(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 334 164**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06840263 .5**
(96) Fecha de presentación : **14.12.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1973527**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de formulaciones farmacéuticas a base de partículas para administración parenteral.**

(30) Prioridad: **15.12.2005 US 750461 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2010

(73) Titular/es: **Acusphere, Inc.**
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472, US

(72) Inventor/es: **Altreuter, David;**
Bernstein, Howard;
Brito, Luis;
Brito, Shaina;
Carneiro, Olinda, C.;
Chickering, Donald, E.;
Huang, Eric, K.;
Jain, Rajeev;
Narasimhan, Sridhar;
Pandit, Namrata y
Straub, Julie, A.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de formulaciones farmacéuticas a base de partículas para administración parenteral.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere, de manera general, al campo de las composiciones farmacéuticas que comprenden partículas, tales como micropartículas y, más particularmente, a procedimientos para preparar formulaciones de mezclas de partículas para la administración parenteral.

Se sabe que las micropartículas que comprenden agentes terapéuticos y de diagnostico son útiles para mejorar el suministro controlado de dichos agentes en seres humanos o animales. Para estas aplicaciones, se necesitan micropartículas que tengan tamaños e intervalos de tamaño muy específicos con objeto de suministrar de manera eficaz estos agentes. Muchas formulaciones de fármacos se producen en una forma de polvo seco para la dispersión o disolución posterior en medio líquido, como un vehículo para la inyección intravascular, subcutánea o intramuscular.

Para una forma de dosificación parenteral de las micropartículas terapéuticas, es deseable que las micro partículas se dispersen o se disuelvan fácilmente en el medio líquido. Sin embargo, las micropartículas, particularmente las constituidas por agentes farmacéuticos poco hidrosolubles, tienden a ser poco humectables o poco dispersables en medio acuoso. Esto puede alterar de manera no deseada el rendimiento, la seguridad y/o la reproducibilidad de las formulaciones de micropartículas. La dispersabilidad y la humectabilidad dependen de una diversidad de factores, incluyendo los materiales y los procedimientos usados para preparar las micropartículas, las propiedades de superficie (es decir, químicas y físicas) de las micropartículas y la composición del medio o vehículo de suspensión.

Una respuesta convencional al problema de la escasa dispersabilidad es la adición de potenciadores de la viscosidad u otros excipientes al medio líquido. Sin embargo, estos aditivos pueden tener efectos no deseados en pacientes que reciben una inyección de la suspensión. Sería muy deseable mejorar las características de las micropartículas (por ejemplo dispersabilidad, inyectabilidad, humectabilidad, etc.) y por consiguiente aumentar la fiabilidad de la dosis actual del fármaco suministrado, sin el uso de aditivos no deseables en el medio líquido. Por lo tanto, sería útil proporcionar un procedimiento que prepare formulaciones de micropartículas que sean fácilmente humectables y dispersables. Dicho procedimiento de preparación debe ser sencillo y funcionar en condiciones para minimizar costes de equipamiento y funcionamiento y para evitar la degradación del agente farmacéutico.

Con frecuencia se añaden excipientes a las micropartículas y agentes farmacéuticos con el fin de proporcionar formulaciones de micropartículas con determinadas propiedades deseables o para mejorar el procedimiento de las formulaciones de micropartículas. Por ejemplo, los excipientes pueden facilitar la administración de las micropartículas, minimizar la aglomeración de las micropartículas durante el almacenaje o durante la reconstitución, facilitar la liberación o la retención del agente activo y/o mejorar la vida útil del producto.

Los tipos representativos de estos excipientes incluyen agentes osmóticos, agentes formadores de volumen, tensioactivos, conservantes, agentes humectantes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables. Es importante que el procedimiento de combinación de estos excipientes y micropartículas produzcan una mezcla uniforme. La combinación de estos excipientes con las micropartículas puede complicar la producción y ampliación; preparar dichas formulaciones farmacéuticas de micropartículas uniformes no es un asunto trivial, particularmente a escala comercial.

Además, determinados materiales excipientes deseables son difíciles de moler o mezclar con las micropartículas del agente farmacéutico. Por ejemplo, los excipientes caracterizados como líquidos, cerosos, no-cristalinos o no-friables no se mezclan fácilmente de manera uniforme con el fármaco que contiene las partículas y/o no se procesan fácilmente mediante un molino. La mezcla en seco convencional de dichos materiales no puede producir las mezclas íntimas, uniformes de los componentes, que requieren las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, las formulaciones de polvo seco por lo tanto no deberían ser susceptibles a variaciones composicionales lote a lote o intra-lote. En su lugar, los procedimientos de producción para una formulación farmacéutica debe proporcionar formas de dosificación consistentes y precisas. Dicha consistencia en una formulación de polvo seco puede ser difícil de conseguir con un excipiente que no se mezcla o se muele fácilmente. Por lo tanto sería deseable proporcionar procedimientos para preparar mezclas de micropartículas y excipientes difíciles de mezclar que sean uniformes. Deseablemente dichos procedimientos se adaptarían para una producción eficaz a escala comercial.

Por lo tanto esto sería deseable para proporcionar procedimientos mejorados para preparar formulaciones farmacéuticas de partículas o micropartículas mezcladas de polvo seco para la administración parenteral que tengan una humectabilidad y dispersabilidad mejoradas al combinarse con un vehículo liquido para la inyección.

Sumario de la invención

Se proporcionan procedimientos para preparar una formulación farmacéutica de mezcla de partículas para la administración parenteral. En una realización, el procedimiento incluye las etapas de (a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico; (b) mezclar las partículas con partículas de al menos un agente formador de volumen para formar una primera mezcla de polvo, que no incluye un tensioactivo; (c) moler la primera mezcla de polvo para formar una mezcla molida que comprende las micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico;

y (d) reconstituir la mezcla molida con un vehículo adecuado para la administración parenteral, donde el vehículo comprende al menos un tensioactivo. En otra realización, el procedimiento incluye las etapas de: (a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico; (b) mezclar las partículas del agente farmacéutico con partículas de al menos un excipiente para formar una primera mezcla, y (c) moler la primera mezcla para formar una mezcla molida que comprende micropartículas o nano partículas, donde la mezcla molida presenta mayor dispersabilidad o suspendibilidad en comparación con las partículas de la etapa (a) o la primera mezcla. La molienda de la etapa (c) puede ser un procedimiento de molienda por chorro. Las partículas de la etapa (a) pueden ser micropartículas. Las partículas de la etapa (a) pueden incluir además un polímero. El agente formador de volumen, o el excipiente, puede incluir un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes formadores de volumen adecuados incluyen lactosa, sacarosa, maltosa, manitol, sorbitol, trehalosa, galactosa, xilitol, eritritol y combinaciones de los mismos. El vehículo liquido puede comprender además un polímero.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica para la administración parenteral que incluye las etapas de: (a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico; y (b) mezclar las partículas de la etapa (a) con partículas de un excipiente pre-procesado para formar una mezcla de polvo seco, en el que el excipiente pre-procesado se prepara por (i) disolución de un agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable en un disolvente para formar una solución del excipiente, y (ii) retirar el disolvente de la solución del excipiente para formar el excipiente pre-procesado en forma de polvo seco, en el que la mezcla en polvo seco puede reconstituirse en un vehículo acuoso adecuado para la administración parenteral. La etapa de retirada del disolvente puede incluir el secado por pulverización o la liofilización. En una realización, la mezcla de polvo seco no incluye un tensioactivo. En una realización, el procedimiento incluye adicionalmente, como una etapa (c), reconstituir la mezcla de polvo seco con un vehículo adecuado para la administración parenteral. En una realización alternativa, el procedimiento incluye adicionalmente, como una etapa (c), moler la mezcla de polvo seco para formar una mezcla de formulación farmacéutica molida, que comprende micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico, y opcionalmente, como una etapa (d), reconstituir la mezcla de polvo seco con un vehículo adecuado para la administración parenteral. Las partículas del excipiente pre-procesado pueden ser micropartículas o nanopartículas, o ambas. De nuevo, el agente formador de volumen puede incluir al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. El excipiente no-friable puede ser un compuesto líquido, ceroso o no-cristalino. En una realización, el excipiente no-friable comprende un tensioactivo, particularmente un tensioactivo ceroso o líquido. Los ejemplos de excipientes no-friables incluyen polivinilpirrolidonas, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, se proporcionan formulaciones farmacéuticas preparadas mediante cualquiera de los procedimientos anteriores En una realización, se proporciona una forma de dosificación parenteral de una formulación farmacéutica que incluye una suspensión líquida de una mezcla molida de micropartículas o nanopartículas de un agente farmacéutico mezclado con partículas de al menos un excipiente, dispersada en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para la inyección. En una realización particular, la mezcla molida no incluye un tensioactivo y opcionalmente el vehículo liquido farmacéuticamente aceptable incluye una solución acuosa de un tensioactivo. En una realización, el agente farmacéutico tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC. Las partículas del excipiente pueden incluir al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. En una realización, las partículas del excipiente incluyen un excipiente pre-procesado que comprende un agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable. En una realización, las micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico en la mezcla molida tienen un diámetro promedio de volumen de menos de 10 μm. Las micropartículas o nanopartículas de un agente farmacéutico pueden incluir además un polímero.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un organigrama del procedimiento de una realización de un procedimiento para preparar una forma de dosificación parenteral de una formulación de mezcla farmacéutica.

La figura 2 es un organigrama del procedimiento de una realización de un procedimiento para preparar una forma de dosificación parenteral de una formulación de mezcla farmacéutica que incluye una mezcla de polvo seco molido de un fármaco y un excipiente pre-procesado como se describe en este documento.

La figura 3 es un organigrama del procedimiento de una realización de un procedimiento para pre-procesar un excipiente no-friable en una forma de polvo seco.

Las figuras 4 A-B son imágenes de microscopia óptica de partículas de celecoxib reconstituidas a partir de una mezcla molida por chorro de celecoxib y excipientes no-pre-procesados.

Las figuras 5 A-B son imágenes de microscopia óptica de partículas de celecoxib reconstituidas a partir de una mezcla molida por chorro de celecoxib y excipientes pre-procesados.

Las figuras 6 A-B son imágenes de microscopia óptica de celecoxib reconstituido a partir de una mezcla de partículas de excipiente y partículas de celecoxib.

Las figuras 7 A-B son imágenes de microscopia óptica de celecoxib reconstituido a partir de una mezcla de partículas de excipiente y partículas de celecoxib molidas.

Las figuras 8 A-B son imágenes de microscopia óptica de celecoxib reconstituido a partir de una mezcla molida por chorro de partículas del excipiente y partículas de celecoxib.

La figura 9 es una imagen de microscopia óptica de oxcarbacepina reconstituida a partir de una mezcla molida por chorro de partículas de excipiente pre-procesado con tensioactivo y partículas de oxcarbacepina.

La figura 10 es una imagen de microscopia óptica de oxcarbacepina reconstituida a partir de una mezcla molida por chorro de partículas de excipiente y partículas de oxcarbacepina, reconstituidas únicamente con agua.

La figura 11 es una imagen de microscopia óptica de oxcarbacepina reconstituida a partir de una mezcla molida por chorro de partículas de excipiente y partículas de oxcarbacepina, reconstituidas con agua que contiene Tween80.

Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado procedimientos de procesos para preparar una forma de dosificación parenteral a partir de una formulación farmacéutica, que proporcionan características de dispersabilidad, suspendibilidad, humectabilidad e inyectabilidad mejoradas, que de manera ventajosa pueden mejorar la fiabilidad de la dosis actual de fármaco que se suministra (se inyecta) al paciente. Los procedimientos son particularmente útiles para preparar formulaciones parenterales de agentes farmacéuticos poco hidrosolubles o matrices poco hidrosolubles que tienen en su interior un agente farmacéutico disperso para liberar, que pueden proporcionar una mejor biodisponibilidad y/o un tiempo más rápido de inicio del efecto terapéutico. Los procedimientos pueden proporcionar beneficiosamente un tamaño mas controlado de las partículas del fármaco en suspensión para una mejor inyectabilidad, seguridad mejorada de las micropartículas suministradas por vía intravenosa y fiabilidad aumentada de la dosis actual del fármaco suministrado.

Se ha descubierto que pueden obtenerse formulaciones de mezcla de polvo seco que presentan mejor humectabilidad o dispersabilidad por las etapas ordenadas de las partículas del agente farmacéutico mezcladas con un excipiente y después moliendo la mezcla resultante, en comparación con mezclas preparadas sin esta combinación de etapas. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se piensa que la criticidad del orden se debe a que permite que las superficies de las partículas se expongan (por medio de la fragmentación de las partículas del fármaco o por medio de la disgregación de los aglomerados partícula fármaco-partícula fármaco durante el procedimiento de molienda) lo que permite que las partículas del excipiente presente interaccionen con las superficies de las partículas del fármaco recién expuestas, conduciendo de esta manera a interacciones partícula fármaco-partícula fármaco disminuidas.

