

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.04.19**

(30) Prioridade(s): **2000.05.25 US 577875**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.01.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.03.16**
113/2016

(73) Titular(es):

**ALKERMES CONTROLLED THERAPEUTICS,
INC.**

852 WINTER STREET WALTHAM MA 02451 US
ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED IE

(72) Inventor(es):

JOYCE M. HOTZ US
J. MICHAEL RAMSTACK US
M. GARY RILEY US
STEPHAN E. ZALE US
OLUFUNMI L. JOHNSON US

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SUSPENSÕES INJETÁVEIS POSSUINDO PROPRIEDADES DE INJETABILIDADE MELHORADAS**

(57) Resumo:

COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS POSSUINDO INJETABILIDADE MELHORADA. AS COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS INCLUEM MICROPARTÍCULAS NUM VEÍCULO DE INJEÇÃO AQUOSO POSSUINDO UMA VISCOSIDADE DE PELO MENOS 20 CP A 20°C. O AUMENTO DA VISCOSIDADE DO VEÍCULO DE INJEÇÃO QUE CONSTITUI A FASE FLUIDA DA SUSPENSÃO REDUZ SIGNIFICATIVAMENTE FALHAS DE INJETABILIDADE IN VIVO. AS COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS PODEM SER FEITAS MISTURANDO MICROPARTÍCULAS SECAS COM UM VEÍCULO DE INJEÇÃO AQUOSO PARA FORMAR UMA SUSPENSÃO, E DEPOIS MISTURANDO A SUSPENSÃO COM UM AGENTE MELHORADOR DA VISCOSIDADE PARA AUMENTAR A VISCOSIDADE DA FASE FLUIDA DA SUSPENSÃO ATÉ AO NÍVEL DESEJADO PARA INJETABILIDADE MELHORADA.

RESUMO**“SUSPENSÕES INJETÁVEIS POSSUINDO PROPRIEDADES DE
INJETABILIDADE MELHORADAS”**

Composições injetáveis possuindo injetabilidade melhorada. As composições injetáveis incluem micropartículas num veículo de injeção aquoso possuindo uma viscosidade de pelo menos 20 cp a 20°C. O aumento da viscosidade do veículo de injeção que constitui a fase fluida da suspensão reduz significativamente falhas de injetabilidade *in vivo*. As composições injetáveis podem ser feitas misturando micropartículas secas com um veículo de injeção aquoso para formar uma suspensão, e depois misturando a suspensão com um agente melhorador da viscosidade para aumentar a viscosidade da fase fluida da suspensão até ao nível desejado para injetabilidade melhorada.

"DESCRIÇÃO"**"SUSPENSÕES INJETÁVEIS POSSUINDO PROPRIEDADES DE
INJETABILIDADE MELHORADAS"*****Antecedentes da técnica da invenção******Área da invenção***

A presente invenção refere-se a composições injetáveis. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a suspensões injetáveis possuindo injetabilidade melhorada, e a métodos para a preparação de tais suspensões injetáveis.

Arte Relacionada

As suspensões injetáveis são sistemas heterogêneos que tipicamente consistem de uma fase sólida dispersa numa fase líquida, a fase líquida sendo aquosa ou não-aquosa. Para serem eficazes e farmacologicamente aceitáveis, suspensões injetáveis devem preferencialmente ser: estéreis; estáveis; ressuspensíveis; usadas em seringas; injetáveis; isotônicas; e não-irritantes. As características acima resultam em requisitos de fabrico, armazenamento e uso que fazem das suspensões injetáveis uma das formas farmacêuticas mais difíceis de desenvolver.

Suspensões injetáveis são composições parenterais na medida em que são introduzidas num organismo ou hospedeiro por meios diferentes através do trato gastrointestinal. Particularmente, suspensões injetáveis são introduzidas num hospedeiro por injeção subcutânea (SC) ou intramuscular

(IM). Suspensões injetáveis podem ser formuladas como uma injeção pronta-a-usar ou requerem uma etapa de reconstituição antes de usar. As suspensões injetáveis normalmente contêm entre 0,5% e 5,0% sólidos, com uma granulometria de menos de 5 μm para administração IM ou SC. Suspensões parentais são frequentemente administradas através de agulhas de cerca de 1,27 cm a 5,08 cm (meia a duas polegadas) de comprimento, calibre 19-22, com um diâmetro interno na faixa de 700 a 400 microns, respectivamente.

Para desenvolver uma suspensão injetável farmacologicamente aceitável e eficaz, um número de características deve ser avaliado. Estas características incluem capacidade para serem usadas em seringas, injetabilidade, entupimento, ressuspensibilidade, e viscosidade. Como será facilmente perceptível a um perito na arte, outras características e fatores devem ser considerados no desenvolvimento de uma suspensão injetável (ver, por exemplo, Floyd, A.G. and Jain, S., *Injectable Emulsions and Suspensions*, Capítulo 7 em *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Vol. 2*, Editado por Lieberman, H.A., Rieger, M.M., e Banker, G.S., Marcel Dekker, New York (1996), referido doravante como "the Floyd et al. Chapter").

Capacidade para serem usadas em seringas descreve a habilidade de uma suspensão injetável de passar facilmente através de uma agulha hipodérmica na transferência a partir de um frasco antes da injeção. Inclui características tais como a facilidade de retirada, tendências de entupimento e de formação de espuma, e a precisão das medições de dose. Conforme descrito no capítulo Floyd et al, aumento da viscosidade, densidade, tamanho de partícula, e

concentração de sólidos em suspensão dificulta a capacidade das suspensões para serem usadas em seringas.

Injetabilidade refere-se ao desempenho da suspensão durante a injeção. Injetabilidade inclui fatores tais como a pressão ou a força necessária para a injeção, uniformidade de fluxo, qualidades de aspiração, e a ausência de entupimento.

Entupimento refere-se ao bloqueio de agulhas de seringa durante a administração de uma suspensão. Pode ocorrer devido a uma única partícula grande, ou um agregado que bloqueia o lúmen da agulha devido a um efeito ponte das partículas. Entupimento no ou perto do fim da agulha pode ser causado por restrições no fluxo da suspensão. Isto pode envolver uma série de fatores, tais como o veículo de injeção, humidificação de partículas, tamanho de partícula e distribuição, forma das partículas, viscosidade, e características de fluxo da suspensão.

Ressuspensibilidade descreve a capacidade da suspensão de dispersar uniformemente com mínima agitação depois de ter permanecido imobilizada por algum tempo. Ressuspensibilidade pode ser um problema para as suspensões que passam por "caking" devido a permanecerem imobilizadas devido à sedimentação das partículas desfloculadas. "Caking" refere-se a um processo pelo qual as partículas passam por crescimento e fusão para formar uma massa não-dispersível de material.

Viscosidade descreve a resistência que um sistema líquido oferece ao fluxo quando é submetido a uma tensão de cisalhamento aplicada. Um sistema mais viscoso requer maior

tensão ou força para fazê-lo fluir à mesma taxa de um sistema menos viscoso. Um sistema líquido irá exibir fluxo Newtoniano ou não-Newtoniano baseado num aumento linear ou não-linear, respetivamente, na taxa de cisalhamento com a tensão de cisalhamento. Veículos estruturados utilizados em suspensões exibem fluxo não-Newtoniano e são tipicamente plástico, pseudoplástico, ou redutoras de cisalhamento com alguma tixotropia (exibindo uma diminuição na viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento).

