

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 623**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04748351 .6**

96 Fecha de presentación: **25.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1646366**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **MÉTODO DE PREPARACIÓN DE UNA FORMULACIÓN MISTA DE MICROESFERAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA MEDIANTE UN PROCESO CONTINUO DE UNA ETAPA.**

30 Prioridad:
26.06.2003 KR 2003042249

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
**PEPTRON CO., LTD.
358-19 DORYONG-DONG, YUSEONG-GU
305-340 DAEJEON, KR**

72 Inventor/es:
**LEE, Hee Yong;
KIM, Sung Kyu;
KIM, Jung Soo;
LEE, Ji Suk;
JUNG, Young Hwan;
KIM, Jung In;
SEO, Yun Mi;
CHANG, Seung Gu;
PARK, Kee Don y
CHOI, Ho Il**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

ES 2 374 623 T3

DESCRIPCIÓN

Método de preparación de una formulación mixta de microesferas de liberación controlada mediante un proceso continuo de una etapa

Antecedentes de la invención

5 Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con un método de preparación de una formulación mixta de microesferas de liberación controlada con diferentes composiciones, mediante un proceso continuo en una etapa.

Descripción del Arte Previo

10 La liberación controlada de los fármacos a velocidades constantes, convencionalmente se logra mediante la preparación de microesferas con una única composición utilizando una mezcla única de un polímero biodegradable, un fármaco, un aditivo, un solvente, y similares, por un método de secado por atomización u otros métodos. A partir de las microesferas de liberación controlada, la liberación de un fármaco se debe controlar adecuadamente en la fase inicial y por un periodo continuo para obtener la eficacia farmacéutica óptima durante un periodo predeterminado de tiempo. Hasta la fecha, la liberación inicial y la liberación continua de un fármaco han sido controladas empleando microesferas preparadas por la variación de los siguientes parámetros: tipo y concentración del polímero biodegradable, contenido del fármaco, cantidad del aditivo para el control de la velocidad de liberación del fármaco, tipo de solvente, y similares. Otros parámetros también pueden controlar la liberación del fármaco cambiando las diferentes propiedades físicas de las microesferas, que incluyen, en caso del uso de un método de secado por atomización, método de atomización de solución, tipo de boquilla de atomización, velocidad de alimentación de la solución que será atomizada, cantidad de aire suministrada a una boquilla de atomización para una atomización asistida por aire, frecuencia de onda ultrasónica para una atomización ultrasónica, cantidad suministrada del aire seco, velocidad de suministro y temperatura del aire seco y similares.

25 De los parámetros anteriores, el tipo de polímero biodegradable es el factor más importante para determinar la velocidad de liberación de los fármacos a partir de las microesferas. Entre varios polímeros biodegradables utilizados en la preparación de microesferas de liberación controlada, el más ampliamente utilizado es el poli(lactido-co-glicólido) (PLGA) (DeLuca, P. P. et al., Biodegradable polyesters for drug and polypeptide delivery, in: El-Nokaly, M. A., Piatt, D. M., and Charpentier, B. A. (Eds.), Polymeric delivery systems, properties and applications, American Chemical Society, pp. 53-79 (1993); Park, T. G., Biomaterials, 16, 1123-1130 (1995); Anderson, J. M. and Shive, M. S., Adv. Drug. Del. Rev., 28, 5-24 (1997); Tracy, M. A. et al., Biomaterials, 20, 1057-1062 (1999)). PLGA tiene rasgos físicoquímicos característicos en que, por ejemplo, su velocidad de biodegradación varía de acuerdo con la relación de residuos del ácido láctico con los residuos del ácido glicólico, y sus pesos moleculares e hidrofiliicidad, y, de esta manera, PLGA es un factor principal para determinar las duraciones de liberación del fármaco. Por consiguiente, cuando un sistema de administración del fármaco por la liberación sostenida de un fármaco durante un periodo predeterminado se prepara, primero se debe seleccionar un polímero que se biodegrada apropiadamente durante el periodo predeterminado. En particular, cuando la liberación del fármaco se desea que se mantenga por un periodo superior a un mes, las microesferas de liberación controlada se preparan empleando copolímeros de PLGA con un contenido mayor de ácido láctico, mayores pesos moleculares, o menor hidrofiliicidad. Sin embargo, existe un problema significativo con las microesferas de liberación controlada preparadas utilizando solo un polímero único seleccionado como se describe anteriormente, de la siguiente manera. Dado que el polímero se degrada a velocidades muy bajas, un fármaco encapsulado en las microesferas por lo general no se libera en la fase inicial. También, este problema no se puede superar variando los parámetros mencionados anteriormente, lo que hace difícil obtener los patrones de liberación deseados de los fármacos durante un periodo de tiempo deseado.

