las micropartículas cargadas con fármaco se distribuyen a pacientes en una única administración, liberando el fármaco de una manera constante o por impulsos al paciente y eliminando la necesidad de inyecciones repetitivas.

Las micropartículas que llevan agente activo se obtienen y se almacenan como material seco. Antes de su administración a un paciente, las micropartículas secas se pueden suspender en un excipiente líquido farmacéutico aceptable, tal como una solución al 2,5% en peso de carboximetil-celulosa, después de lo cual la suspensión se inyecta en el cuerpo.

Las micropartículas se pueden mezclar por tamaños o por tipos con el fin de proporcionar la administración de agente activo al paciente de una manera multifásica y/o de una manera que proporcione diferentes agentes activos al paciente en tiempos diferentes, o una mezcla de agentes activos al mismo tiempo. Por ejemplo, antibióticos secundarios, vacunas o cualquier agente activo deseado, ya sea en forma de micropartículas o en forma no encapsulada convencional, se pueden mezclar con un agente activo primario y administrar al paciente.

Para los materiales que no presentan grupos perjudiciales para la integridad del polímero matriz, la o las etapas de lavado adicionales de la presente invención pueden ser beneficiosas de diversas maneras, tales como para controlar las características de liberación del agente activo in vivo o para reducir la cantidad de un disolvente indeseable y posiblemente dañino.

La invención se ilustrará a continuación adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos y con referencia a los dibujos que se adjuntan, en los cuales:

la figura 1 es una representación gráfica que muestra la reducción de los niveles de alcohol bencílico en un producto acabado en función de la concentración de etanol (5%; 15%; 20%; 25%) en un lavado de etanol:agua;

la figura 2 es una representación gráfica que muestra el influjo de la concentración de micropartículas sobre el nivel de alcohol bencílico residual (BA) en el producto acabado;

la figura 3 es una representación gráfica que muestra el influjo de la temperatura de la etapa de lavado sobre el nivel de alcohol bencílico residual (BA) en el producto acabado; y

la figura 4 es una representación gráfica que muestra el efecto del nivel de disolvente residual (alcohol bencílico) sobre la atenuación del peso molecular de la matriz polimérica.

Ejemplo 1

En un lote típico de 125 gramos, se disuelven 75 g de copolímero láctido:glicólico 75:25 Medisorb® y 50 g de risperidona en 275 g de alcohol bencílico y 900,25 g de acetato de etilo como la fase orgánica. La fase acuosa comprende 90,0 g de poli(alcohol vinílico), 8,910 g de agua, 646,4 g de acetato de etilo y 298,3 g de alcohol bencílico. Las fases orgánicas y acuosas se bombean a través de un mezclador estático para formar una emulsión. La emulsión resultante se hace pasar a un líquido de enfriamiento brusco que comprende 17 kg de agua, 4,487,8 g de acetato de etilo, 371,0 g de carbonato de sodio y 294,0 g de bicarbonato de sodio. Después de 20 horas a aproximadamente 10°C, las microesferas resultantes se filtran a continuación y se lavan con un primer líquido de lavado de 11,25 kg de etanol y 33,75 kg de agua durante 2 horas a una temperatura de 10°C. Las microesferas se filtran a continuación y se lavan con una solución de 11,25 kg de etanol y 33,75 kg de agua durante 6 horas a una temperatura de 25°C. Se aplica a continuación un tercer lavado con 756 g de ácido cítrico, 482 g de fosfato de sodio y 45,0 kg de agua a una temperatura de 25°C durante una hora al producto filtrado. El producto se enjuaga seguidamente con agua, se filtra y se seca. Tres lotes producidos de acuerdo con este procedimiento proporcionan contenidos de risperidona del 37,4%, 37,0% y 36,6% en peso. Los niveles de alcohol bencílico fueron del 1,36%, 1,26% y 1,38% en peso. Los niveles de acetato de etilo fueron del 0,09%, 0,08% y 0,09% en peso.

Ejemplo 2

20 *Efecto del procedimiento de lavado sobre las características de las micropartículas*

Una muestra de microesferas cargadas con risperidona se sometió a una serie de experimentos de lavado para determinar el influjo sobre las características del producto acabado y para identificar las condiciones favorables del lavado. La muestra comprendía risperidona encapsulada en un copolímero de láctido:glicólico 75:25 Medisorb®. El contenido de fármaco fue del 36,8% en peso, y el nivel de alcohol bencílico fue de aproximadamente el 5,2% en peso antes de los experimentos de lavado. Las microesferas se transfirieron al medio de lavado, se extrajeron muestras en periodos de tiempo seleccionados y se secaron a vacío.