Na conceção de veículos de injeção, melhoradores de viscosidade são adicionados para retardar a sedimentação das partículas no frasco e seringa. No entanto, a viscosidade é normalmente mantida baixa, para facilitar a mistura, ressuspensão das partículas com o veículo, e para tornar a suspensão mais fácil de injetar (i.e., pouca força no êmbolo da seringa). Por exemplo, Lupron Depot de TAP Pharmaceuticals (tamanho de partícula médio de aproximadamente 8 μm) utiliza um veículo de injeção com uma viscosidade de aproximadamente 5,4 mPa.s (5,4 cp). A fase fluida de uma suspensão de Decapeptyl de DebioPharm (tamanho de partícula médio de aproximadamente 40 μm), quando preparada como instruído, possui uma viscosidade de aproximadamente 19,7 mPa.s (19,7 cp). Suspensões parenterais convencionais são diluídas, com limitações de viscosidade devido a restrições de capacidade de serem usadas em seringas e injetabilidade. Ver, por exemplo, the Floyd, et al. capítulo mencionado acima.

Na arte prévia, W095/13799 divulga micropartículas biodegradáveis compreendendo um ligante polimérico biodegradável (por exemplo, poli(lactida-co-glicólido)) e um agente biologicamente ativo, risperidona. Também divulga

suspensões dessas micropartículas em veículo aquoso de injeção compreendendo carboxametilcelulose, manitol e polissorbato 80.

Composições injetáveis contendo preparações de micropartículas são particularmente suscetíveis a problemas de injetabilidade. Suspensões de micropartículas podem conter 10-15% sólidos, em comparação com 0,5-5% sólidos noutros tipos de suspensões injetáveis. Micropartículas, particularmente micropartículas de libertação controlada contendo um agente ativo ou outro tipo de substância a ser libertada, variam em tamanho até cerca de 250 μm , em comparação com um tamanho de partícula inferior a 5 μm recomendado para administração IM ou SC. A maior concentração de sólidos, assim como o maior tamanho de partícula sólida, dificulta ainda mais injetar com êxito as suspensões de micropartículas. Isto é particularmente verdadeiro uma vez que também se deseja injetar as suspensões de micropartículas com uma agulha tão pequena quanto possível para minimizar o desconforto do paciente.

Portanto, há uma necessidade na arte de uma composição injetável com injetabilidade melhorada. Há uma necessidade específica na arte para uma composição injetável que resolve os problemas de injetabilidade associados com suspensões de micropartículas. A presente invenção, a descrição da qual é totalmente apresentada abaixo, resolve a necessidade na arte de tais composições injetáveis.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a composições injetáveis possuindo injetabilidade melhorada. A invenção fornece uma

composição adequada para injeção através de uma agulha num hospedeiro, compreendendo:

micropartículas tendo um diâmetro de massa mediano na faixa de pelo menos 10 μm a 250 μm e compreendendo um ligante polimérico e um agente ativo, em que o agente ativo é selecionado do grupo consistindo de risperidona, 9-hidroxisperidona e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e o ligante polimérico é selecionado do grupo constituído por poli(ácido glicólico), ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, copolímeros dos acima, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxanona, poli(orto carbonatos), poli(acetais), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianidridos, polifosfazinas, albumina e caseína; e um veículo aquoso de injeção compreendendo um agente melhorador de viscosidade, um agente molhante e um agente de ajuste de tonicidade, em que as micropartículas são suspensas no veículo de injeção a uma concentração superior a 30 mg/mL para formar uma suspensão, o veículo aquoso de injeção possui viscosidade superior a 20 mPa·s (20 cp) e inferior a 60 mPa·s (60 cp) a 20°C determinada por um viscosímetro Brookfield modelo LVT equipado com um adaptador UL.

As características preferenciais da invenção são apresentadas nas reivindicações dependentes neste documento.

Em certas formas de realização, a fase fluida da suspensão tem uma viscosidade a 20°C maior do que 50 mPa·s (50 cp) e menor do que 60 mPa·s (60 cp). A viscosidade da fase fluida

da suspensão pode ser 40 mPa·s (40 cp) a 20°C. A composição pode ser administrada a um hospedeiro por injeção.

No presente documento é divulgado um método de fazer uma composição adequada para injeção através de uma agulha num hospedeiro compreendendo:

(a) fornecer micropartículas compreendendo um ligante polimérico, as micropartículas referidas possuindo um diâmetro mediano de massa de pelo menos cerca de 10 µm;

(b) fornecer um veículo aquoso de injeção possuindo uma viscosidade de pelo menos 20 mPa.s (20 cp) a 20°C, em que o veículo de injeção referido não é o veículo aquoso consistindo de carboximetilcelulose de sódio 3% em volume, polissorbato 20 1% em volume, cloreto de sódio 0,9% em volume, e uma restante percentagem em volume de água; e

(c) suspender as micropartículas no veículo de injeção aquoso a uma concentração superior a cerca de 30 mg/mL para formar uma suspensão.

Noutro método para a preparação de uma composição adequada para injeção através de uma agulha num hospedeiro, partículas secas são misturadas com um veículo de injeção aquoso para formar uma primeira suspensão. A primeira suspensão é misturada com um agente melhorador de viscosidade para formar uma segunda suspensão. O agente melhorador de viscosidade aumenta a viscosidade da fase fluida da segunda suspensão. A primeira suspensão pode ser retirada para uma primeira seringa, antes da mistura com o agente melhorador de viscosidade. A primeira suspensão pode

ser misturada com o agente melhorador de viscosidade acoplando a primeira seringa contendo a primeira suspensão a uma segunda seringa contendo o agente melhorador de viscosidade. A primeira suspensão e o agente melhorador de viscosidade são depois repetidamente passados entre a primeira e segunda seringa.

Um método para administrar uma composição a um hospedeiro pode compreender:

(a) misturar micropartículas secas com um veículo de injeção aquoso para formar uma primeira suspensão;

(b) misturar a primeira suspensão com um agente melhorador de viscosidade para formar uma segunda suspensão, em que o agente melhorador de viscosidade aumenta a viscosidade da fase fluida da segunda suspensão; e

(c) injetar a segunda suspensão no hospedeiro.

Outro método para administrar uma composição a um hospedeiro pode compreender:

(a) misturar micropartículas secas com um veículo de injeção aquoso para formar uma suspensão, em que o veículo de injeção aquoso tem uma viscosidade a 20°C inferior a cerca de 60 mPa.s (60 cp);

(b) alterar a viscosidade da fase fluida da suspensão;

(c) retirar a suspensão para uma seringa; e

(d) injetar a suspensão da seringa no hospedeiro.

A etapa (b) pode ser realizada alterando a temperatura da fase fluida da suspensão. A etapa (c) pode ser realizada antes da etapa (b). A etapa (b) pode ser realizada adicionando um agente melhorador de viscosidade à suspensão na seringa para assim aumentar a viscosidade da fase fluida da suspensão.

Um método para preparar uma composição adequada para injeção através de uma agulha num hospedeiro proporcionado pode compreender:

(a) misturar micropartículas secas com um veículo de injeção aquoso que compreende um agente melhorador de viscosidade para formar uma suspensão;

(b) retirar água da suspensão; e

(c) reconstituir a suspensão com uma quantidade de água estéril para injeção para formar uma suspensão injetável, em que a quantidade de água estéril para injeção é suficiente para atingir uma viscosidade de uma fase fluida da suspensão injetável que fornece injetabilidade da composição através de uma agulha que varia em diâmetro de calibre 18 a 22.

Características e vantagens

Uma característica da presente invenção é que as composições injetáveis podem ser usadas para injetar variados tipos de micropartículas, e risperidona, 9-

hidroxirisperidona ou um seu sal farmacologicamente aceitável num hospedeiro.