También se ha descubierto de manera beneficiosa que en el procedimiento pueden usarse determinados materiales excipientes útiles pero difíciles de moler, o difíciles de mezclar si ellos mismos se someten primero a un tratamiento de "pre-procesamiento" que transforme el excipiente líquido, ceroso o de algún modo no-friable, en una forma de polvo seco que sea adecuada para mezclar y moler en una forma de polvo seco. Mezclando y después moliendo, se descubrió ventajosamente que la mezcla de polvo seco tenía un mejor contacto partícula de agente farmacéutico-partícula de agente farmacéutico, proporcionando de este modo una mezcla que es más fácilmente o más rápidamente humectable y dispersable. Por lo tanto, pueden producirse suspensiones más uniformes y reproducibles.

Como se usa en este documento, el término "dispersabilidad" incluye la suspendibilidad de un polvo (por ejemplo, una cantidad o dosis de micropartículas) en un líquido. Por consiguiente, la expresión "dispersabilidad mejorada" se refiere a una reducción de las interacciones partícula-partícula de las micropartículas de un polvo en un líquido. Usando procedimientos que examinan el aumento de concentración de las partículas suspendidas o una disminución de aglomerados pueden evaluarse mejoras en la dispersabilidad. Estos procedimientos incluyen la evaluación visual para la turbidez de la suspensión, el análisis de turbidez directo usando un turbidímetro o un espectrofotómetro visible, microscopia óptica para evaluar la concentración de las partículas suspendidas y/o la concentración de las partículas aglomeradas, o análisis por contador de Coulter para el tamaño y la concentración de las partículas en suspensión o procedimientos de dispersión de la luz para el análisis del tamaño de las partículas en suspensión. Un aumento de la turbidez, un aumento de la concentración de las partículas suspendidas, una disminución de la concentración o tamaño de las partículas aglomeradas o una disminución del tamaño de las partículas en suspensión en base a una media de volumen indica una mejora de la dispersabilidad. Las mejoras de la humectabilidad del polvo pueden evaluarse usando mediciones de ángulo de contacto.

Las formulaciones farmacéuticas preparadas como se describe en este documento están destinadas a administrarse a un paciente (es decir, un ser humano o un animal que necesita el agente farmacéutico) para suministrar una cantidad eficaz de un agente terapéutico, de diagnostico, o profiláctico. Como se usa en este documento "administración parenteral" se refiere a la administración por inyección mediante cualquiera de las vías parenterales esencialmente en el interior de cualquier órgano o área del cuerpo, incluyendo pero sin limitación la administración intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradermal, intra-articular, intrasinovial o intratecal.

Como se usa en este documento, los términos "comprende", "comprendiendo" "incluye" e "incluyendo" pretenden ser términos abiertos, no limitantes, a menos que se indique expresamente lo contrario.

Los Procedimientos

En una realización, el procedimiento para preparar una forma de dosificación parenteral de un agente farmacéutico incluye las etapas de (a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico; (b) mezclar las partículas con partículas de al menos un agente formador de volumen para formar una primera mezcla de polvo, que no incluye un tensioactivo; (c) moler la primera mezcla de polvo para formar una mezcla molida que comprende micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico; y (d) la reconstitución de la mezcla molida con un vehículo líquido adecuado para la administración parenteral, donde el vehículo comprende al menos un tensioactivo. Véase la Figura 1. En una realización preferida, la etapa de molienda (c) es molienda por chorro. En diversas realizaciones, las partículas de la etapa (a) puede ser micropartículas, pueden incluir un agente farmacéutico que tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC y puede incluir adicionalmente un polímero o material de cubierta. El agente formador de volumen puede comprender al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. El agente formador de volumen puede comprender un agente tamponante farmacéuticamente aceptable tal como una sal de sodio o potasio de un ácido tal como ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido glucónico. Los ejemplos de agentes formadores de volumen adecuados incluyen lactosa, sacarosa, maltosa, manitol, sorbitol, trehalosa, galactosa, xilitol, eritritol y combinaciones de los mismos. El vehículo líquido puede ser una solución acuosa farmacéuticamente aceptable y opcionalmente puede incluir además un polímero con el tensioactivo.

En otra realización, el procedimiento para preparar una formulación farmacéutica para la administración parenteral, incluye las etapas de: (a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico; y (b) mezclar las partículas de la etapa (a) con partículas de un excipiente pre-procesado para formar una mezcla de polvo seco, donde el excipiente pre-procesado se prepara por (i) disolución de un agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable en un disolvente para formar una solución del excipiente, y (ii) eliminación del disolvente de la solución del excipiente para formar el excipiente pre-procesado en forma de polvo seco, en el que la mezcla de polvo seco puede reconstituirse en un vehículo acuoso adecuado para la administración parenteral. Véase la Figura 2 y la Figura 3. En diversas realizaciones, la etapa de eliminar el disolvente puede incluir el secado por pulverización, el secado al vacío o la liofilización. En una realización, el procedimiento incluye adicionalmente, como una etapa (c), reconstituir la mezcla de polvo seco con un vehículo adecuado para la administración parenteral. En una realización alternativa, el procedimiento incluye adicionalmente, como una etapa (c), moler la mezcla de polvo seco para formar una mezcla de formulación farmacéutica molida, que comprende micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico. En una variación particular de esta realización, el procedimiento incluye adicionalmente, como una etapa (d), reconstituir la mezcla de polvo seco con un vehículo adecuado para la administración parenteral. En una realización, la mezcla de polvo seco, no incluye un tensioactivo. En diversas realizaciones, las partículas del agente farmacéutico de la etapa (a), las partículas del excipiente pre-procesado de la etapa (b), o ambas, son micropartículas. En diversas realizaciones, las partículas del agente farmacéutico de la etapa (a), las partículas del excipiente pre-procesado de la etapa (b), o ambas, son nanopartículas. El agente formador de volumen puede comprender al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes formadores de volumen adecuados incluyen lactosa, sacarosa, maltosa, manitol, sorbitol, trehalosa, galactosa, xilitol, eritritol y combinaciones de los mismos. El excipiente no-friable puede ser o incluir un compuesto líquido, ceroso o no cristalino. En una realización, el excipiente no-friable comprende un tensioactivo, tal como un tensioactivo ceroso o líquido. Los ejemplos no limitantes de posibles excipientes no-fiables incluyen polivinilpirrolidonas, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán o combinaciones de los mismos. En una realización, el agente farmacéutico tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica para la administración parenteral, que comprende las etapas de: (a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico; (b) mezclar las partículas del agente farmacéutico con partículas de al menos un excipiente para formar una primera mezcla; (c) moler la primera mezcla para formar una mezcla molida que comprende micropartículas o nanopartículas; donde la mezcla molida presenta una gran dispersabilidad o suspendibilidad si se compara con las partículas de la etapa (a) o la primera mezcla que se produce a partir de la etapa (b).

Los procedimientos descritos en este documento generalmente pueden realizarse usando procedimientos discontinuos, continuos o semi-discontinuos. Estos procedimientos descritos en este documento opcionalmente pueden incluir además moler por separado algunos o todos los componentes (por ejemplo, partículas del agente farmacéutico, partículas del excipiente) de la formulación mezclada antes de mezclarse entre sí. En realizaciones preferidas, el excipiente y el agente farmacéutico están en una forma de polvo seco.

Producción de Partículas

El especialista en la técnica puede prever muchas formas de preparar partículas útiles para los procedimientos y formulaciones descritos en este documento, y los siguientes ejemplos que describen como pueden formarse o proporcionarse las partículas no pretenden limitar de ninguna manera los procedimientos y formulaciones descritos y reivindicados en este documento. Las partículas que comprende el agente farmacéutico que se usan o se incluyen en los procedimientos y formulaciones descritos en este documento puede prepararse usando una diversidad de técnicas conocidas en la técnica. Las técnicas adecuadas pueden incluir precipitación del disolvente, cristalización, pulverización, extrusión por fusión, moldeo por compresión, secado en lecho fluido, extracción del disolvente, encapsulación por fusión en caliente, encapsulación por inversión de fase y evaporación del disolvente.

Por ejemplo, las micropartículas pueden producirse por cristalización. Los procedimientos de cristalización incluyen la formación de cristal durante la evaporación de una solución saturada del agente farmacéutico, enfriamiento de una solución saturada caliente del agente farmacéutico, adición de antidisolvente a una solución del agente farmacéutico (precipitación por ahogamiento o del disolvente), presurización, adición de un agente de nucleación tal como un cristal a una solución saturada del agente farmacéutico y cristalización por contacto (nucleación iniciada por contacto entre la solución del agente farmacéutico y otro elemento tal como una cuchilla).

Otro modo para formar las partículas, preferiblemente micropartículas es por secado por pulverización. Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.853.698 de Straub y col., Nº 5.611.344 de Bernstein y col., Nº 6.395.300 de Straub y col.,y Nº 6.223.455 de Chickering III y col. Como se define en este documento, el procedimiento de "secado por pulverización" de una solución que contiene un agente farmacéutico y/o materiales de cubierta se refiere a un procedimiento en el que la solución se pulveriza para formar una fina vaporización y secarse por contacto directo con gases vehículos calientes. Usando equipos de secado por pulverización disponibles en la técnica, la solución que contiene el agente farmacéutico y/o el material de cubierta puede pulverizarse en una cámara de secado, secarse en el interior de la cámara, y después recogerse mediante un ciclón en la salida de la cámara. Los ejemplos representativos de tipos de dispositivos de pulverización adecuados incluyen ultrasonido, suministro de presión, pulverización de aire y disco rotatorio. La temperatura puede modificarse dependiendo del disolvente o de los materiales usados. Para producir los productos deseados la temperatura puede controlarse en los puertos de entrada y de salida. El tamaño de las partículas del agente farmacéutico y/o del material de cubierta está en función de la boquilla usada para pulverizar la solución del agente farmacéutico y/o del material de cubierta, de la presión de la boquilla, de las velocidades de flujo de la solución y pulverización, del agente farmacéutico y/o el material de cubierta usado, de la concentración del agente farmacéutico y/o del material de cubierta, del tipo de disolvente, de la temperatura de pulverización (tanto de la temperatura de salida como la de entrada) y del peso molecular del material de cubierta tal como un polímero u otro material de la matriz.

Un modo adicional para prepara las partículas es mediante el uso de la evaporación del disolvente, como se describe por Mathiowitz y col., J. Scanning Microscopy, 4:329 (1990); Beck y col., Fertil. Steril, 31:545 (1979) y Benita y col., J. Pharm. Sci., 73:1721 (1984). En otro ejemplo más, se usa la microencapsulación por fusión en caliente, como se describe en Mathiowitz, y col., Reactive Polymers, 6:275 (1987). En otro ejemplo, puede usarse una encapsulación por inversión de fase, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 6.143.211 de Mathiowitz y col., Esto produce una inversión de fase y la formación espontánea de micropartículas específicas, que tienen típicamente un tamaño medio de partícula de aproximadamente 10 nm y 10 μm.

En otro enfoque más, puede usarse la técnica de retirada del disolvente, en la que se dispersa o disuelve un agente farmacéutico sólido o líquido en una solución de un material de cubierta en un disolvente orgánico volátil y la mezcla se suspende agitando en un aceite orgánico para formar una emulsión. Sin embargo, a diferencia de la evaporación del disolvente, este procedimiento puede usarse para preparar micropartículas a partir de materiales de cubierta tales como polímeros con elevado punto de fusión y diferente peso molecular. La morfología externa de las partículas producidas con esta técnica depende enormemente del tipo del material de cubierta usado.

En otro enfoque, puede usarse una técnica de extrusión para preparar micropartículas de materiales de cubierta. Por ejemplo, dichas micropartículas pueden producirse disolviendo el material de cubierta (por ejemplo, polímeros de tipo gel, tales como polifosfaceno o polimetilmetacrilato) en una solución acuosa, homogeneizar la mezcla, y extruir el material a través de un dispositivo formador de microgotas, produciendo microgotas que caen dentro de un baño de endurecimiento lentamente agitado de un ión cargado de forma opuesta o solución polielectrolítica.

Pre-Procesamiento del Excipiente

Cuando es necesario o deseable convertir un excipiente líquido, ceroso, o de otra manera no-friable en una forma de polvo seco adecuada para mezclar y moler, estos materiales excipientes difíciles de moler y difíciles de mezclar se "pre-procesan". En realizaciones preferidas, el excipiente pre-procesado que se usa o se incluye en los procedimientos y formulaciones que se describen en este documento se prepara por (i) disolución de un agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable en un disolvente para formar una solución del excipiente y después (ii) eliminación del disolvente de la solución del excipiente para formar el excipiente pre-procesado en forma de polvo seco. Véase la Figura 3. La disolución del agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable en un disolvente puede realizarse simplemente mezclando cantidades apropiadas de estos tres componentes entre sí en cualquier orden para formar una solución bien mezclada. En este procedimiento pueden usarse una diversidad de procedimientos adecuados, conocidos en la técnica, para eliminar el disolvente. En una realización, la etapa de eliminar el disolvente comprende el secado por pulverización. En otra realización, la etapa de eliminar el disolvente comprende la liofilización, el secado al vacío o el secado por congelación. De manera opcional, el excipiente pre-procesado en forma de polvo seco puede molerse antes de mezclarse con las partículas que comprenden el agente farmacéutico.