La figura 1 muestra la reducción de los niveles de alcohol bencílico en el producto acabado en función de la concentración de etanol (5%; 15%; 20%; y 25%) en el líquido de lavado de etanol:agua. Niveles de etanol superiores proporcionaron menor cantidad de alcohol bencílico residual en el producto acabado.

La figura 2 muestra que en el intervalo de 0,1 a 1,0 litros de solución por gramo de microesferas, la concentración de microesferas en la etapa de lavado no influye sobre el nivel de alcohol bencílico residual (BA) en el producto acabado.

La figura 3 muestra el influjo de la temperatura de la etapa de lavado sobre el nivel de alcohol bencílico residual en el producto acabado.

La Tabla 1 muestra un aumento de la temperatura de transición vítrea (Tg) de las microesferas acabadas a medida que aumenta el tiempo de lavado, y a medida que la concentración de etanol aumenta y la correspondiente concentración de alcohol bencílico disminuye.

TABLA 1 Efecto del tiempo de lavado y de la concentración de etanol sobre la temperatura de transición vítrea, Tg				
Tiempo de lavado (Horas)	5% de etanol	15% de etanol	20% de etanol	25% de etanol
0,75	24,2°C	26,5°C	30,1°C	30,8°C
3	26,5°C	26,5°C	32,5°C	35,1°C
24	30,9°C	28,7°C	37,3°C	40,1°C

Se emplearon microesferas cargadas con risperidona con diversos niveles de alcohol bencílico para estudios de estabilidad a temperatura ambiente. La figura 4 muestra que el proceso de degradación medido por el régimen de hidrólisis del polímero biodegradable, biocompatible, es influenciado fuertemente por el nivel de disolvente residual en el producto acabado. La constante de atenuación del peso molecular se representó gráficamente en función del nivel de alcohol bencílico residual para diez muestras diferentes de microesferas.

REIVINDICACIONES

1. Micropartículas de una matriz polimérica biodegradable biocompatible que contiene un agente activo y un disolvente orgánico exento de hidrocarburos halogenados, estando presente dicho disolvente orgánico en dichas micropartículas al 2% o menos del peso total de dichas micropartículas, en las que el agente activo se selecciona del grupo de risperidona, 9-hidroxi-risperidona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

2. Micropartículas de acuerdo con la reivindicación 1, en las que el agente activo es risperidona.

3. Micropartículas de acuerdo con la reivindicación 1, en las que el agente activo es 9-hidroxi-risperidona.

4. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, preparadas mediante un procedimiento que comprende:

o bien:

(a) poner en contacto dichas micropartículas con un sistema disolvente acuoso y mantener dicho sistema disolvente acuoso a una temperatura en el intervalo de 25°C a 40°C durante por lo menos parte del tiempo que está en contacto con dichas micropartículas;

o bien:

(b) poner en contacto dichas micropartículas con un sistema disolvente acuoso que comprende agua y un disolvente miscible con agua para dicho disolvente orgánico.

5. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que las micropartículas tienen un diámetro que varía entre 25 y 180 micrómetros.

6. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que dicha matriz polimérica es un copolímero de poli(ácido glicólico) y poli(ácido d,l-láctico).

7. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que dicho disolvente orgánico residual comprende alcohol bencílico presente en el intervalo de 0,5 a 1,5% en peso.

8. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en las que dicho disolvente orgánico es una mezcla de al menos dos disolventes.

9. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que dicho disolvente orgánico es una mezcla de acetato de etilo y alcohol bencílico.

10. Micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tienen un diámetro que varía de tamaño de 25 a 180 micrómetros, que comprenden: un copolímero de poli(ácido glicólico) y poli(ácido d,l-láctico) en las que la relación molar de láctido a glicólido está en el intervalo de 85:15 a 50:50 y que tienen dispersado o disuelto en ellas de 35 a 40% en peso de un agente activo seleccionado de risperidona, 9-hidroxi-risperidona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y de 0,5 a 1,5% en peso de alcohol bencílico.

11. Una composición farmacéutica que comprende micropartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de micropartículas según las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para uso en un método de diagnóstico o terapia.

13. El uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento para uso en un método de diagnóstico o terapia.