Uma característica adicional da presente invenção é que permite micropartículas serem humedecidas para obter uma suspensão homogênea, enquanto melhora a injetabilidade num hospedeiro e reduz falhas de injetabilidade *in vivo*.

A presente invenção vantajosamente fornece taxas de injetabilidade clinicamente aceitáveis para suspensões de alta concentração, e para suspensões possuindo tamanho de partícula grande.

A presente invenção vantajosamente também fornece um método eficiente de melhorar a injetabilidade *in vivo* sem introdução de contaminação microbiana ou comprometer as condições assépticas.

Descrição detalhada das formas de realização preferenciais

Visão global

A presente invenção refere-se a composições injetáveis possuindo injetabilidade melhorada, e a métodos para a preparação de tais composições injetáveis. As composições injetáveis da presente invenção superam problemas de injetabilidade, particularmente as falhas de injetabilidade que ocorrem após a injeção em músculo ou tecido subcutâneo. Tais falhas de injetabilidade serão referidas neste documento como "falhas de injetabilidade *in vivo*". Falhas de injetabilidade *in vivo* muitas vezes manifestam-se sob a forma de um tampão na ponta da agulha, e ocorrem imediatamente ou logo após a injeção ter sido iniciada.

Falhas de injetabilidade *in vivo* são tipicamente não previstas por laboratório ou outros testes *in vitro*.

Os inventores inesperadamente descobriram que injetabilidade é melhorada, e falhas de injetabilidade *in vivo* significativamente e inesperadamente reduzidas, através do aumento da viscosidade da fase fluida de uma suspensão injetável. Isto está em contraste com ensinamentos convencionais de que um aumento na viscosidade dificulta injetabilidade e capacidade de ser usada numa seringa.

Veículos viscosos, no entanto, não são ideais para preparar suspensões homogêneas de micropartículas devido à incapacidade relativa dos veículos viscosos para penetrar e molhar uma massa de partículas secas. Suspensões preparadas com veículos viscosos são propensas a aglutinar-se irreversivelmente. Consequentemente, tais suspensões não são injetáveis através de agulhas de tamanho clinicamente aceitável. Uma outra desvantagem de suspensões viscosas é a falta de facilidade de transferir tais suspensões do frasco ou recipiente usado para preparar a suspensão para a seringa utilizada para injeção.

A presente invenção também resolve os problemas adicionais que surgem da utilização de um veículo viscoso de injeção. Em conformidade com a presente invenção, micropartículas são suspensas num veículo de injeção com características molhantes apropriadas. A viscosidade da fase fluida da suspensão injetável é aumentada antes de injetar a suspensão para melhorar a injetabilidade e reduzir falhas de injetabilidade *in vivo*.

Para assegurar a clareza da descrição que se segue, as seguintes definições são fornecidas. Por "micropartículas" ou "microesferas" entende-se partículas que contêm um agente ativo ou outra substância disperso ou dissolvido num polímero que serve como uma matriz ou ligante da partícula. O polímero é preferencialmente biodegradável e biocompatível. Por "biodegradável" entende-se um material que se deve degradar por processos corporais em produtos descartáveis prontamente pelo corpo e não devem acumular-se no corpo. Os produtos da biodegradação devem também ser biocompatíveis com o corpo. Por "biocompatível" entende-se não tóxico para o corpo, é farmacologicamente aceitável, não é cancerígeno, e não induz significativamente inflamação nos tecidos do corpo. Como usado neste documento, "corpo" preferencialmente refere-se ao corpo humano, mas deve ser entendido que corpo também pode referir-se a um corpo de animal não-humano. Por "% peso" ou "% em peso" entende-se partes por peso por cem partes de peso total de micropartículas. Por exemplo, 10% em peso de agente ativo significaria 10 partes de agente ativo em peso e 90 partes de polímero em peso. Salvo indicação em contrário, percentagens (%) aqui indicadas são em volume. Por "micropartículas de libertação controlada" ou "micropartículas de libertação sustentada" entende-se uma micropartícula a partir da qual um agente ativo ou outro tipo de substância é libertado como uma função do tempo. Por "diâmetro de massa mediano" entende-se o diâmetro no qual metade da distribuição (percentagem de volume) tem um diâmetro maior e metade tem um diâmetro menor.

Métodos e Exemplos

Os exemplos a seguir são fornecidos para explicar a invenção e descrevem os materiais e métodos utilizados na realização da invenção. Os exemplos não se destinam a limitar a invenção de qualquer maneira.

Exemplo 1 - Estudo de Teste de Peneira In Vitro

Para avaliar as falhas de injetabilidade *in vivo*, um estudo de teste de peneira *in vitro* foi conduzido para avaliar e prever injetabilidade *in vivo*, e para determinar os fatores chave que afetam a injetabilidade. Os seguintes fatores foram investigados durante o estudo de teste de peneira *in vitro*: formulação de veículo de injeção; morfologia de micropartículas; diâmetro da agulha; suspensão - concentração; e tamanho de partícula conforme exibido por tamanho de seleção de peneira usado para selecionar as micropartículas durante o processo de fabrico.

Três lotes de micropartículas de risperidona foram fabricados numa escala de 125 gm usando um processo substancialmente o mesmo como o divulgado na Patente dos EUA No. 5,792,477 (ver, por exemplo, Exemplo 1 na Patente dos EUA No. 5,792,477). Três lotes de micropartículas de risperidona foram fabricados numa escala de 1 Kg, usando o processo descrito abaixo no Exemplo 5. Todos os lotes tinham tamanhos de partícula semelhantes (variando de um diâmetro de massa mediano de 91 μm a 121 μm) com base na análise de Hyac-Royco de material bruto representativo peneirado através de uma peneira de seleção de 180 μm . Uma quantidade de 160 mg ou 320 mg das micropartículas (equivalente a uma dose de 50 ou 100 mg do agente ativo risperidona) foi transferida, usando um enchedor de pó manual Perry com um tambor de ID de 7,9 mm (5/16

polegadas), para um frasco de vidro 5cc, e tapado com um septo revestido com Teflon.

Dois veículos de injeção foram utilizados no estudo de teste de peneira *in vitro*. O primeiro veículo de injeção ("Fórmula 1") foi um veículo aquoso consistindo de carboximetilcelulose (CMC) 1,5% em volume, sorbitol 30% em volume, e Tween 20 (polissorbato 20) 0,2% em volume. A viscosidade do primeiro veículo de injeção tinha aproximadamente 27 mPa.s (27 cp) a 20°C. O segundo veículo de injeção ("Fórmula 2") foi um veículo aquoso consistindo de CMC 0,75% em volume, sorbitol 15% em volume, e Tween 20 (polissorbato 20) 0,2% em volume. A viscosidade do segundo veículo de injeção foi aproximadamente 7 mPa.s (7 cp) a 20°C.

A suspensão de micropartículas foi preparada como segue. O veículo de injeção foi aspirado para uma seringa de 5cc através de uma agulha. O veículo foi então injetado no frasco de vidro contendo as micropartículas, e a agulha foi removida. O frasco de vidro então foi rolado entre as palmas até as micropartículas estarem completamente suspensas, aproximadamente um minuto. A agulha foi reinserida no frasco para que o bisel da agulha fosse ligeiramente inserido através do septo com a abertura virada para a parte inferior do frasco. O frasco foi invertido e a suspensão foi retirada. A seringa foi girada 180° em torno de seu eixo, e a restante suspensão foi aspirada para a seringa.