En otra variación de preparación de partículas del excipiente pre-procesado, las partículas de al menos un excipiente se preparan mezclando un agente formador de volumen en polvo seco con al menos un excipiente no-friable. El al menos un excipiente no-friable puede estar en una forma de partícula esencialmente seca o puede disolverse en un disolvente en el momento en el que el al menos un excipiente no friable se mezcla con el agente formador de volumen. El disolvente residual se elimina para formar las partículas del excipiente pre-procesado.

Se contempla que las partículas del agente farmacéutico (por ejemplo, micropartículas del ingrediente farmacéutico activo) pueden mezclarse con uno o más excipientes pre-procesados y opcionalmente, pueden combinarse con uno o más excipientes que no se han pre-procesado. Las partículas pueden mezclarse con el o los excipientes pre-procesados antes o después de la mezcla con el o los excipientes que no se han pre-procesado. Uno o más de los excipientes pueden molerse antes de combinarse con las micropartículas del agente farmacéutico.

Mezcla y Molienda

Las partículas del agente farmacéutico se mezclan con uno o más materiales de partículas del excipiente, en una o más etapas, y después la mezcla resultante se muele. La uniformidad del contenido de las mezclas farmacéuticas sólido-sólido es crítica. Estudios comparativos indican que la molienda de una mezcla (fármaco más excipiente) puede producir una formulación farmacéutica de polvo seco que muestra humectabilidad y/o dispersabilidad mejoradas si se compara con una formulación preparada moliendo y después mezclando o mezclando sin moler. Es decir, la secuencia de las dos etapas es importante para el rendimiento de la forma de dosificación parenteral definitiva. En una realización preferida, las micropartículas del agente farmacéutico se mezclan con uno o más excipientes de interés, y la mezcla resultante después se muele por chorro para proporcionar una mezcla uniforme de micropartículas y excipiente.

1. *Mezcla*

El especialista en la técnica puede prever muchas maneras de mezclar partículas en y para los procedimientos y formulaciones que se describen en este documento, y los siguientes ejemplos que describen cómo pueden mezclarse las partículas no pretenden limitar de ninguna manera los procedimientos y formulaciones descritos y reivindicados en este documento. La mezcla puede realizarse en una o más etapas, en un procedimiento continuo, discontinuo o semi-discontinuo. Por ejemplo, si se usan dos o más excipientes, pueden mezclarse entre sí antes, o al mismo tiempo de, mezclarse con las micropartículas del agente farmacéutico.

La mezcla puede realizarse usando esencialmente cualquier técnica o dispositivo adecuado para combinar las micropartículas con uno o más de otros materiales (por ejemplo, excipientes) eficaces para lograr la uniformidad de la mezcla. El proceso de mezcla puede realizarse usando una diversidad de mezcladores. Los ejemplos representativos de mezcladores adecuados incluyen mezcladores en V, mezcladores de cono inclinado, mezcladores cúbicos, mezcladores de tolva, mezcladores continuos estáticos, mezcladores continuos dinámicos, mezcladores de tornillo orbital, mezcladores planetarios, mezcladores Forberg, mezcladores de doble brazo horizontales, batidoras horizontales de alta intensidad, batidoras verticales de alta intensidad, batidoras de palas de agitación, batidoras de doble cono, batidoras de tambor y mezcladores giratorios. Preferiblemente el mezclador es de un diseño sanitario estricto necesario para los productos farmacéuticos.

Para el procedimiento discontinuo se prefiere con frecuencia los mezcladores giratorios. En una realización, la mezcla se obtiene combinando de forma aséptica dos o más componentes (que pueden incluir tanto componentes secos como pequeñas partes de componentes líquidos) en un recipiente adecuado. Un ejemplo de un mezclador giratorio es el TURBULA™, distribuido por Glen Mills Inc., Clifton, NJ, Estados Unidos y fabricado por Willy A. Bachofen AG. Maschinenfabrik, Basilea, Suiza.

Para el procedimiento continuo o semi-discontinuo, el mezclador puede proporcionarse opcionalmente con un alimentador rotativo, un transportador de tornillo u otro mecanismo de alimentación para el control que permite la introducción de uno o más de los componentes de polvo seco en la mezcladora.

2. *Molienda*

La etapa de molienda se usa para fragmentar y/o desaglomerar las partículas mezcladas, para conseguir una distribución de tamaño y tamaño de partícula deseado, así como para mejorar la distribución de las partículas dentro de la mezcla. El especialista en la técnica puede prever diversas formas de moler partículas o mezclas en los procedimientos y formulaciones descritos en este documento y los siguientes ejemplos que describen cómo pueden molerse dichas partículas o mezclas no pretenden limitar de ninguna manera los procedimientos y formulaciones descritos y reivindicados en este documento. Puede usarse una diversidad de procedimientos y equipos de molienda conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen molinos de martillo, molinos de bolas, molinos de rodillo, trituradores de discos y similares. Preferiblemente se usa un procedimiento de molienda en seco.

En una técnica preferida, la molienda comprende la molienda por chorro. La molienda por chorro se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 6.962.006, de Checkering III y col. Como se usa en este documento, las expresiones "molido por chorro" y "molienda por chorro", incluye y se refiere al uso de cualquier tipo de molinos de impacto de energía fluida, que incluyen molinos de chorro en espiral, molinos de chorro en bucle y molinos de chorro de lecho fluidificado, con o sin clasificadores de aire internos. En una realización, las condiciones de los procedimientos de molienda por chorro se seleccionan para que el tamaño y la morfología de las micropartículas individuales después de la molienda tengan una reducción de tamaño de promedio de volumen de al menos el 15% y una reducción de tamaño de promedio en número de no más del 75%. En una realización, las partículas se suministran de manera aséptica al molino por chorro mediante un alimentador, y se usa un gas adecuado, preferiblemente nitrógeno seco, para alimentar y triturar las micropartículas a través del molino. La trituración y el suministro de las presiones de gas

pueden ajustarse basándose en las características de los materiales. La producción de las micropartículas depende del tamaño y capacidad del molino. Las micropartículas molidas pueden recogerse por filtración o, más preferiblemente, por ciclón.

Procesamiento en Forma de Dosificación Parenteral

El especialista en la técnica puede prever diversas formas de procesar las mezclas de las partículas en los procedimientos y para las formulaciones descritas en este documento, y los siguientes ejemplos que describen cómo pueden producirse las formas de dosificación parenteral no pretenden limitar de ninguna manera los procedimientos y formulaciones que se describen y se reivindican en este documento. Para las formas de dosificación inyectables, la mezcla de polvo seco molido puede cargarse directamente en un recipiente (como un vial), y sellarse, y después la forma de dosificación se reconstituye antes de usar añadiendo un medio de reconstitución. La formulación resultante de micropartículas puede proporcionar una inyectabilidad mejorada, pasando más fácilmente a través de la aguja o de una jeringuilla. El medio de reconstitución es un vehículo líquido adecuado para la inyección y compatible con la mezcla de polvo seco molido. El vehículo líquido puede ser un vehículo acuoso o no acuoso conocido en la técnica. Los ejemplos de medios adecuados incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, dextrosa al 5%, solución salina tamponada con fosfato, manitol al 5%, Inyección de Ringer, Inyección de Ringer Lactato, Inyección de Ringer Lactato en dextrosa al 5%, agua bacteriostática para inyección, solución salina bacteriostática, dextrosa en agua al 10%, manitol en agua al 10%, dextrano al 6% dextrosa al 5%, dextrano al 6% cloruro de sodio al 0,9%, fructosa al 10%, azúcar invertida al 5%, lactato sódico 1/6 M, soluciones nutricionales parenterales tales como inyección de aminoácidos, emulsiones nutricionales parenterales tal como intralípidos. Los ejemplos de vehículos no acuosos incluyen alcoholes, glicerina, n-metil pirrolidona (NMP), y aceites vegetales fijos. Estos medios pueden incluir conservantes antibacterianos, tampones y agentes osmóticos. Los medios pueden incluir uno o más tensioactivos tales como polisorbato 80, polisorbato 20 y una combinación de los mismos.

En una realización, se proporciona una forma de dosificación parenteral de una formulación farmacéutica que incluye una suspensión líquida de una mezcla molida de micropartículas o nanopartículas de un agente farmacéutico mezclado con partículas de al menos un excipiente, dispersas en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para inyección. En una realización, la mezcla molida no incluye un tensioactivo. Opcionalmente, el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende una solución acuosa de un tensioactivo. En una realización preferida, el agente farmacéutico tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC. En diversas realizaciones, las partículas del excipiente comprenden al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. En una realización, las partículas del excipiente incluyen un excipiente pre-procesado que comprende un agente formador de volumen y al menos un excipiente no- friable. En otra realización, las micropartículas o nanopartículas de un agente farmacéutico comprenden adicionalmente un polímero, tal como un polímero sintético biodegradable o bioerosionable conocido en la técnica.

Opcionalmente la mezcla molida puede someterse a un procedimiento adicional antes de prepararse finalmente en una forma de dosificación parenteral. Los ejemplos representativos de dichos procedimientos incluyen liofilización o secado al vacío para eliminar adicionalmente los disolventes residuales, acondicionar la temperatura para atemperar los materiales, clasificación del tamaño para recuperar o eliminar determinadas fracciones de partículas (es decir, optimizar la distribución del tamaño), granulación y esterilización. En una realización, la mezcla molida se mezcla además con uno o más materiales excipientes de polvo seco adicionales (por ejemplo, micropartículas de excipientes), que pueden ser el mismo o diferente del material (o materiales) del excipiente en la mezcla molida.

Las Partículas y los Componentes de la Formulación

Las formulaciones de dosificación parenteral preparadas como se describe en este documento incluyen mezclas de partículas. La mezcla generalmente incluye (1) micropartículas o nanopartículas que comprenden el agente farmacéutico y que opcionalmente pueden comprender un material de cubierta y (2) partículas de al menos uno, y típicamente más de uno, material del excipiente.

Partículas

Las partículas que comprenden el agente farmacéutico que se proporcionan como material de partida en los procedimientos descritos en este documento pueden proporcionarse en una diversidad de tamaños y composiciones. Como se usa en este documento, el término "partículas" incluye micropartículas y nanopartículas, así como partículas grandes, por ejemplo hasta 5 mm en la mayor dimensión. En una realización preferida, las partículas son micropartículas. Como se usa en este documento, el término "micropartícula" incluye microesferas y microcápsulas, así como micropartículas, a menos que se especifique de otro modo, y se refiere a partículas que tienen un tamaño de 1 a 1000 micrómetros. Como se usa este documento, "las nanopartículas" tienen un tamaño de 1 a 1000 nm. Las partículas se fabrican para que tengan un tamaño (es decir, diámetro) adecuado para la vía de administración prevista. El tamaño de las partículas también puede repercutir en la captación del RES (sistema del retículo endotelial). En diversas realizaciones, las micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico en la mezcla de la formulación farmacéutica molida tienen un diámetro promedio de volumen de menos de 100 μm, preferiblemente de menos de 20 μm, más preferiblemente menor de 10 μm. Para la administración intravascular, las partículas preferiblemente tienen un diámetro promedio en número de aproximadamente 0,5 y 8 μm. Para la administración subcutánea o intramuscular, las partículas preferiblemente tienen un diámetro promedio en número de entre aproximadamente 1 y 100 μm. En

una realización, las partículas de la mezcla de la formulación farmacéutica molida tienen un diámetro promedio de volumen de entre aproximadamente 0,5 y 20 μm.

Las micropartículas pueden ser o no de forma esférica. Las micropartículas pueden ser de tipo varilla, de tipo esférico, aciculares (partículas delgadas, como agujas, de anchura y grosor similar) columnares (partículas alargadas, finas con una anchura y grosor mayor que el de las partículas aciculares) escamosas (partículas finas, planas de longitud y anchura similar) como placas (partículas planas de longitud y anchura similar pero con mayor grosor que las escamosas), tabulares (partículas alargadas, finas como aspas), ecuantes (partículas de longitud, anchura y grosor similar, que incluye tanto partículas cúbicas como esféricas), laminares (placas apiladas) o de tipo disco. Las "microcápsulas" se definen como partículas que tienen una cubierta externa que rodea a un núcleo de otro material, en este caso, el agente farmacéutico. El núcleo puede ser un gas, líquido, gel, sólido o una combinación de los mismos. Las "microesferas" pueden ser esferas sólidas, pueden ser porosas e incluir una estructura esponjosa o de panal formada por poros o huecos en un material de matriz o de cubierta, o pueden incluir huecos separados múltiples en un material de matriz o de cubierta.

En una realización, el agente farmacéutico forma toda la partícula. En otra realización, la partícula tiene un núcleo del agente farmacéutico encapsulado en una cubierta. Aún en otra realización, el agente farmacéutico se entremezcla en el interior de una matriz o cubierta. En otra realización más, el agente farmacéutico se mezcla uniformemente en el interior del material que comprende la cubierta o la matriz.