Redes de peneira com malha de abertura de tamanhos de 180, 212, 250, 300, 355, e 425 µm foram usados. O bisel da agulha da seringa foi colocado sobre a malha da rede de

peneira de modo a que o bisel estivesse em pleno contacto com a malha. A agulha foi orientada de modo a que a abertura da agulha estivesse justaposta à malha da rede. Isto impediu a introdução da malha no bisel, mantendo a área restritiva exigida. A suspensão foi testada na malha de peneira mais pequena primeiro (maior resistência de rede). Se a suspensão tiver afetado a agulha nesta malha de peneira, a agulha foi desentupida retraindo o êmbolo da seringa, libertando o êmbolo enquanto a seringa estava em posição vertical, e passando uma alíquota de suspensão através da agulha. O processo de injeção foi testado novamente usando o seguinte maior tamanho de malha, e repetido até a suspensão ser injetada com sucesso. Todas as preparações foram feitas em triplicado.

Uma experiência projetada com base em estatística Box-Behnken de três fatores foi construída para avaliar as seguintes variáveis independentes: tamanho de peneira de fabrico em massa (125, 150 e 180 μm); ID de agulha (calibre 19 TW, 20 RW, e 22 RW - ID de 19 TW (parede fina) equivalente a 18 RW (parede regular)); e concentração de suspensão (0,074, 0,096 e 0,138 p/p - corresponde aproximadamente a dose de 300 mg de micropartículas diluídas em 4, 3 e 2cc, respetivamente, de veículo de injeção).

O seguinte sistema de pontuação foi usado:

Pontuação	Resultado
0	Agulha bloqueada
1	Passa através de uma rede de 425 μm

2	Passa através de uma rede de 355 μm
3	Passa através de uma rede de 300 μm
4	Passa através de uma rede de 250 μm
5	Passa através de uma rede de 212 μm

A Tabela 1 abaixo mostra a pontuação obtida para testes de resistência de rede usando este sistema de pontuação para os lotes de 1 Kg e 125 gm para cada um dos veículos de injeção testados.

TABELA 1

		Pontuação Média	
Tamanho de Peneira em Massa Mfg	n	Fórmula 2 \approx 7 mPa.s (7 cp)	Fórmula 1 \approx 27 mPa.s (27 cp)
Lotes 1Kg			
<180	9	2,3	2,3
<125	9	3,4	3,7
Lotes 125Gm			
<180	6	1,5	2,0
<150	6	3,0	2,8
<125	6	3,0	2,5

Conforme mostrado na Tabela 1, os testes de resistência de rede mostraram diferença significativa entre os dois veículos de injeção testados. Variações na concentração de suspensão e viscosidade de injeção de veículo mostraram pouco ou nenhum efeito. Para os lotes de 1 Kg, as pontuações médias foram idênticas para o tamanho de peneira de fabrico em massa <180, se bem que a viscosidade do veículo de injeção de Fórmula 1 foi aproximadamente 27

mPa.s (27 cp), e a viscosidade do veículo de injeção de Fórmula foi significativamente menos, aproximadamente 7 mPa.s (7 cp). As pontuações para o outro lote de 1 Kg e para os lotes de 125 Gm variou modestamente (0,2 a 0,5) entre os dois veículos de injeção, assim indicando que a viscosidade do veículo de injeção teve pouco efeito. Os ensaios realizados durante o estudo de teste de peneira *in vitro* mostram que injetabilidade *in vitro* é fortemente controlada pelo tamanho e morfologia de micropartículas. O calibre da agulha teve um efeito mais modesto. Como será discutido mais detalhadamente abaixo, dados *in vivo* corroboraram as respostas de morfologia, tamanho e concentração de suspensão de micropartículas, mas contradisseram o efeito da viscosidade do veículo de injeção. Particularmente, os estudos *in vivo* mostraram uma melhoria dramática na injetabilidade com viscosidade do veículo de injeção aumentada.

Injetabilidade in vivo

Exemplo 2 - Estudo de Porco

A injetabilidade das micropartículas de risperidona foi avaliada em porcos de Yorkshire desmamados. O estudo revelou que a injetabilidade IM de micropartículas de risperidona é dependente da viscosidade do veículo de injeção e tamanho de micropartículas. Reduzir a viscosidade do veículo de injeção levou a uma maior taxa de falhas de injeção devido a entupimento da agulha.

Micropartículas de risperidona foram fabricadas em escala de 125 gm da mesma forma que o observado acima para o estudo de teste de peneira *in vitro*. As micropartículas foram dimensionadas para <125 μm e <150 μm usando Peneiras

de Teste Padrão dos EUA Nos. 120 e 100, respectivamente. Os mesmos dois veículos de injeção (Fórmula 1 e Fórmula 2) descritos acima para o estudo de teste de peneira *in vitro* foram utilizados no estudo de porco. Agulhas hipodérmicas calibre 19 TW x 3,81 cm (1,5 polegadas) (Precisionglide® de Becton-Dickinson número de catálogo 305187) e seringas hipodérmicas 3 cc (Becton-Dickinson número de catálogo 309585) foram utilizadas.

As experiências de injeção foram realizadas em porcos Yorkshire desmamados masculinos e femininos de aproximadamente 6 semanas de idade (10-15 kg). Os animais foram anestesiados com baixas doses de Telazole e Xilazina e com halotano, se necessário. Os locais de injeção foram rapados e limpos com zaragatoas de betadine antes da administração de micropartículas.

Injeções nos terços posteriores foram administradas no bíceps femoral da parte superior do membro posterior. Locais de injeção nas pernas foram nos músculos flexor digital superficial do membro anterior, e no músculo tibial cranial no membro posterior. Micropartículas e veículos de injeção foram equilibrados para temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos. Utilizando uma seringa de 3 mL equipada com uma agulha de parede fina de 3,81 cm (1,5 polegadas) de calibre 19, o volume prescrito de veículo de injeção foi retirado para a seringa, e injetado no frasco contendo as micropartículas. As micropartículas foram suspensas no veículo de injeção orientando o frasco na horizontal e rolando-o entre as palmas das mãos do operador. Isto foi feito sem remover a agulha/seringa do septo. O tempo necessário para suspender totalmente as micropartículas foi aproximadamente um minuto.

As micropartículas suspensas foram depois retiradas para a mesma agulha/seringa e injetadas. Após a inserção da agulha e antes da injeção da suspensão, o êmbolo da seringa foi ligeiramente retirado para confirmar que a agulha estava localizada no espaço extravascular. O intervalo de tempo entre a aspiração da suspensão e injeção foi geralmente menos de um minuto. Regiões de injeção foram avaliadas para identificar o local de deposição de micropartículas e avaliar a distribuição de micropartículas no tecido.

A Tabela 2 abaixo mostra o efeito na injetabilidade em função da viscosidade do veículo de injeção, local de injeção, e concentração de micropartículas. Uma viscosidade de veículo "elevada" refere-se ao veículo de injeção de Fórmula 1 descrito acima, possuindo uma viscosidade de aproximadamente 27 mPa.s (27 cp) a 20°C. Da mesma forma, uma viscosidade de veículo "reduzida" refere-se ao veículo de injeção de Fórmula 2 descrito acima, possuindo uma viscosidade de aproximadamente 7 mPa.s (7 cp) a 20°C. O tamanho das micropartículas para os resultados mostrados na Tabela 2 é 180 µm.

TABELA 2

Viscosidade do Veículo	Dose de Micropartícula	Volume	Local	Taxa de falhas
Elevada	160 mg	1 mL	Terço posterior	0/10
Elevada	160 mg	1 mL	Perna	1/8
Reduzida	160 mg	1mL	Terço posterior	4/7
Elevada	320 mg	1 mL	Terço posterior	0/4

Como pode ser visto na Tabela 2, taxas de falhas aumentadas foram observadas com o veículo de injeção de viscosidade

inferior (4 falhas com 7 injeções), e quando o local da injeção foi na perna (1 falha por 8 injeções). A taxa de falhas aumentada devido à reduzida viscosidade foi estatisticamente significativa ao nível de 1% (Teste exato de Fisher).

A Tabela 3 abaixo resume os dados de injetabilidade para micropartículas fracionadas por tamanho. Tendências similares foram observadas quando o sistema foi submetido a stress diminuindo a viscosidade do veículo, com taxas de falhas sendo mais elevadas com a fração < 180 µm. A fração < 125 µm e a fração < 150 µm foram indistinguíveis em termos de taxa de falhas. Os dados de reduzida viscosidade mostram diferenças estatisticamente significativas entre < a fração < 180µm e a fração < 150µm, e entre a fração < 180µm e a fração < 125 µm fração a níveis de confiança de 1% e 3%, respetivamente (Teste exato de Fisher).

TABELA 3

Tamanho máx. de partícula (µm)	Viscosidade do Veículo	Volume (mL)	Local	Taxa de falhas	% entregue média (injeções falhadas) ¹
180	Elevada	2,0	Perna	0/5	n/a
150	Elevada	2,0	Perna	0/5	n/a
125	Elevada	2,0	Perna	0/5	n/a
180	Elevada	1,0	Perna	2/4	0
150	Elevada	1,0	Perna	0/4	n/a
125	Elevada	1,0	Perna	0/4	n/a
180	Reduzida	2,0	Terço posterior	8/10	33
150	Reduzida	2,0	Terço posterior	2/10	18
125	Reduzida	2,0	Terço posterior	3/10	80

¹Fração de dose média entregue antes da agulha entupir (injeções falhadas apenas)

O estudo de porco *in vivo* demonstra uma baixa taxa de falha de injetabilidade com um veículo de injeção de viscosidade

mais elevada, relativamente a uma gama de tamanhos de partículas. O estudo de teste de peneira *in vitro* não previu a dependência da viscosidade observada no estudo de porco.

Exemplo 3 - Estudo de Ovelhas

Um estudo de ovelhas de duas partes foi realizado para investigar injetabilidade *in vivo* como uma função da composição e viscosidade do veículo de injeção, e concentração da suspensão. Na Parte I, micropartículas de risperidona foram preparadas na escala de 1 Kg usando o processo descrito abaixo no Exemplo 7. Um lote de micropartículas placebo foi preparado usando o processo mostrado e descrito na Patente dos EUA No. 5,922,253. Os dois tipos de micropartículas foram estudados em duas concentrações de suspensão de 150 e 300 mg/mL. Testes de injetabilidade animal foram realizados usando seringas de 3 cc e agulhas de calibre 22 TW x 3,81 cm (1,5 polegadas) (Becton-Dickinson).

Cinco veículos de injeção foram usados na Parte I. Os cinco veículos de injeção foram feitos usando uma ou mais das três formulações de veículo de injeção mostradas abaixo:

Veículo A	0,9% Salino; 0,1% Tween 20
Veículo B	1,5% CMC; 30% Sorbitol; 0,2% Tween 20
Veículo C	3% CMC; 0,1% Tween 20; 0,9% Salino

Estudos em animais foram realizados utilizando ovelhas domésticas pesando aproximadamente 45-68 kg (150-100 libras). Os animais foram anestesiados com Telazole/Xilazina/Atropina por via intramuscular e

adicionalmente suplementados com gás isofluorano (aproximadamente 1-2%) durante o procedimento de injeção. Antes da injeção, as regiões dorsal, dos glúteos e das coxas do animal foram rapadas e limpas com álcool. Locais de injeção foram visualizadas antes e durante a dosagem usando ultrassom (EI Medical).

As micropartículas e veículos de injeção foram equilibrados para temperatura ambiente antes da suspensão da dose. Usando uma seringa 3 cc e agulha de calibre 22 de parede fina, o veículo foi aspirado e injetado para o frasco de micropartículas. As micropartículas de risperidona foram suspensas em 2 ou 1 mL de veículo a concentrações aproximadas de 150 ou 300 mg/mL. O frasco foi então agitado à mão durante aproximadamente 1 minuto até as micropartículas estarem suspensas. A suspensão foi então aspirada de volta para a seringa usando a mesma agulha. Cuidado foi tomado para recuperar a quantidade máxima da suspensão a partir do frasco. Preparação de suspensões de dose foi realizada aleatoriamente por três indivíduos.

Todas as doses foram injetadas por um único indivíduo no animal hospedeiro quase imediatamente após a preparação. A taxa de injeção foi mantida constante a aproximadamente 5-10 segundos.

Os resultados da Parte I são mostrados na Tabela 4 abaixo. Viscosidades foram determinadas por viscosímetro Brookfield modelo LVT equipado com um adaptador UL. As densidades foram medidas para os veículos A, B e C. Densidades para os veículos de combinação compostos dos veículos A, B e C foram determinadas por interpolação com base no rácio de veículos A, B e C no veículo da combinação.

TABELA 4

Veículo		Falhas de Viscosidade (mg/mL)	Densidade (mPa.s) (mg/mL) ²	Conc
Veículo A	1,0	1,01	150	8/10
Veículo B	24,0	1,11	150	1/10
	24,0	1,11	300	0/10
Veículo C	56,0	1,04	150	0/10
	56,0	1,04	150	1/10 ¹
	56,0	1,04	300	0/10
3 Partes Veículo B: 1 Parte Veículo A	11,1	1,08	300	0/5
1 Parte Veículo B: 3 Partes Veículo A .	2,3	1,03	300	7/10
¹ Micropartículas Placebo. Todos os outros resultados são micropartículas de risperidona.				
² mg micropartículas / mL diluente				

Para isolar o efeito da viscosidade do veículo de injeção na injetabilidade, testes adicionais de injetabilidade em ovelhas (Parte II) foram realizados. Os resultados de injetabilidade são mostrados abaixo na Tabela 5. Viscosidades foram determinadas por viscosímetro Brookfield modelo LVT equipado com um adaptador UL. Na Parte II, a concentração da suspensão foi fixada em 300 mg/mL. Os testes na Parte II foram realizados usando micropartículas de risperidona preparadas da mesma maneira como na Parte I, usando o mesmo protocolo de injeção. Os veículos de injeção incluíram o Veículo C e Veículo A conforme descrito acima, assim como veículos de injeção preparados por diluição do Veículo C com o Veículo A. Por exemplo, a formulação do veículo de injeção possuindo uma viscosidade de 22,9 mPa.s (22,9 cp) é formulada combinando o veículo C e o Veículo A num rácio de 1:1, formando assim o Diluente 1.

TABELA 5

Veículo (mg/ml)	Falhas de	Densidade	Conc	
-----------------	-----------	-----------	------	--

(mg/ml)	Viscosidade	(mPa.s)		
Veículo C	63,8	1,04	300	2/10
1:1 Veículo C: Diluyente 1	37,6*	1,03	300	2/10
1:1 Veículo C: Veículo A (Diluyente 1)	22,9	1,03	300	1/10
1:1 Diluyente 1: Veículo A 1:1 Veículo A (Diluyente 2)	11,3	1,02	300	5/10
1:1 Diluyente 2: Veículo A 1:1 Diluyente 2: Veículo A	1,4	1,01	300	7/10
Veículo A	1	1,01	300	10/10
*amostra estimada, insuficiente				

Os dados para as Partes I e II mostradas nas Tabelas 4 e 5 mostram claramente que a viscosidade do veículo de injeção tem um efeito na injetabilidade. Viscosidades de pelo menos cerca de 20 mPa.s (20 cp) são necessárias para as taxas de injetabilidade de sucesso e medicamento aceitáveis. A viscosidades de menos do que ou igual a cerca de 11 mPa.s (11 cp), falhas de injetabilidade *in vivo* aumentam significativamente.