Los términos "tamaño" o "diámetro" en referencia a las partículas se refieren al tamaño de partícula promedio en número, a menos que se especifique otra cosa. A continuación se muestra un ejemplo de una ecuación que puede usarse para describir el tamaño de partícula promedio en número (y que es representativo del procedimiento que usa el contador de Coulter):

$$\frac{\sum_{i=1}^{p} n_i d_i}{\sum_{i=1}^{p} n_i}$$

en la que n = número de partículas de un diámetro determinado (d).

Como se usa en este documento, la expresión "diámetro promedio de volumen" se refiere al promedio de diámetro pesado de volumen. A continuación se muestra un ejemplo de una ecuación que puede usarse para describir el diámetro promedio de volumen, que es representativo del método usado por el contador de Coulter:

$$\left[\frac{\sum_{i=1}^{p} n_i d_i^3}{\sum_{i=1}^{p} n_i}\right]^{1/3}$$

en la que n = número de partículas de un diámetro determinado (d).

A continuación se muestra otro ejemplo de una ecuación que puede usarse para describir la media de volumen, que es representativo de la ecuación usada por los procedimientos de análisis de partículas de difracción por láser:

$$\frac{\sum d^4}{\sum d^3}$$

en la que d representa el diámetro. Cuando se usa un procedimiento de contador de Coulter, los datos sin procesar se convierten directamente en un número basado en la distribución, que puede transformarse matemáticamente en una distribución de volumen. Cuando se usa un procedimiento de difracción por láser, los datos sin procesar se convierten directamente en una distribución de volumen, que pueden transformarse matemáticamente en una distribución numérica.

En el caso de una partícula no esférica, las partículas pueden analizarse usando los procedimientos del contador de Coulter o de difracción por láser, convirtiendo los datos no procesados a una distribución de tamaño de partícula tratando los datos como si proviniesen de partículas esféricas. Si se usan procedimientos microscópicos para evaluar el tamaño de las partículas para las partículas no esféricas, puede usarse el eje más largo para representar el diámetro (d), con el volumen de partícula (V_p) calculado como:

$$V_p = \frac{4\pi r^3}{3}$$

en la que r es el radio de partícula (0,5d),

y la media de número y la media de volumen se calculan usando las mismas ecuaciones usadas para un contador de Coulter.

El análisis del tamaño de las partículas puede realizarse en un contador de Coulter, mediante microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido, microscopía electrónica de transmisión, procedimientos de difracción por láser, procedimientos de dispersión de luz o procedimientos del tiempo de vuelo. Cuando se describe un procedimiento de contador de Coulter, el polvo se dispersa en un electrolito y la suspensión resultante se analiza usando un Coulter Multisizer II equipado con un tubo de abertura de 50-μm. Cuando se usa un procedimiento de difracción por láser, el polvo se dispersa en un medio acuoso y se analiza usando un Coulter LS230, con valores de índice refractario seleccionados apropiadamente para el material a ensayar.

El análisis de los aglomerados puede realizarse por evaluación visual de una suspensión para determinar la presencia de aglomerados macroscópicos, la microscopía óptica para determinar la concentración de aglomerados microscópicos, el análisis de contador de Coulter o los procedimientos de dispersión de luz para determinar el tamaño de las partículas en suspensión. Una disminución en el tamaño de las partículas en suspensión en base a una media de volumen indica una disminución del nivel de aglomerados.

1. *Agente Farmacéutico*

El agente farmacéutico es un agente terapéutico, de diagnóstico o profiláctico. Puede ser un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), y puede describirse en este documento generalmente como un "fármaco" o "agente activo". El agente farmacéutico puede estar presente en un estado amorfo, un estado cristalino, o una mezcla de los mismos. El agente farmacéutico puede marcarse con un marcador detectable tal como un marcador fluorescente, un marcador radioactivo o un agente enzimático o cromatográficamente detectable.

Los procedimientos descritos en este documento pueden usarse ventajosamente con agentes farmacéuticos que tienen baja solubilidad en agua, por ejemplo, donde el agente farmacéutico tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC.

Los procedimientos pueden aplicarse a una amplia variedad de agentes terapéuticos, de diagnóstico y profiláctico que pueden ser adecuados para la administración parenteral. Los ejemplos representativos de fármacos adecuados incluyen las siguientes categorías y ejemplos de fármacos y formas alternativas de estos fármacos tales como formas de sales alternativas, formas sin ácidos, formas sin bases e hidratos:

analgésicos/antipiréticos (por ejemplo aspirina, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno sódico, buprenorfina, clorhidrato de propoxifeno, napsilato propoxifeno, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de hidromorfona, morfina, oxicodona, codeína, dihidrocodeína bitartrato, pentatocina, hidrocodona bitartrato, levorfanol, diflunisal, salicilato de trolamina, clorhidrato de nalbufina, ácido mefenámico, butorfanol, salicilato de colina, butalbital, foniltoloxamina citrato y meprobaniato);

antiasmáticos;

antibióticos (por ejemplo, neomicina, estreptomicina, cloramfenicol, cefalosporina, ampicilina, penicilina, tetraciclina y ciprofloxacina);

antidepresivos (por ejemplo, nefopam, oxipertina, doxepina, amoxapina, trazodona, amitriptilina, maprotilina, fenelzina, desipramina, nortriptilina, tranilcipromina, fluoxetina, imipramina, pamoato de imipramina, isocarboxacida, trimipramina y protriptilina);

antidiabéticos (por ejemplo, biguanidas y derivados de las sulfonilureas);

agentes antifúngicos (por ejemplo, griseofulvina, quetoconazol, itraconizol, virconazol, amfotericina B, nistatina y candicidina);

agentes antihipertensivos (por ejemplo, propanolol, propafenona, oxiprenolol, nifedipina, reserpina, trimetafan, fenoxi-benzamina, clorhidrato de pargilina, deserpidina, diazóxido, monosulfato guanetidina, minoxidil, rescinnamina, nitroprusiato de sodio, rauwolfia serpentina, alseroxilon y fentolamina);

anti-inflamatorios (por ejemplo, (no-esteroideos) celecoxib, rofecoxib, indometacina, quetoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ibuprofeno, ramifenazona, piroxicam, (esteroideos), cortisona, dexametasona, fluazacort, hidrocortisona, prednisolona y prednisona);

antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, agentes antiapoptóticos, etopóxido, camptotecina y sus derivados, fenesterina, paclitaxel y sus derivados, docetaxel y sus derivados, vinblastina, vincristina, tamoxifeno y piposulfano);

agentes ansiolíticos (por ejemplo, lorazepam, buspirona, prazepam, clordiazepóxido, oxazepam, dipotásico clorazepato, diazepam, pamoato de hidroxicina, clorhidrato de hidroxicina, alprazolam, droperidol, halazepam, clormezanona y dantroleno);

agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, azatioprina, mizoribina y FK506 (tacrolimus), sirolimus);

agentes antimigraña (por ejemplo, ergotamina, propanolol y dicloralfenazona);

sedantes/hipnóticos (por ejemplo, barbitúricos como el pentobarbital y secobarbital; y benzodiacepinas como el clorhidrato de flurazepam y triazolam);

agentes antianginosos (por ejemplo, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales del calcio tal como nifedipino y diltiazem y nitratos tal como nitroglicerina y tetranitrato de eritritilo);

agentes antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, succinato de loxapina, clorhidrato de loxapina, tioridazina, clorhidrato de tioridazina, tiotixeno, flufenazina, decanoato de flufenazina, enantato de flufenazina, trifluoperazina, citrato de litio, proclorperazina, aripiprazol y risperdiona);

agentes antimaníacos (por ejemplo, carbonato de litio);

agentes antiarrítmicos (por ejemplo, tosilato de bretilio, esmolol, verapamil, amiodarona, encainida, digoxina, digitoxina, mexiletina, fosfato de disopiramida, procainamida, sulfato de quinidina, gluconato de quinidina, acetato de flecainida, tocainida y lidocaína);

agentes antiartríticos (por ejemplo, fenilbutazona, sulindac, penicilamina, salsalato, piroxicam, azatioprina, indometacina, meclofenamato, tiomalato sódico de oro, quetoprofeno, auranofina, aurotioglucosa y tolmetín sódico);

agentes antigotosos (por ejemplo, colchicina y alopurinol);

anticoagulantes (por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular, desirudina, heparina sódica y warfarina sódica);

agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa);

agentes antifibrinolíticos (por ejemplo, ácido aminocaproico);

agentes hemoreológicos (por ejemplo, pentoxifilina);

agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, clopidogrel);

anticonvulsivos(por ejemplo, ácido valproíco, divalproex sódico, fenitoína, fenitoína sódica, clonazepam, primidona, fenobarbital, carbamazepina, amobarbital sódico, metsuximida, metarbital, mefobarbital, parametadiona, etotoína, fenacemida, secobarbitol sódico, clorazepato dipotásico, oxcarbacepina y trimetadiona);

agentes antiparkinson (por ejemplo, etosuximida);

antihistamínicos/antipruriginosos (por ejemplo, hidroxicina, difenhidramina, clorfeniramina, maleato de bromfeniramina, clorhidrato de ciproheptadina, terfenadina, fumarato de clemastina, azatadina, tripelenamina, maleato de dexclorfeniramina, metdilazina);

agentes útiles para la regulación del calcio (por ejemplo, calcitonina y hormona paratiroidea);

agentes antibacterianos (por ejemplo, sulfato de amikacina, aztreonam, cloramfenicol, palmitato de cloramfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, palmitato de clindamicina, fosfato de clindamicina, metronidazol, clorhidrato de metronidazol, sulfato de gentamicina, clorhidrato de lincomicina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de vancomicina, sulfato de poliximina B, colistimetato de sodio, claritromicina y sulfato de colistina);

agentes antivirales (por ejemplo, interferones, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina y aciclovir);

antimicrobianos (por ejemplo, cefalosporinas tales como ceftacidima; penicilinas; eritromicinas y tetraciclinas tales como clorhidrato de tetraciclina, biclato de doxiciclina y clorhidrato de minociclina, acitromicina, claritromicina);

anti - infecciosos (por ejemplo, GM-CSF);

broncodilatadores (por ejemplo, simpatomiméticos tal como clorhidrato de epinefrina, metaproterenol sulfato, terbutalina sulfato, isoetarina, isoetarina mesilato, clorhidrato de isoetarina, sulfato de albuterol, albuterol, bitolterolmesilato, clorhidrato de isoproterenol, sulfato de terbutalina, sulfato de metaproterenol, epinefrina y epinefrina bitartrato; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio, xantinas tales como aminofilina, difilina, sulfato de metaproterenol y aminofilina; estabilizadores de mastocitos tales como cromolin sódico; salbutamol; bromuro de ipratropio; quetotifeno; salmeterol; xinafoato; sulfato de terbutalina; teofilina; nedocromil sódico; sulfato de metaproterenol; albuterol);

corticoesteroides (por ejemplo, dipropionato de beclometasona (BDP), monohidrato de dipropionato de beclometasona; budesonida, triamcinolona; flunisolida; propionato de fluticasona; mometasona);

compuestos esteroideos y hormonas (por ejemplo, andrógenos tales como danazol, fluoximesterona, etiltestosterona, enatato de testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona, y cipionato de testosterona; estrógenos como estradiol, estropipato y estrógenos conjugados; progestinas tal como acetato de metoxiprogesterona y acetato de noretindrona; corticosteroides tal como triamcinolona, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, suspensión de acetato de metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio, succinato sódico de metilprednisolona, succinato sódico de hidrocortisona, hexacetónido triamcinolona, hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, prednisolona, acetato de fludocortisona, acetato de parametasona, tebutato de prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de hidrocortisona; y hormonas tiroideas tales como levotiroxina sódica);

agentes hipoglucemiantes (por ejemplo, insulina humana, insulina purificada de vacuno, insulina purificada de porcino, gliburida, clorpropamida, glipicida, tolbutamida y tolazamida);

agentes hipolipemiantes (por ejemplo, clofibrato, dextro tiroxina sódica, probucol, pravastitina, atorvastatina, lovastatina y niacina);

proteínas (por ejemplo, DNasa, alginasa, superóxido dismutasa y lipasa);

ácidos nucleicos (por ejemplo, ácidos nucleicos sentido o antisentido que codifican cualquier proteína terapéuticamente útil, que incluye cualquiera de las proteínas descritas en este documento);

agentes útiles para la estimulación de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina);

agentes antiulcerosos/antireflujo (por ejemplo, famotidina, cimetidina y clorhidrato de ranitidina);

antináuseas/antieméticos (por ejemplo, clorhidrato de meclicina, nabilona, proclorperazina, dimenhidrinato, clorhidrato de prometazina, tietilperazina y escopolamina); y

vitaminas liposolubles (por ejemplo, vitaminas A, D, E, K y similares);

así como otros fármacos tal como mitotano, halonitrosureas, antrociclinas y elipticina. Una descripción de estas y otras clases de fármacos útiles y una lista de especies dentro de cada clase puede encontrarse en Martindale, The Extra Pharmacopoeia. 30 Edición (The Pharmaceutical Press, Londres 1993).

En una realización preferida, el agente farmacéutico usado en los procedimientos y formulaciones descritos en este documento es un compuesto hidrófobo, particularmente un agente terapéutico hidrófobo. Los ejemplos de dichos fármacos hidrófobos incluyen clopidogrel, celecoxib, rofecoxib, paclitaxel, docetaxel, aciclovir, alprazolam, amiodaron, amoxicilina, anagrelida, bactrim, biaxina, budesonida, bulsulfan, carbamazepina, ceftazidima, cefprozil, ciprofloxicina, claritromicina, clozapina, ciclosporina, diazepam, estradiol, etodolac, fameiclovir, fenofibrato, fexofenadina, gemcitabina, ganciclovir, itraconazola, lamotrigina, loratidina, lorazepam, meloxicam, mesalamina, minociclina, modafinilo, nabumetona, mesilato de nelfinavir, olanzapina, oxcarbacepina, fenitoina, propofol, ritinavir, SN-38, sulfametoxazol, sulfasalacina, tracrolimus, tiagabine, tizanidina, trimetoprium, valium, valsartán, voriconazola, zafirlukast, zileutón y ziprasidona.

En ejemplos particulares de los procedimientos y formulaciones que se describen en este documento, el fármaco se selecciona entre clopidogrel, antiepilépticos (específicamente topiramato y oxcarbacepina), propofol, paclitaxel, docetaxel, celecoxib y paracetamol.

Los ejemplos de otros fármacos posibles incluyen albuterol, adapaleno, doxazosin mesilato, furoato de mometasona, ursodiol, amfotericina, enalapril maleato, felodipino, clorhidrato de nefazodona, valrubicina, albendazol, estrógenos conjugados, acetato de medroxiprogesterona, clorhidrato de nicardipina, zolpidem tartrato, besilato de amlodipina,

etinil estradiol, omeoprazol, rubitecán, clorhidrato de amlodipina besilato/benazepril, etodolac, clorhidrato de paroxetina, paclitaxel, atovacuona, felodipino, podofilox, paricalcitol, dipropionato de betametasona, fentanilo, diclorhidrato de pramipexol, Vitamina D_3 y análogos relacionados, finasterida, fumarato de quetiapina, alprostadil, candesartán, cilexetil, fluconazola, ritonavir, busulfán, carbamazepina, flumazenil, risperidona, carbamazepina, carbidopa, levodopa, ganciclovir, saquinavir, amprenavir, carboplatino, gliburida, clorhidrato de sertralina, rofecoxib, carvedilol, halobetasol propionato, citrato de sildenafil, celecoxib, clortalidona, imiquimod, simvastatina, citalopram, ciprofloxacin, clorhidrato de irinotecán, esparfloxacina, efavirenz, monohidrato de cisaprida, lansoprazol, clorhidrato de tarnsulosin, mofafinil, claritromicina, letrozol, clorhidrato de terbinafina, maleato de rosiglitazona, diclofenaco sódico, clorhidrato de lomefloxacin, clorhidrato de tirofibán, telmisartan, diazapam, loratadine, citrato de toremifeno, talidomida, dinoprostona, clorhidrato de mefloquina, trandolapril, docetaxel, clorhidrato de mitoxantrona, tretinoina, etodolac, acetato de triamcinolona, estradiol, ursodiol, nelfinavir mesilato, indinavir, beclometasona, dipropionato, oxaprozin, flutamida, famotidina, nifedipina, prednisona, cefuroxime, lorazepam, digoxina, lovastatina, griseofulvina, naproxeno, ibuprofeno, isotretinoina, citrato de tamoxifeno, nimodipina, amiodarona y alprazolam.

Ejemplos adicionales de fármacos que pueden ser útiles en los procedimientos y formulaciones que se describen en este documento incluyen ceftriaxona, quetoconazola, ceftazidima, oxaprozina, albuterol, valaciclovir, urofolitropina, famciclovir, flutamida, enalapril, metformín, itraconazol, buspirona, gabapentina, fosinopril, tramadol, acarbosa, lorazepan, folitropina, glipizida, omeprazol, fluoxetina, lisinopril, tramsdol, levofloxacino, zafirlukast, interferón, hormona de crecimiento, interleucina, eritropoyetina, factor estimulante de granulocitos, nizatidina, bupropión, perindopril, erbumina, adenosina, alendronato, alprostadil, benazepril, betaxolol, sulfato de bleomicina, dexfenfluramina, diltiazem, fentanilo, flecainid, gemcitabina, acetato de glatiramero, granisetrón, lamivudina, mangafodipir trisódico, mesalamina, metoprolol fumarato, metronidazol, miglitol, moexipril, monteleukast, acetato de octreotida, olopatadina, paricalcitol, somatropina, succinato de sumatriptán, tacrina, verapamilo, nabumetona, trovafloxacino, dolasetrón, zidovudina, finasteride, tobramicina, isradipino, tolcapona, enoxaparina, fluconazol, lansoprazol, terbinafina, pamidronato, didanosina, diclofenaco, cisaprida, venlafaxina, troglitazona, fluvastatina, losartán, imiglucerasa, donepezilo, olanzapina, valsartán, fexofenadina, calcitonina, bromuro de ipratropio. Estos fármacos generalmente se consideran hidrosolubles.

En otra realización, el agente farmacéutico usado en los procedimientos y formulaciones que se describen en este documento es un agente de contraste para el diagnóstico por imagen. Por ejemplo, el agente de diagnóstico puede ser un agente formador de imagen útil en la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía asistida computerizada (CAT), tomografía computerizada por emisión de fotones simples, rayos x, fluoroscopia, formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), o formación de imágenes por ultrasonido. Las micropartículas cargadas con estos agentes pueden detectarse usando técnicas convencionales disponibles en la técnica y equipos comercialmente disponibles. Los ejemplos de materiales adecuados para usar como agentes de contraste MRI incluyen compuestos ferro solubles (gluconato ferroso, citrato férrico de amonio) y gadolinio-dietileno triamina penta acetato (Gd-DTPA).

2. *Material de cubierta*

Las partículas que incluyen el agente farmacéutico pueden incluir también un material de cubierta. El material de cubierta puede ser el mismo o diferente del material del excipiente. El material de cubierta puede ser soluble o insoluble en agua, degradable o no degradable, erosionable o no erosionable, natural o sintético, dependiendo por ejemplo de la forma de dosificación parenteral particular seleccionada y de la cinética de liberación deseada. Los ejemplos representativos de tipos de materiales de cubierta incluyen polímeros, aminoácidos, azúcares, proteínas, hidratos de carbono, y lípidos. Los materiales de cubierta poliméricos pueden ser degradables o no degradables, erosionables o no erosionables, naturales o sintéticos. Los polímeros no erosionables pueden usarse para la administración parenteral. En general se prefieren los polímeros sintéticos debido a la síntesis y degradación más reproductible. Los polímeros naturales también pueden usarse. Un polímero puede seleccionarse basándose en una diversidad de factores de rendimiento, que incluyen la vida útil, el tiempo necesario para la distribución estable en el sitio donde se desea el suministro, la velocidad de degradación, las propiedades mecánicas y la temperatura de transición vítrea del polímero.

Los ejemplos representativos de polímeros sintéticos incluyen poli(ácidos hidroxi) tales como poli(ácido láctico), poli (ácido glicólico), y poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), poli(láctido), poli(glicólido), poli(lactido-co-glicólido), polianhídridos, poliortoésteres, poliamidas, polialquilenos tales como polietileno y polipropileno, glicoles de polialquileno tales como poli(etilenglicol), óxidos de polialquileno tales como poli(óxido de etileno), alcoholes de polivinilo, éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, polivinilpirrolidona, poli(vinil alcoholes), celulosas derivadas tales como alquil celulosa, hidroxialquil celulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitro celulosas, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, carboxietil celulosa, triacetato de celulosa y celulosa de sal sulfato de sodio (conjuntamente denominadas en este documento como "celulosas sintéticas"), poli(ácido butírico), poli(ácido valérico) y poli(lactido-co-caprolactona), copolímeros y mezclas de los mismos. Como se usa en este documento, los "derivados" incluyen polímeros que tienen sustituciones, adiciones o grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquileno, hidroxilaciones, oxidaciones y otras modificaciones realizadas de manera rutinaria por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos de polímeros biodegradables preferidos incluyen polímeros de ácidos hidroxi tales como ácido láctico y ácido glicólico y copolímeros con polietilenglicol (PEG), polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactido-co-caprolactona), mezclas y copolímeros de los mismos.

Los ejemplos de polímeros naturales preferidos incluyen proteínas tales como albúmina y prolaminas, por ejemplo, proteína zein, y polisacáridos tales como alginato, celulosa y polihidroxialcanoatos, por ejemplo, polihidroxibutirato. La estabilidad *in vivo* de la matriz puede ajustarse durante la producción usando polímeros tales como poliláctido-co-glicólido copolimerizados con PEG. Si PEG se expone sobre la superficie externa, puede prolongar el tiempo de circulación de éstos materiales después de la administración intravascular, ya que es hidrófilo y se ha demostrado que enmascara el reconocimiento del sistema reticuloendotelial (RES).

Los aminoácidos representativos que pueden usarse en la cubierta incluyen aminoácidos de origen natural y de origen no natural. Los aminoácidos pueden ser hidrófobos o hidrófilos y puede ser aminoácidos D, aminoácidos L o mezclas racémicas. Los aminoácidos que pueden usarse incluyen glicina, arginina, histidina, treonina, asparagina, ácido aspártico, serina, glutamato, prolina, cisteína, metionina, valina, leucina, isoleucina, triptófano, fenilalanina, tirosina, lisina, alanina y glutamina. El aminoácido puede usarse como un agente formador de volumen o como un agente anti-cristalización para fármacos en el estado amorfo o como un inhibidor del crecimiento del cristal para fármacos en estado cristalino y como un agente humectante. Los aminoácidos hidrófobos tales como leucina, isoleucina, alanina, glicina, valina, prolina, cisteína, metionina, fenilalanina, triptófano son probablemente más eficaces como agentes anti-cristalización o como inhibidores del crecimiento del cristal. Además, los aminoácidos pueden servir para hacer que la cubierta tenga una dependencia al pH que pueda usarse para ejercer influencia sobre las propiedades farmacéuticas de la cubierta tales como solubilidad, velocidad de disolución o humectación.

Excipientes, Agentes Formadores de Volumen

Las partículas del fármaco se mezclan con una o más partículas de excipientes. El término "excipiente" se refiere a cualquier ingrediente no-activo de la formulación destinado a facilitar la manipulación, estabilidad, dispersabilidad, humectabilidad, cinética de liberación, y/o administración parenteral del agente farmacéutico. El excipiente puede ser un vehículo o un agente formador de volumen farmacéuticamente aceptable como se conoce en la técnica. El excipiente puede comprender un material de cubierta, proteína, aminoácido, azúcar u otro hidrato de carbono, almidón, lípido o combinación de los mismos. En una realización, el excipiente está en forma de micropartículas. En una realización, las micropartículas del excipiente pueden tener un tamaño promedio de volumen entre aproximadamente 1 y 20 μm.

En una realización, en los procedimientos y formulaciones descritos en este documento el excipiente es un excipiente pre-procesado. Un excipiente pre-procesado es uno que inicialmente no puede manipularse fácilmente en forma de polvo seco que se convierte en una forma adecuada para el procesamiento en polvo seco (por ejemplo, moliendo o mezclando). Un proceso de pre-procesamiento preferido se describe anteriormente. En realizaciones preferidas, el excipiente del excipiente pre-procesado comprende un compuesto líquido, ceroso, no cristalino u otro compuesto no-friable. En una realización preferida, el excipiente no-friable comprende un tensioactivo, tal como un tensioactivo ceroso o líquido. Por "líquido", se entiende que el material es un líquido en condiciones de temperatura y presión ambiente (por ejemplo 15-25ºC y presión atmosférica). Los ejemplos de dichos tensioactivos incluyen docusato sódico (DSS) y polisorbatos. En una realización preferida, el tensioactivo es Tween u otro tensioactivo no iónico hidrófilo. El excipiente pre- procesado puede incluir además al menos un agente formador de volumen. En realizaciones preferidas, el agente formador de volumen usado en los procedimientos y formulaciones descritos en este documento comprenden al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes formadores de volumen adecuados incluyen lactosa, sacarosa, maltosa, manitol, sorbitol, trehalosa, galactosa, xilitol, eritritol y combinaciones de los mismos.

En una realización particular de los procedimientos descritos en este documento, un sacárido (por ejemplo manitol) y un tensioactivo (por ejemplo, TWEEN™ 80) se mezclan con agua y después se elimina el agua por pulverización o liofilización, obteniendo un excipiente pre-procesado de sacárido y tensioactivo. La mezcla del tensioactivo/sacárido pre-procesada se mezcla después con micropartículas formadas por o que incluyen un API (ingrediente farmacéuticamente activo).