O efeito de um agente melhorador de densidade pode ser visto comparando as falhas de injetabilidade usando o veículo na Tabela 4 possuindo uma viscosidade de 11,1 mPa.s (11,1 cp) com o veículo na Tabela 5 possuindo uma viscosidade de 11,3 mPa.s (11,3 cp).

A viscosidade destes dois veículos é quase a mesma. No entanto, o veículo da Tabela 4 teve 0/5 falhas enquanto o veículo da Tabela 3 teve 5/10 falhas. O veículo da Tabela 4 tem uma densidade mais elevada (1,08 mg/mL) em comparação com o veículo da Tabela 5 (1,02 mg/mL). O veículo da Tabela 4 inclui um agente melhorador de densidade, sorbitol,

enquanto o veículo da Tabela 5 não contém sorbitol ou outra agente melhorador de densidade.

Exemplo 4 - Teste de Injetabilidade Ex Vivo

Testes de injetabilidade foram conduzidos com vários veículos de injeção preparados a viscosidades superiores a ~50mPa.s (~50 cp). Veículos de injeção possuindo viscosidades superiores a 50 mPa.s (50 cp) foram misturados, usando um método de mistura seringa-seringa descrito mais detalhadamente no Exemplo 5 abaixo, nos quais o agente melhorador de viscosidade foi introduzido após a suspensão de micropartículas no veículo 50 mPa.s (50 cp).

Injeções subcutâneas de micropartículas PLGA (poli(ácido d,l-lático-co-glicólico)) de ensaio em branco (placebo), possuindo um diâmetro aproximado de massa mediano de 50 µm, foram feitas em pele de porco previamente recolhida usando quatro veículos de injeção com viscosidades a ~25°C de aproximadamente 53,1 a > 1000 mPa.s (cp) aquando da formulação. Os veículos foram subsequentemente autoclavados antes do uso, e a viscosidade final (viscosidade da fase fluida da suspensão injetável) variou entre aproximadamente 5-60% do valor nominal inicial de viscosidade. O veículo de injeção mais viscoso era aproximadamente 13 vezes a viscosidade da formulação de 50 mPa.s (50 cp). Neste modelo *ex vivo*, o aumento da viscosidade da fase fluida da suspensão injetável diminui a taxa de falhas de injeção, mesmo quando a concentração de micropartículas foi aumentada de 175 para 250 mg/mL, a um tamanho de agulha de 22 G. Máxima melhoria na injetabilidade, dentro deste intervalo de concentração e tamanho de agulha, foi

alcançada com veículos de injeção possuindo uma viscosidade de aproximadamente 250 mPa.s (250 cp).

Noutro estudo, quatro veículos de injeção com viscosidades medidas de 53 a 251 mPa.s (cp) foram avaliados para injetabilidade subcutânea em suínos anestesiados. Concentrações de micropartículas eram de 150 e 190 mg/mL. Falha de injeção esteve diretamente relacionada com a concentração de micropartículas, e inversamente relacionada com o nível de viscosidade. A 53 mPa.s (53 cp), aproximadamente 50% das injeções falharam, enquanto as viscosidades superiores, as falhas diminuíram. À viscosidade mais elevada (251 mPa.s (251 cp)), zero falhas foram gravadas a ambas as concentrações de micropartículas.

Métodos para a Preparação de Composições Injetáveis

Métodos para a preparação de composições injetáveis em conformidade com a presente invenção serão descritos agora. Em um método, micropartículas são primeiro misturadas com um veículo de injeção possuindo características adequadas de viscosidade e humidificação para alcançar uma suspensão homogênea de mono-partículas. A viscosidade da fase fluida da suspensão é então alterada, preferencialmente aumentada, para alcançar uma viscosidade que inibe a separação e entupimento da suspensão sob condições normais de uso clínico. Em um método, micropartículas secas são misturadas com um veículo de injeção aquoso para formar uma primeira suspensão. A primeira suspensão é misturada com um agente melhorador de viscosidade para formar uma segunda suspensão. O agente melhorador de viscosidade aumenta a viscosidade da fase fluida da segunda suspensão. A segunda suspensão é então injetada num hospedeiro.

Um desses métodos será agora descrito. Micropartículas secas num frasco são misturadas com um veículo de injeção aquoso possuindo uma viscosidade maior do que 20 mPa.s (20 cp) e menor do que 60 mPa.s (60 cp) a 20°C, preferencialmente de 20-50 mPa.s (cp).

A concentração de micropartículas na mistura é maior do que 30 mg/mL, preferencialmente 100-400 mg de micropartículas/mL. A mistura é agitada até uma suspensão homogênea ser formada. A suspensão homogênea é retirada para uma primeira seringa hipodérmica. A primeira seringa está ligada a uma segunda seringa contendo um agente melhorador de viscosidade. Um agente melhorador de viscosidade apropriado para o uso com a presente invenção é sódio carboximetilcelulose (CMC), preferencialmente possuindo uma viscosidade de cerca de 1000 a cerca de 2000 mPa.s (cp) a 20°C. Deve ser entendido que a presente invenção não é limitada ao uso de CMC como o agente melhorador de viscosidade, e outros agentes melhoradores da viscosidade adequados podem ser usados. O volume adicionado do agente melhorador de viscosidade é aproximadamente 10-25% do volume da suspensão de micropartículas.

A suspensão de micropartículas e o agente melhorador de viscosidade são misturados para formar a composição injetável passando repetidamente a suspensão de micropartículas e o agente melhorador de viscosidade entre a primeira e a segunda seringas. Tal método de mistura seringa-seringa foi usado nos testes de injetabilidade descritos no Exemplo 4 acima. Após a mistura com o agente melhorador de viscosidade, a viscosidade da fase fluida da suspensão de micropartículas é de cerca de 200 mPa.s (200

cp) a cerca de 600 mPa.s (60 cp) a 20°C. Uma agulha hipodérmica é anexada à seringa contendo a composição injetável, e a composição injetável é injetada num hospedeiro de uma forma bem conhecida de um perito na arte.

Um método alternativo será descrito agora. Micropartículas secas são misturadas com um veículo de injeção aquoso possuindo uma viscosidade de menos de cerca de 60 mPa.s (60 cp) a 20°C para formar uma suspensão. A viscosidade da fase fluida da suspensão é alterada de uma forma que será descrita mais detalhadamente abaixo. A suspensão que constitui a composição injetável é retirada para uma seringa, e a composição injetável é injetada da seringa para o hospedeiro. Preferencialmente, a viscosidade da fase fluida da suspensão é alterada após a suspensão ser retirada para a seringa.

Neste método alternativo, a viscosidade é alterada adicionando um agente melhorador de viscosidade à suspensão. A suspensão é retirada para a seringa, e em seguida o agente melhorador de viscosidade é adicionado à suspensão na seringa, aumentando assim a viscosidade do veículo de injeção aquoso que constitui a fase fluida da suspensão. A suspensão tem agora a viscosidade da fase fluida desejada para injeção num hospedeiro, e constitui a composição injetável. A suspensão é então injetada no hospedeiro. Preferencialmente, o agente melhorador de viscosidade é adicionado à suspensão imediatamente antes da injeção no hospedeiro. Agentes melhoradores de viscosidade adequados incluem carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona (PVP), tais como PLASDONE, disponível na GAF Chemicals Corp., Wayne, NJ, e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tais como Methocel,

disponível em Dow Chemical Co., Midland, MI. No entanto, outros agentes melhoradores da viscosidade podem ser usados, como seria rapidamente aparente para um perito na arte.

As composições injetáveis da presente invenção podem ser preparadas fornecendo micropartículas que compreendem um ligante polimérico e que têm um diâmetro de massa mediano de pelo menos 10 μm a 250 μm , e mais preferencialmente, na faixa de 20 μm a 150 μm . Tais micropartículas podem ser feitas da forma divulgada e descrita neste documento, ou de qualquer outra forma conhecida de um perito na arte. Um veículo de injeção aquoso é fornecido. Tal veículo de injeção aquoso pode ser feito da forma divulgada e descrita neste documento, ou de qualquer outra forma conhecida de um perito na arte. As micropartículas são suspensas no veículo de injeção aquoso a uma concentração superior a 30 mg/mL para formar uma suspensão, a fase fluida da suspensão possuindo uma viscosidade de pelo menos 20 mPa.s (20 cp) e menor do que 60 mPa.s (60 cp) a 20°C.

Em ainda outro método, micropartículas secas são misturadas com um veículo de injeção aquoso contendo um agente melhorador de viscosidade para formar uma suspensão. Agentes melhoradores da viscosidade adequados incluem carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona (PVP), tais como PLASDONE, disponível na GAF Chemicals Corp., Wayne, NJ, e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tais como Methocel, disponível em Dow Chemical Co., Midland, MI. No entanto, outros agentes melhoradores da viscosidade podem ser usados, como seria rapidamente aparente para um perito na arte. A suspensão é então dispensada em frascos. Os frascos são liofilizados (ou secos a vácuo) para remover a

água. Antes da injeção, os conteúdos do frasco são reconstituídos com água estéril para injeção em quantidade suficiente para atingir a viscosidade desejada durante a fase fluida da suspensão injetável reconstituída. Preferencialmente, os conteúdos do frasco são reconstituídos com uma quantidade de água estéril para injeção suficiente para atingir uma viscosidade de uma fase fluida da suspensão injetável que fornece injetabilidade da composição através de uma agulha que varia em diâmetro de calibre 18-22.

Composições Injetáveis

As composições injetáveis da presente invenção serão descritas agora. As composições injetáveis da presente invenção são adequadas para injeção através de uma agulha num hospedeiro. As composições injetáveis compreendem micropartículas suspendidas num veículo de injeção aquoso. As micropartículas têm um diâmetro de massa mediano de pelo menos 10 a cerca de 250 μm , preferencialmente na faixa de 20 μm a cerca de 250 μm . No entanto, deve ser entendido que a invenção não está limitada a micropartículas nesta última faixa de tamanho, e que micropartículas menores ou maiores podem também ser usadas.

As micropartículas compreendem um ligante polimérico selecionado a partir de poli(ácido glicólico), ácido poli-d,l-láctico, ácido poli-l-láctico, copolímeros dos acima, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxanona, poli(carbonatos orto), poli(acetais), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianidridos, polifosfazinas, albumina e caseína.

Poli(ácido d,l-láctico-co-glicólico) está comercialmente disponível em Alkermes, Inc. (Blue Ash, OH). Um produto adequado comercialmente disponível de Alkermes, Inc. é um poli(ácido d,l-láctico-co-glicólico) 50:50, conhecido como MEDISORB® 5050 DL. Este produto tem uma composição percentual de mole de 50% lactida e 50% glicólido. Outros produtos adequados comercialmente disponíveis são MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL e poli(ácido d,l-láctico) (100 DL). Poli(lactida-co-glicólidos) também estão comercialmente disponíveis da Boehringer Ingelheim (Alemanha) sob a sua marca de Resomer®, p.ex., PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) e d,l-PLA (Resomer® RG 206), e de Birmingham Polymers (Birmingham, Alabama). Estes copolímeros estão disponíveis numa ampla gama de pesos moleculares e rácios de ácido láctico para ácido glicólico.

Um tipo de micropartículas adequado para uso com a presente invenção é uma micropartícula de libertação sustentada que é biodegradável. No entanto, deve ser entendido por um perito na arte que a presente invenção não é limitada a micropartículas de libertação sustentada biodegradável ou de outros tipos. Como seria aparente para um perito na arte, o peso molecular do material do ligante polimérico para micropartículas biodegradáveis é de alguma importância. O peso molecular deve ser alto o suficiente para permitir a formação de revestimentos de polímero satisfatórios, i.e., o polímero deve ser um bom formador de filme. Normalmente, um peso molecular satisfatório está na faixa de 5000 a 500000 daltons, preferencialmente cerca de 150000 daltons. No entanto, uma vez que as propriedades do filme são também parcialmente dependentes do material do ligante polimérico particular sendo usado, é muito difícil

especificar uma faixa de peso molecular adequada para todos os polímeros. O peso molecular do polímero é também importante do ponto de vista da sua influência sobre a taxa de biodegradação do polímero. Para um mecanismo de difusão de libertação de medicamento, o polímero deve permanecer intacto até que todo o medicamento seja libertado a partir das micropartículas e depois degradar-se. O medicamento pode também ser libertado a partir das micropartículas à medida que o ligante polimérico bioerode. Através de uma seleção adequada de materiais poliméricos uma formulação de micropartículas pode ser feita na qual as micropartículas resultantes exibem tanto propriedades de libertação de difusão e libertação de biodegradação. Isto é útil em padrões de libertação multifásicos de conformidade.

As micropartículas podem incluir um agente ativo que é libertado a partir das micropartículas para o hospedeiro. Tais agentes ativos são 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetraidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("risperidona") e 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetraidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("9-hidroxisisperidona") e seus sais farmacologicamente aceitáveis. A risperidona (termo esse que, como usado no presente documento, pretende incluir seus sais farmacologicamente aceitáveis) é a mais preferida. A risperidona pode ser preparada de acordo com os ensinamentos da patente dos EUA No. 4,804,663. A 9-hidroxisisperidona pode ser preparada de acordo com os ensinamentos da patente dos EUA No. 5,158,952.

As micropartículas podem ser misturadas por tamanho ou por tipo. No entanto, deve ser entendido que a presente

invenção não é limitada à utilização de micropartículas biodegradáveis ou de outros tipos que contêm um agente ativo. Numa forma de realização, as micropartículas são misturadas de uma forma que fornece a entrega do agente ativo ao paciente de forma multifásica e/ou de forma que fornece diferentes agentes ativos ao paciente em momentos diferentes, ou uma mistura de agentes ativos ao mesmo tempo. Por exemplo, antibióticos secundários, vacinas, ou qualquer agente ativo desejado, ou sob forma de micropartículas ou sob forma convencional não-encapsulada podem ser misturados com um agente ativo primário e fornecidos ao paciente.

As micropartículas são suspensas no veículo de injeção a uma concentração superior a 30 mg/mL. Numa forma de realização, as micropartículas são suspensas a uma concentração de 150 mg/mL a 300 mg/mL. Noutra forma de realização, as micropartículas são suspensas a uma concentração de 100 mg/mL a 400 mg/mL.

O veículo de injeção aquoso tem uma viscosidade de pelo menos 20 mPa.s (20 cp) e menor do que 60 mPa.s (60 cp) a 20°C. Numa forma de realização, o veículo de injeção tem uma viscosidade maior do que 50 mPa.s (50 cp) e menor do que 60 mPa.s (60 cp) a 20°C. A viscosidade do veículo de injeção fornece preferencialmente injetabilidade da composição através de uma agulha que varia em diâmetro de calibre 18-22. Como conhecido por um perito na arte, uma agulha de calibre 18 de parede regular (RW) tem um diâmetro interno nominal (ID) de 0,84 mm (0,033 pol.), e uma agulha de calibre 22 de parede regular tem um diâmetro interno nominal de 0,41 mm (0,016 pol.).