Los aminoácidos representativos que pueden usarse como excipientes incluyen aminoácidos de origen natural y de origen no natural. Los aminoácidos pueden ser hidrófobos o hidrófilos y pueden ser aminoácidos D, aminoácidos L o mezclas racémicas. Los aminoácidos que pueden usarse incluyen glicina, arginina, histidina, treonina, asparagina, ácido aspártico, serina, glutamato, prolina, cisteína, metionina, valina, leucina, isoleucina, triptófano, fenilalanina, tirosina, lisina, alanina y glutamina. Los aminoácidos pueden usarse como un agente formador de volumen, como un agente humectante, o como un inhibidor del crecimiento de cristal para los fármacos en estado cristalino. Los aminoácidos hidrófobos tales como leucina, isoleucina, alanina, glicina, valina, prolina, cisteína, metionina, fenilalanina, triptófano probablemente son más eficaces como inhibidores del crecimiento de cristal. Además, los aminoácidos pueden servir para hacer que la matriz tenga una dependencia al pH que pueda usarse para ejercer influencia sobre las propiedades farmacéuticas de la matriz tales como solubilidad, velocidad de disolución o humectación.

Los ejemplos de excipientes incluyen agentes tensioactivos, dispersantes, agentes osmóticos, diluyentes. Los ejemplos incluyen desoxicolato de sodio, dodecilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán, por ejemplo, monolaurato de polioxietilen 20 sorbitán (TWEEN™20), monolaurato de polioxietilen 4 sorbitán (TWEEN™21), monopalmitato de polioxietilen 20 sorbitán (TWEEN™ 40), mono oleato de polioxietilen 20 sorbitán (TWEEN™ 80); éteres de alquil polioxietilen 20, por ejemplo, éter de polioxietilen 4 lauril (BRIJ™ 30), éter de

polioxietilen 23 lauril (BRIJ™ 35), éter de polioxietilen 10 oleil (BRIJ™ 97); ésteres polioxietilenglicol, por ejemplo, estearato de polioxietilen 8 (MYRJ™ 45), estearato de polioxietilen 40 (MYRJ™ 52); Tiloxapol; Spans y mezclas de los mismos.

La invención puede entenderse adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Los materiales se obtuvieron a partir de las siguientes fuentes: celecoxib y oxcarbacepina (Onbio, Richmond Hill, Ontario, Canadá), manitol (Spectrum Chemicals, New Brunswick, NJ; o Pearlitol 100SD de Roquette America Inc., Keokuk, IA), TWEEN™ 80 (Spectrum Chemicals, New Brunswick, NJ) y Plasdona-C15 (International Specialty Products, Wayne, NY). En lo sucesivo en este documento al TWEEN™ 80 se le denomina "Tween80".

Para la mezcla se usó un mezclador de inversión TURBULA™ (modelo: T2F). Se usaron un molino de chorro en espiral Hosokawa Alpine Aeroplex (modelo: 50AS) o un molino de chorro Fluid Energy Aljet. Para moler se usó gas nitrógeno seco, como gas triturador e inyector. En los estudios, el polvo seco se suministró manualmente dentro del molino a chorro y por lo tanto la velocidad del suministro del polvo no era constante. Aunque el suministro del polvo era manual, la velocidad del suministro se calculó que era aproximadamente de 1 a 5 g/min. para todos los estudios. La velocidad de suministro es la proporción del material procesado total en un lote con respecto al tiempo total del lote. Las mediciones del tamaño de las partículas de las muestras molidas por chorro, salvo que se indique de otra manera, se realizaron usando un Coulter Multisizer II con una abertura de 50 μm.

Ejemplo 1

Molienda por chorro de una mezcla de micropartículas de PLGA con partículas de un excipiente pre-procesado que comprende Tween80 y Manitol

La mezcla se realizó en dos etapas: una primera etapa en la que se pre-procesó un excipiente en una forma de polvo seco y una segunda etapa en la que las partículas (que representan partículas de un agente farmacéutico) se combinaron con las partículas del excipiente pre-procesado. En la primera etapa, el manitol y el Tween80 se mezclaron en forma líquida, en la que se preparó un vehículo de 500 ml de Tween80/manitol a partir de Tween80, manitol y agua. El vehículo se congeló y después se sometió a secado al vacío, produciendo el excipiente pre-procesado: un polvo compuesto por Tween80 dispersado homogéneamente con el manitol. En la segunda etapa, se combinaron micropartículas de poli(láctico-co-glicólico) (50:50) ("PLGA") (lo que representa las partículas del agente farmacéutico) con el manitol/Tween80 pre- procesado y se mezclaron en un mezclador giratorio para producir un polvo mezclado seco. Las micropartículas de PLGA tenían un X_n = 2,83 micrómetros y X_v = 8,07 micrómetros. El polvo mezclado seco se suministró después manualmente en un molino por chorro, que funcionaba a tres ajustes diferentes de condiciones de funcionamiento. Las muestras mezcladas molidas resultantes se analizaron para determinar el tamaño de las partículas. Por comparación, se analizó de manera similar una muestra de control (mezclada pero no molida por chorro). Los resultados del Coulter Multisizer II se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Resultados de Análisis del Tamaño de Partículas

Muestra	Tamaño de Partícula Promedio en Número, X_n (μm)	Tamaño de Partícula Promedio en Volumen, X_v (μm)
Control	2,78	8,60
2,1	1,98	4,52
2,3	1,99	4,11
2,3	1,93	3,37

Los resultados demuestran la ventaja en cuanto a la dispersabilidad (como se evalúa por el promedio volumen (X_v), siendo X_v más pequeño un indicador de aglomerados disminuidos) proporcionados por las formulaciones de mezcla molida.

Ejemplo 2

Molienda por chorro de una mezcla de Celecoxib con partículas del excipiente pre-Procesado que comprende Tween80, Plasdona-C15, y Manitol

Se prepararon dos mezclas que contenían celecoxib: manitol: Tween80: Plasdona-C15 en una proporción 10:10:1:1. La muestra 2a se preparó moliendo por chorro una mezcla de celecoxib, manitol (Pearlitol 100SD), Tween80 y Plasdona-C15 directamente (sin pre-procesamiento de los excipientes). La muestra 2b se preparó moliendo por chorro una mezcla de celecoxib y manitol/Tween80/Plasdona-C15 pre-procesados. El manitol y el Tween80 se pre-procesaron, en una proporción de 10:1, por disolución en agua (85,2 g de manitol y 8,54 g de Tween80 en 749 g de agua) seguido por congelación y liofilización.

Cada muestra se mezcló usando un mezclador Turbula, para producir un polvo mezclado seco. El polvo mezclado seco se suministró después manualmente en un molino de chorro Fluid Energy Aljet. Las observaciones se realizaron con respecto a la facilidad del procesamiento de la molienda y las observaciones se describen en la Tabla 2. El material preparado con el excipiente pre-procesado era más fácil de moler que el material preparado con el excipiente no-preprocesado.

TABLA 2

Observaciones de Molienda Relacionadas con la Facilidad del Procesamiento

Muestra	Comentario de la Molienda
2a: Mezcla molida por chorro de Celecoxib y excipientes No-preprocesados.	El molino se atascó muchas veces. Cerca de la junta del molino por chorro, se observaron muchos agregados (como gránulos).
2b: Mezcla molida por chorro de Celecoxib y excipientes Preprocesados	El molino se atascó pocas veces

Las mezclas molidas resultantes de la Muestra 2a y de la Muestra 2b se reconstituyeron con agua y se examinaron mediante microscopia. Se observaron aglomerados en la formulación que contenía manitol/Tween80 no liofilizados. Sin embargo, para el material que contenía manitol/Tween80/PVP liofilizados no eran visibles aglomerados grandes, lo que indicaba que el pre-procesamiento del excipiente Tween80 daba como resultado una dispersión mejorada, como se muestra en las Figuras 4 A-B (Muestra 2a) y Figuras 5 A-B (Muestra 2b).

Ejemplo 3

Comparación de la dispersabilidad de micropartículas de formulaciones de mezcla parenteral de Celecoxib reconstituida con tensioactivo en la mezcla

Se preparó una formulación de mezcla de polvo seco mediante uno de los tres procedimientos diferentes y después se reconstituyó en agua. La mezcla de polvo seco consistía en celecoxib, manitol, Plasdona-C15 y Tween80 a una proporción de 5:10:1:1. El manitol (Pearlitol 100SD) y el Tween80 se pre-procesaron, en una proporción de 10:1, por disolución en agua (18 g de manitol y 1,8 g de Tween80 en 104 ml de agua) seguido por congelación a -80ºC y liofilización. Los tres procedimientos comparados fueron (1) mezclar las partículas de celecoxib y del excipiente sin moler, (2) moler por separado las partículas de celecoxib y después mezclar las partículas molidas con excipientes, o (3) mezclar las partículas de celecoxib y del excipiente y después moler la mezcla resultante. Las mezclas resultantes se reconstituyeron en agua usando agitación y se analizaron mediante dispersión de luz utilizando un Analizador de Tamaño de Partículas por Difracción Láser LS230 (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Se compararon los tamaños de las partículas de cada uno de los tres procedimientos. Los resultados del tamaño se muestran en la Tabla 3, junto con evaluaciones visuales de la calidad de las suspensiones. Las Figuras 6A-B muestran los resultados de microscopía del celecoxib reconstituido a partir de una mezcla de partículas de excipiente y partículas de celecoxib (Procedimiento 1). Las Figuras 7A-B muestran los resultados de microscopia de celecoxib reconstituido a partir de una mezcla de partículas de excipiente y partículas de celecoxib molidas (Procedimiento 2). Las Figuras 8A-B muestran los resultados de microscopia de celecoxib reconstituido a partir de una mezcla molida por chorro de las partículas del excipiente y las partículas de celecoxib (Procedimiento 3).

TABLA 3

Resultados del Análisis del Tamaño de Partículas y Observaciones Después de la Reconstitución

Muestra	Análisis con LS230 del Tamaño de las Partículas T = 0 después de la reconstitución		Evaluación Visual de la suspensión después de la reconstitución	
	Promedio de volumen (μm)	% < 90 (μm)	T = 0	T = 60 min
Partículas de Celecoxib Mezcladas	56,27	156,95	Suspensión fina con muchas macropartículas pequeñas	Suspensión fina con muchas macropartículas pequeñas
Mezcla de Partículas de Celecoxib Molidas por Chorro	58,98	153,08	Suspensión fina con muchas macropartículas pequeñas	Suspensión fina con muchas macropartículas pequeñas
Mezcla Molida por Chorro de Partículas de Celecoxib	5,45	9,12	Suspensión fina con muy pocas macropartículas pequeñas	Suspensión fina

Estos resultados indican claramente que el método de procesamiento influye en la calidad de la suspensión resultante. Estos resultados también indican las ventajas que ofrecen las formulaciones de mezcla molida en comparación con las formulaciones realizadas por los otros procedimientos.

La molienda por chorro de las partículas de celecoxib mezcladas dio lugar a un polvo que se dispersó mejor, como se indica por la suspensión fina resultante con pocas partículas macroscópicas. Esta suspensión era mejor que las suspensiones de las micropartículas de celecoxib sin procesar y las micropartículas de celecoxib mezcladas.

Las imágenes de microscopia óptica (Figuras 6-8) de las suspensiones indican que no hay cambios significativos en la morfología de las partículas individuales, sólo para la capacidad de las partículas individuales para dispersarse como se indica por el tamaño más uniforme y aumento del número de micropartículas suspendidas después de mezclar y moler por chorro si se compara con las otras dos muestras de micropartículas.

Ejemplo 4

Comparación de la dispersabilidad de micropartículas de formulaciones de mezcla parenteral de Celecoxib reconstituida sin tensioactivo en la Mezcla

Se preparó una formulación de mezcla de polvo seco que no contenía tensioactivo mediante uno de los tres procedimientos diferentes y después se reconstituyó en un vehículo que contenía un tensioactivo. La mezcla incluía celecoxib y manitol (Pearlitol 100SD) en una proporción de 5:10. Los tres procedimientos comparados fueron (1) mezclar las partículas de celecoxib y de manitol sin moler, (2) moler por separado las partículas de celecoxib y después mezclar las partículas molidas con partículas de manitol o (3) mezclar las partículas de Celecoxib y las partículas de manitol y después moler la mezcla resultante. Las mezclas resultantes se reconstituyeron agitando con agua que contenía Tween80

5,46 mg/ml y Plasdona C15 5,46 mg/ml. Las suspensiones resultantes se analizaron por dispersión de luz usando un LS230. Los tamaños de las partículas se compararon para los tres procedimientos y los resultados se muestran en la siguiente Tabla 4.

TABLA 4

Resultados del Análisis del Tamaño de Partículas

Muestra	Análisis con LS230 del tamaño de las partículas T= 0 después de la Reconstitución	
	Promedio de volumen (μm)	% < 90 (μm)
Partículas de Celecoxib mezcladas	12,07	20,73
Mezcla de Partículas de Celecoxib Molidas por Chorro	13,08	32,67
Mezcla Molida por Chorro de Partículas de Celecoxib	5,49	9,79

Estos resultados indican claramente que el procedimiento de procesamiento influye sobre la calidad de la suspensión. Además, los resultados demuestran las ventajas que pueden obtenerse a partir de formulaciones de mezcla molida si se compara con las formulaciones realizadas por los otros procedimientos. Los resultados también indican que puede añadirse un tensioactivo en el vehículo para la reconstitución para la administración parenteral en lugar de en la mezcla seca, lo que puede ser particularmente ventajoso en determinadas formulaciones y procesos de preparación.

Ejemplo 5

Molienda por chorro de una mezcla de Oxcarbacepina con partículas de excipiente Pre-Procesado de Tween80 y Manitol

Se preparó una mezcla que contenía oxcarbacepina: manitol: Tween80 en una proporción 10:5:0,273. El producto se preparó moliendo por chorro una mezcla de oxcarbacepina y manitol/Tween80 pre-procesado. Se pre-procesó una combinación de manitol (Pearlitol 100SD) y Tween80, a una proporción de 5:0,273, por disolución en agua (manitol 10 g y Tween80 0,546 g en 60 g de agua) seguido por congelación y liofilización.

La mezcla se mezcló usando un mezclador Turbula, para producir un polvo mezclado seco. El polvo mezclado seco se suministró después manualmente en un molino por chorro Fluid Energy Aljet. La mezcla molida resultante se reconstituyó con agua y se examinó al microscopio, revelando una buena suspensión dispersa de micropartículas (Figura 9).

Ejemplo 6

Dispersabilidad de las micropartículas de una formulación de mezcla parenteral de Oxcarbacepina sin Tensioactivo en la Mezcla

Se preparó una mezcla que contenía oxcarbacepina: manitol: en una proporción 10:5. El producto se preparó moliendo por chorro una mezcla de oxcarbacepina y manitol. La mezcla se mezcló usando un mezclador Turbula, para producir un polvo mezclado seco. El polvo mezclado seco se suministró después manualmente en un molino por chorro Fluid Energy Aljet. La mezcla molida resultante se reconstituyó con agua o con agua que contenía Tween80 5,46 mg/ml y se examinó mediante microscopía.

La mezcla reconstituida con agua únicamente reveló una mala suspensión dispersa de las micropartículas (Figura 10), mientras que la muestra reconstituida con agua que contenía Tween80 reveló una buena suspensión dispersa de micropartículas (Figura 11). Estos resultados indican que se necesita un tensioactivo para crear una buena suspensión

de dispersión de oxcarbacepina, pero el tensioactivo no tiene que ser un componente de la mezcla antes de realizar la molienda por chorro.

Estos resultados indican que usando formulaciones de mezcla molida pueden preparase buenas suspensiones de oxcarbacepina apropiadas para la administración parenteral.

Las publicaciones citadas en el presente documento y los materiales para los que se citan se incorporan específicamente por referencia.

Las modificaciones y variaciones de los procedimientos y dispositivos descritos en el presente documento serán obvios para los especialistas en la técnica a partir de la descripción detallada anterior. Dichas modificaciones y variaciones pretenden estar comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica para la administración parenteral que comprende las etapas de:

a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico:

b) mezclar en seco las partículas con partículas de al menos un agente formador de volumen para formar una primera mezcla de polvo, que no contiene un tensioactivo;

c) moler la primera mezcla de polvo para formar una mezcla molida que comprende macropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico; y

d) reconstituir la mezcla molida con un vehículo líquido adecuado para la administración parenteral, en el que el vehículo comprende al menos un tensioactivo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el vehículo o las partículas comprenden adicionalmente un polímero.

3. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica para la administración parenteral, que comprende las etapas de:

a) proporcionar partículas que comprenden un agente farmacéutico: y

b) mezclar en seco las partículas de la etapa a) con partículas de un excipiente pre-procesado para formar una mezcla de polvo seco que no contiene un tensioactivo, en el que el excipiente pre-procesado se prepara por:

i) disolución de un agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable en un disolvente para formar una solución de excipiente, y

ii) eliminación del disolvente de la solución de excipiente para formar el excipiente pre-procesado en forma de polvo seco, en el que la mezcla de polvo seco puede reconstituirse en un vehículo acuoso adecuado para la administración parenteral.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, que comprende adicionalmente c) la reconstitución de la mezcla de polvo seco con un vehículo adecuado para la administración parenteral.

5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que las partículas de la etapa a), las partículas del excipiente pre-procesado, o los dos tipos de partículas, son micropartículas o nanopartículas.

6. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el excipiente no-friable comprende un compuesto líquido, ceroso o no cristalino.

7. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el excipiente no-friable comprende una polivinilpirrolidona, un éster de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán o una combinación de los mismos.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el agente formador de volumen comprende al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o una combinación de los mismos, y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en lactosa, sacarosa maltosa, manito, sorbitol, trehalosa, galactosa, xilitol, eritritol, y combinaciones de los mismos.

9. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la etapa de eliminación del disolvente comprende el secado por pulverización o la liofilización.

10. El procedimiento de la reivindicación 3, que adicionalmente comprende

c) moler la mezcla de polvo seco para formar una mezcla de formulación farmacéutica molida, que comprende micropartículas o nanopartículas del agente farmacéutico.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, que adicionalmente comprende

d) la reconstitución de la mezcla de polvo seco con un vehículo adecuado para la administración parenteral.

12. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 10, en el que la etapa de molido c) comprende el molido por chorro.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que las partículas de la etapa a) son micropartículas.

14. Una formulación farmacéutica para la administración parenteral que puede obtenerse por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Una forma de dosificación parenteral de una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende:

una suspensión líquida de una mezcla molida de micropartículas o nanopartículas de un agente farmacéutico mezclado en seco con partículas de al menos un excipiente, dispersada en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para inyección,

en la que la mezcla molida no contiene un tensioactivo y el vehículo líquido farmacéuticamente aceptable comprende una solución acuosa de un tensioactivo.

16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la forma de dosificación parenteral de la reivindicación 15, en el que el agente farmacéutico tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC.

17. La forma de dosificación parenteral de la reivindicación 15, en la que las partículas del excipiente comprenden al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o una combinación de los mismos.

18. La forma de dosificación parenteral de la reivindicación 15, en la que las partículas del excipiente contienen un excipiente pre-procesado que comprende un agente formador de volumen y al menos un excipiente no-friable.

19. La forma de dosificación parenteral de la reivindicación 15, en la que las micropartículas o nanopartículas de un agente farmacéutico comprenden adicionalmente un polímero.

20. Una forma de dosificación parenteral de una formulación terapéutica o profiláctica, que comprende:

una mezcla molida de

micropartículas o nanopartículas de un agente terapéutico o profiláctico que tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a 25ºC y

partículas de al menos un excipiente que comprende al menos un azúcar, alcohol de azúcar, almidón, aminoácido o una combinación de los mismos;

un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para inyección, en el que la mezcla molida está dispersada; y

en la que (i) las partículas del excipiente se pre-procesan para comprender un tensioactivo, o (ii) el vehículo líquido comprende una solución acuosa de un tensioactivo, o (iii) los dos (i) y (ii).

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14 o la forma de dosificación parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en la que el agente farmacéutico comprende oxcarbacepina.

FIG. 1

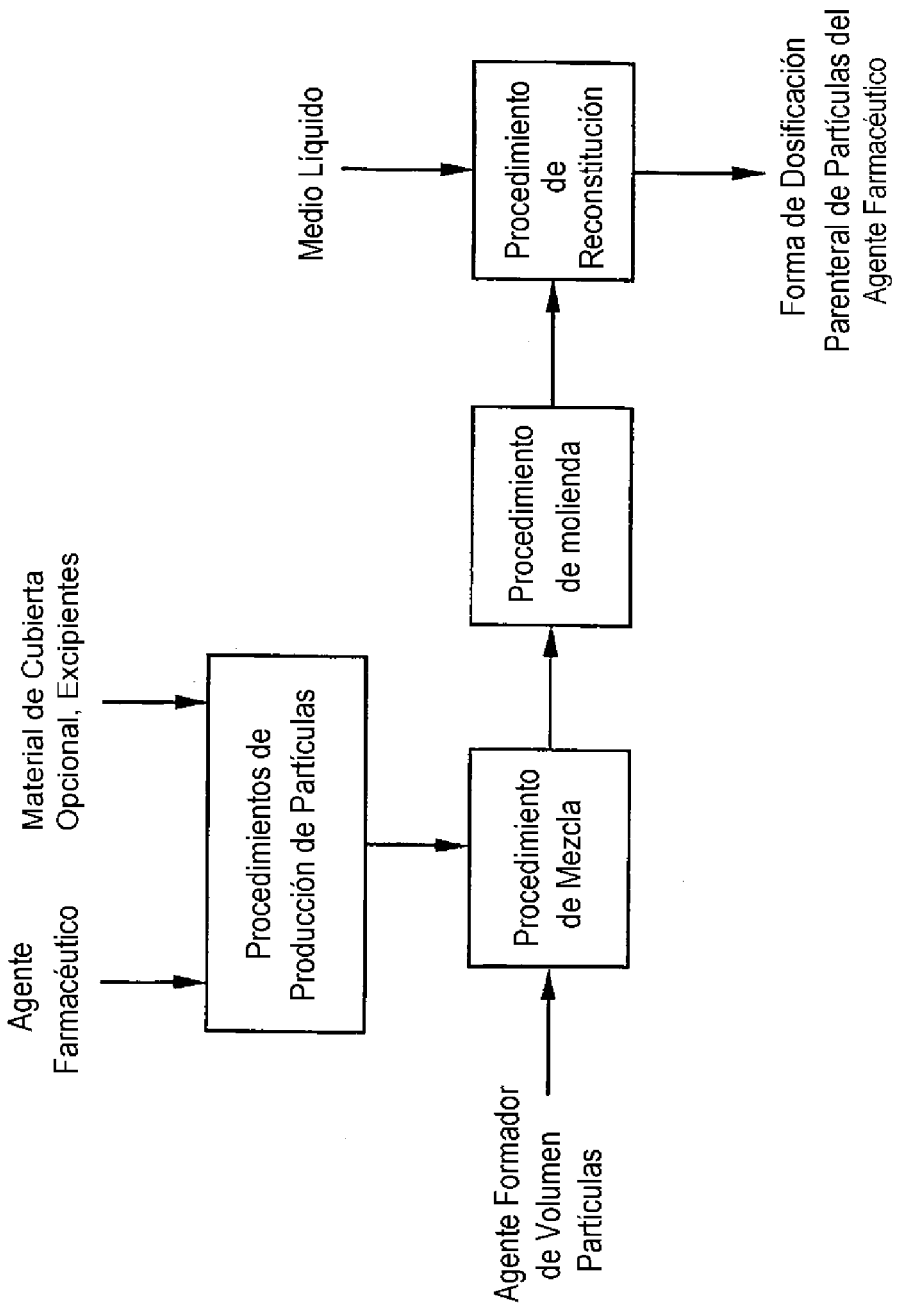

Agente Farmacéutico
Material de Cubierta Opcional, Excipientes
Procedimientos de Producción de Partículas
Agente Formador de Volumen Partículas
Procedimiento de Mezcla
Procedimiento de molienda
Medio Líquido
Procedimiento de Reconstitución
Forma de Dosificación Parenteral de Partículas del Agente Farmacéutico