O veículo de injeção compreende um agente melhorador de viscosidade. Um agente melhorador de viscosidade preferencial é carboximetilcelulose de sódio, embora outros agentes melhoradores de viscosidade adequados também possam ser utilizados. O veículo de injeção pode também incluir um agente melhorador de densidade que aumenta a densidade do veículo de injeção. Um agente melhorador de densidade preferencial é sorbitol, embora outro agente melhorador de densidade adequado também possa ser utilizado. O veículo de injeção também compreende um agente de regulação de tonicidade para ajustar a tonicidade para impedir problemas de toxicidade e melhorar a biocompatibilidade. Um agente de regulação de tonicidade preferencial é cloreto de sódio, embora outros agentes de regulação de tonicidade adequados também possam ser utilizados.

O veículo de injeção também compreende um agente molhante para garantir o completo humedecimento das micropartículas pelo veículo de injeção. Os agentes molhantes preferenciais incluem polissorbato 20 (Tween 20), polissorbato 40 (Tween 40) e Polissorbato 80 (Tween 80).

Um veículo de injeção preferencial é um veículo de injeção aquoso que compreende 3% carboximetilcelulose de sódio, 0,9% soro fisiológico, e 0,1% polissorbato 20.

Exemplo 5 - Processo de 1 Kg

Um processo para preparar micropartículas contendo risperidona como o agente ativo será agora descrito. O seguinte processo de 1 Kg (400 gramas de agente ativo e 600 gramas de polímero) é para um carregamento de medicamento teórico das micropartículas de 40%. O carregamento de

medicamento real que é alcançado pelo processo descrito abaixo varia de cerca de 35% a cerca de 39%.

Uma solução de medicamento é preparada dissolvendo 400 gramas de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) em 1267 gramas de álcool benzílico para formar uma solução de medicamento 24% em peso. Uma solução de polímero é formada dissolvendo 600 gramas de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) em 3000 gramas de acetato de etilo para formar uma solução de polímero 16,7% em peso. A solução de medicamento e a solução de polímero são combinadas para formar uma primeira fase descontínua.

A segunda fase, contínua, é preparada preparando uma solução de 30 litros de 1% PVA, o PVA atuando como um emulsionante. A isto são adicionadas 2086 gramas de acetato de etilo para formar uma solução 6,5% em peso de acetato de etilo.

As duas fases são combinadas utilizando um misturador estático, tal como um misturador estático 1/2" Kenics disponível da Chemineer, Inc., North Andover, MA. Um caudal total de 3 L/min fornece geralmente distribuições de tamanho de micropartículas com um diâmetro de massa mediano (MMD) na faixa de cerca de 80-90 μ . O rácio de fase contínua para fase descontínua é 5:1 (v/v). O comprimento do misturador estático pode variar de cerca de 23 cm (9 polegadas) a cerca de 224 cm (88 polegadas). Comprimentos maiores do que cerca de 122 cm (48 polegadas) resultam no maior rendimento percentual numa faixa de tamanho de micropartículas de 25-150 μ .

O líquido de atenuação é solução 2,5% de acetato de etilo e água para injeção (WFI) a 5-10°C. O volume do líquido de atenuação é 0,25 L por grama de tamanho do lote. A etapa de atenuação é realizada por um período de tempo maior do que cerca de 4 horas, com agitação das micropartículas no reservatório de atenuação.

Após a conclusão da etapa de atenuação, as micropartículas são transferidas para um dispositivo coletor, de remoção de água, e de secagem. As micropartículas são lavadas usando uma solução de etanol 25% refrigerada (aproximadamente 5°C) de 17 litros. As micropartículas são secas, e depois redissolvidas num tanque de *re-slurry* usando uma solução de 25% de etanol (meio de extração) mantida a uma temperatura inferior à T_g (temperatura de transição vítrea) das micropartículas. As micropartículas são então transferidas para o tanque de atenuação para lavagem durante um período de pelo menos 6 horas com outro meio de extração (25% solução de etanol) que é mantida a uma temperatura superior à T_g das micropartículas. A T_g das micropartículas é cerca de 18°C (cerca de temperatura ambiente), e a temperatura do meio de extração no reservatório de atenuação é maior do que cerca de 18°C, preferencialmente $25^\circ \pm 1^\circ\text{C}$.

As micropartículas são transferidas de volta para o dispositivo coletor, de remoção de água, e de secagem para remoção de água e secagem final. A secagem continua por um período de tempo maior do que cerca de 16 horas.

Conclusão

Enquanto várias formas de realização da presente invenção foram descritas acima, deve ser entendido que foram

apresentadas a título de exemplo somente, e não de limitação. A presente invenção não está limitada a suspensões injetáveis de micropartículas de libertação controlada, nem é limitada a um determinado solvente, nem a presente invenção limitada a uma determinada escala ou tamanho de lote. Assim, a abrangência e o âmbito da presente invenção não devem ser limitados por qualquer uma das formas de realização exemplares acima descritas, mas devem ser definidos apenas de acordo com as seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição adequada para injeção através de uma agulha num hospedeiro, compreendendo:

micropartículas tendo um diâmetro de massa mediano na faixa de pelo menos 10 μm a 250 μm e compreendendo um ligante polimérico e um agente ativo, em que o agente ativo é selecionado do grupo consistindo de risperidona, 9-hidroxisperidona e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e o ligante polimérico é selecionado do grupo consistindo de poli(ácido glicólico), ácido poli-d,l-láctico, ácido poli-l-láctico, copolímeros dos acima, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxanona, poli(orto carbonatos), poli(acetais), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianidridos, polifosfazinas, albumina e caseína; e

um veículo aquoso de injeção compreendendo um agente melhorador de viscosidade, um agente molhante e um agente de ajuste de tonicidade, em que as micropartículas são suspensas no veículo de injeção a uma concentração superior a 30 mg/mL para formar uma suspensão, o veículo aquoso de injeção possui viscosidade superior a 20 mPa·s (20 cp) e inferior a 60 mPa·s (60 cp) a 20°C determinada por um viscosímetro Brookfield modelo LVT equipado com um adaptador UL.

2. A composição da reivindicação 1, em que o ligante polimérico é poli(d,l-lactida-co-glicólido) possuindo

um rácio molar de lactida para glicólido na faixa de 85:15 a 50:50.

3. A composição das reivindicações 1 ou 2, em que a viscosidade da fase fluida da suspensão é 40 cp a 20°C.
4. A composição da reivindicação 1, 2 ou 3, em que a viscosidade da fase fluida da suspensão é superior a 50 mPa·s (50 cp) e inferior a 60 mPa·s (60 cp) a 20°C.
5. A composição de qualquer reivindicação anterior, em que o diâmetro de massa mediano das micropartículas está na faixa de 20 µm a 150 µm.
6. A composição de qualquer reivindicação anterior, em que as micropartículas são suspensas no veículo de injeção a uma concentração de 100 mg/mL a 400 mg/mL.
7. A composição de qualquer reivindicação anterior, em que o agente melhorador de viscosidade é selecionado a partir de carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulose.
8. A composição de qualquer reivindicação anterior, em que o agente melhorador de viscosidade é carboximetilcelulose de sódio.
9. A composição de qualquer reivindicação anterior, em que o agente molhante é selecionado a partir de polissorbato 20, polissorbato 40 e polissorbato 80.

10. A composição de qualquer reivindicação anterior, em que o agente de ajuste de tonicidade compreende cloreto de sódio.