FIG. 2

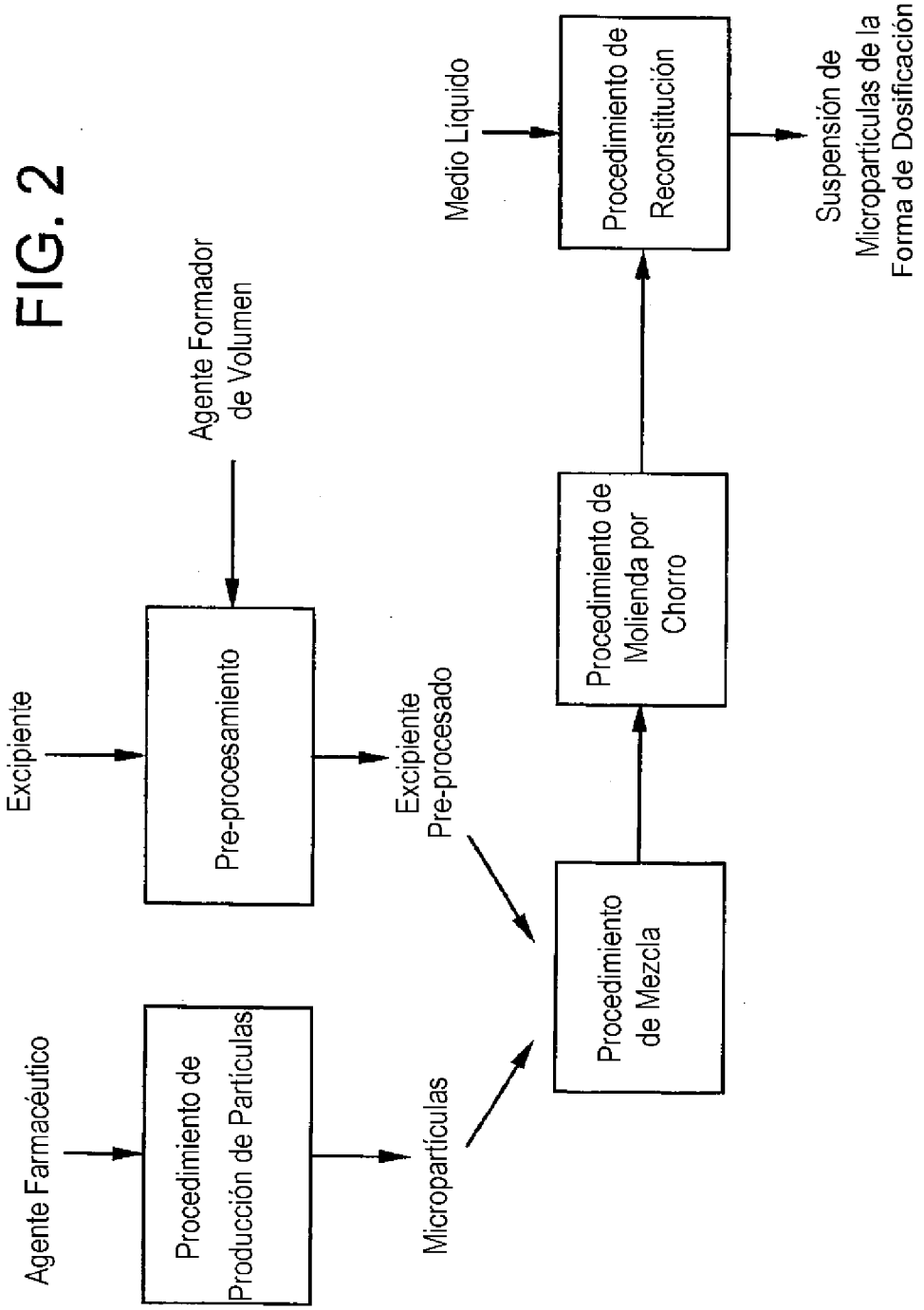

Agente Farmacéutico
Procedimiento de Producción de Partículas
Micropartículas
Excipiente
Pre-procesamiento
Agente Formador de Volumen
Excipiente Pre-procesado
Procedimiento de Mezcla
Procedimiento de Molienda por Chorro
Medio Líquido
Procedimiento de Reconstitución
Suspensión de Micropartículas de la Forma de Dosificación Parenteral

FIG. 3

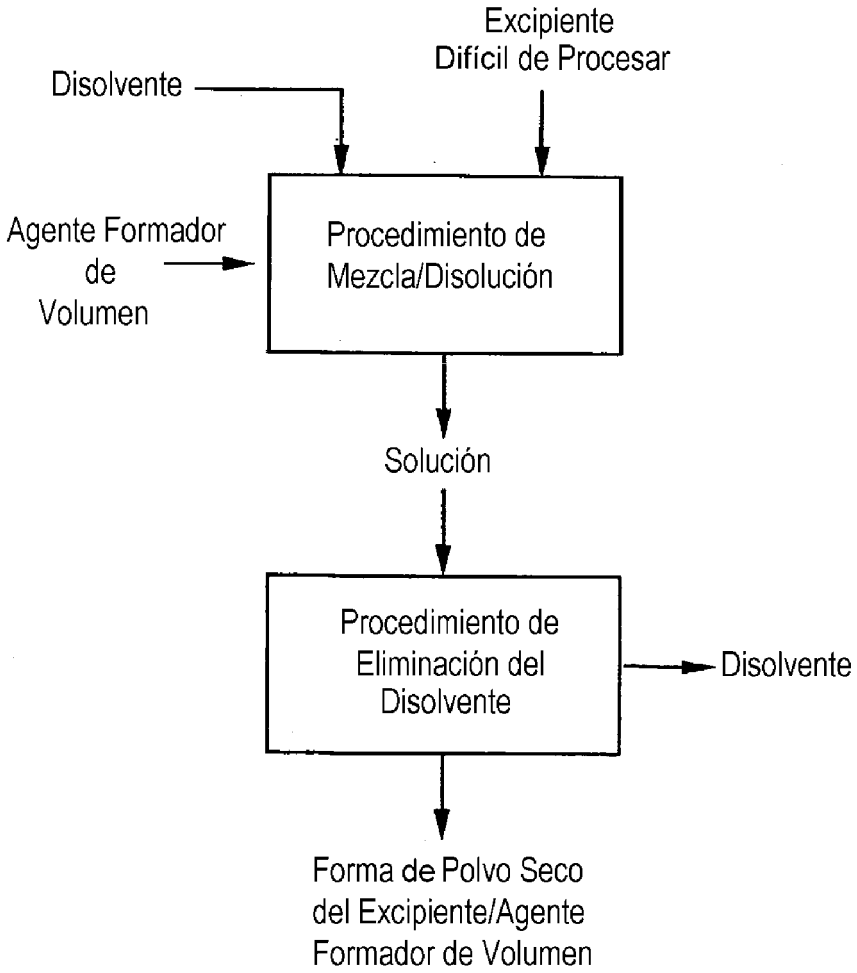
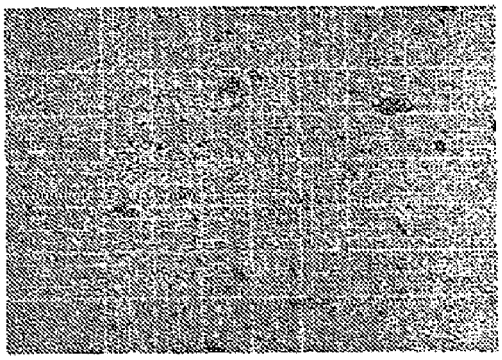
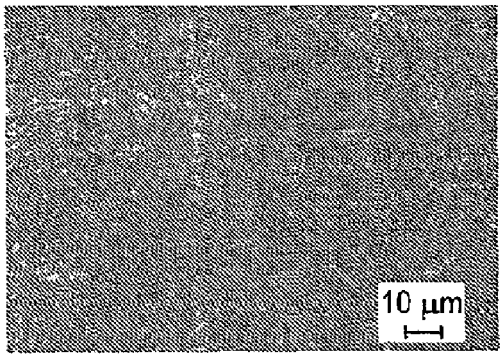

Excipiente
Difícil de Procesar
Disolvente
Agente Formador
de
Volumen
Procedimiento de
Mezcla/Disolución
Solución
Procedimiento de
Eliminación del
Disolvente
Disolvente
Forma de Polvo Seco
del Excipiente/Agente
Formador de Volumen

FIG. 4A



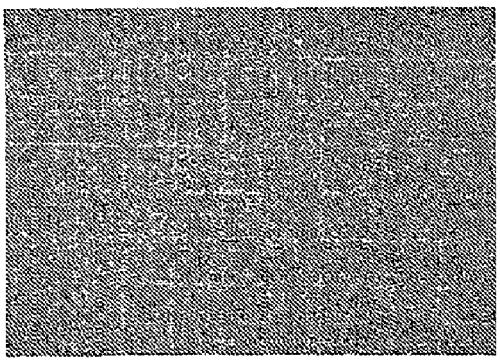
Pre-sonicación- **4x**

FIG. 4B



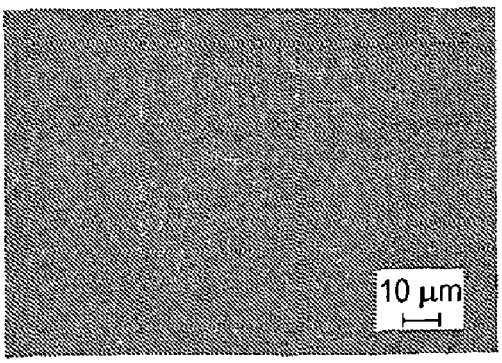
Pre-sonicación– **60x**

FIG. 5A



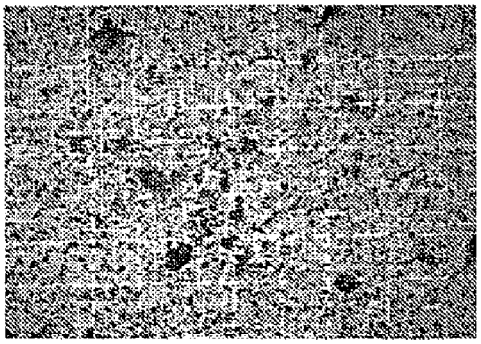
Pre-sonicación- **4x**

FIG. 5B



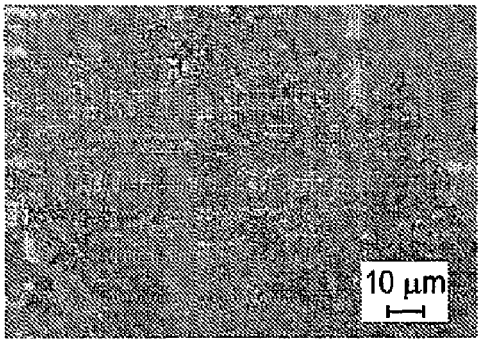
Pre-sonicación– **60x**

FIG. 6A



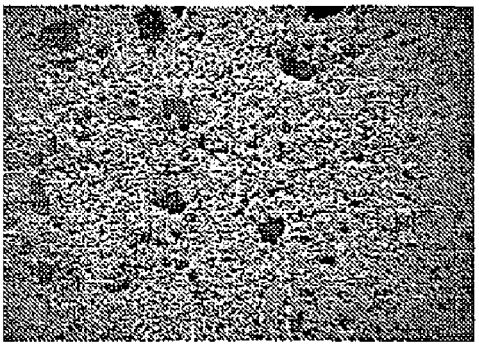
T = 0 min Pre-sonicación - 4x

FIG. 6B



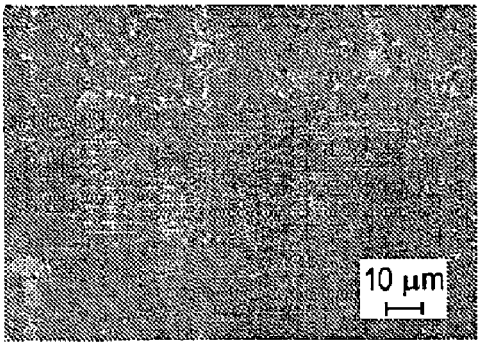
T = 0 min Pre-sonicación - 60x

FIG. 7A



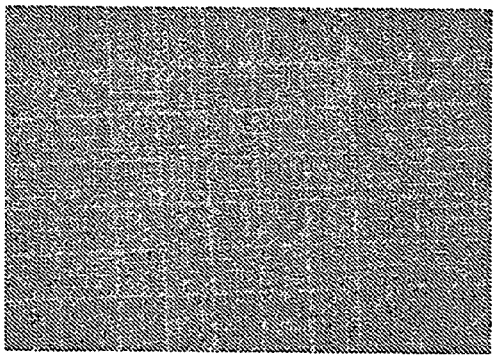
T = 0 min Pre-sonicación - 4x

FIG. 7B



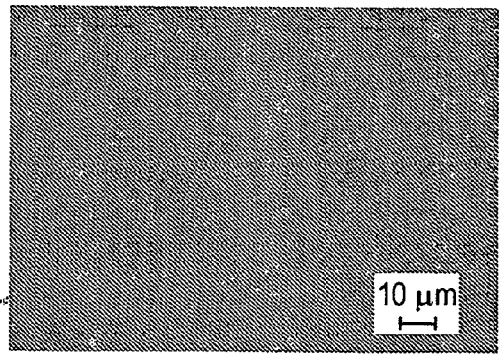
T = 0 min Pre-sonicación - 60x

FIG. 8A



T = 0 min Pre-sonicación - 4x

FIG.8B



T = 0 min Pre-sonicación - 60x

FIG. 9

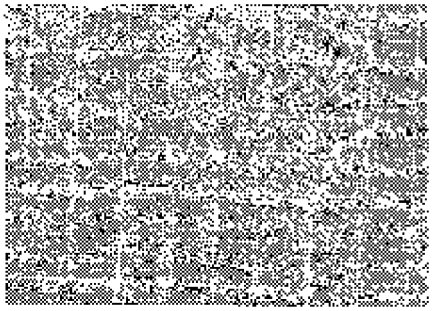


FIG. 10

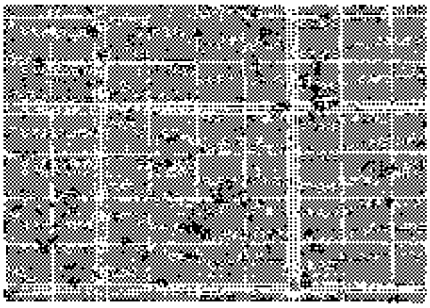


FIG. 11