45 Por otro lado, muchos estudios recientes se asocian con un método alternativo de preparación de microesferas para la liberación sostenida de fármacos, que incluye la mezcla de dos o más polímeros con diferentes velocidades de degradación a una relación predeterminada para controlar tanto la liberación inicial como la liberación continua de los fármacos a partir de las microesferas (Ravivarapu, H.B., Burton, K., DeLuca, P.P., Polymer and microsphere blending to alter the release of a peptide from PLGA microspheres, Eur J Pharm Biopharm, 50(2), 263-70, 2000). Sin embargo, la formulación de la microesfera que comprende una mezcla hecha de dos o más diferentes polímeros con una única composición también es problemática en que, en una única microesfera, un polímero degradado rápidamente afecta la velocidad de degradación de los otros polímeros que tienen velocidades de degradación relativamente lentas, resultando en un aumento en la degradación de la microesfera. De esta manera, la formulación de la microesfera preparada mediante la combinación de dos o más polímeros a una relación única (fija), no es efectiva para lograr tanto la liberación inicial deseada como la liberación continua de los fármacos por un largo periodo.

La desventaja de la formulación de la microesfera de composición única se puede superar mediante la preparación por separado de dos o más formulaciones de microesferas utilizando dos o más diferentes polímeros y combinando las formulaciones de microesferas a una relación apropiada para proporcionar una formulación de la microesfera que permite una liberación sostenida de los fármacos por un periodo deseado (U.S. Pat. No. 4,897,268, Burton, K.W., Shameem, M., Thanoo, B.C., DeLuca, P.P., Extended release peptide delivery systems through the use of PLGA. microsphere combinations, J Biomater Sci Polym Ed. 11 (7), 715-29, 2000, Ravivarapu, H.B., Burton, K., DeLuca, P.P., Polymer and microsphere blending to alter the release of a peptide from PLGA microspheres, Eur J Pharm Biopharm, 50 (2), 263-70, 2000). Sin embargo, esta microencapsulación es un proceso complicado y poco rentable porque dos o más clases de microesferas deberían ser preparadas de forma individual para lograr los deseados patrones de liberación de los fármacos.

WO 2005/23224, que tiene una fecha de publicación y de presentación posterior, revela un método de preparación de microesferas de liberación controlada por líquidos secados por atomización con diferentes composiciones para la preparación de microesferas de liberación controlada a través de una boquilla de alimentación dual ultrasónica. Este método se caracteriza por el secado por atomización de forma simultánea de dos líquidos con diferentes composiciones respectivamente a través de canales internos y externos de una boquilla de alimentación dual ultrasónica para cubrir pequeñas gotas atomizadas a través del canal interno con otras pequeñas gotas atomizadas a través del canal externo.

Por consiguiente, con respecto a la preparación de fármacos que encapsulan microesferas de liberación controlada, existe una necesidad de un método simple y económico que sea capaz de lograr una deseada liberación de los fármacos independientemente de un periodo deseado.

Resumen de la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método de preparación de microesferas capaces de lograr fácilmente una deseada liberación de los fármacos mediante la preparación de una formulación mixta de microesferas con composiciones múltiples mediante un proceso continuo en una etapa, a diferencia del complejo método convencional, ineficaz incluyendo la preparación por separado de dos o más formulaciones de microesferas y la mezcla de las formulaciones para superar la excesiva liberación inicial del fármaco o liberación del fármaco incrementada o reducida drásticamente con el paso del tiempo.

Conduciendo con la presente invención, la investigación intensiva y exhaustiva en la preparación de microesferas mediante un proceso continuo en una etapa, que incluye la introducción continua de fluidos mezclados en un secador de dos o más fluidos diferentes para la preparación de microesferas de liberación controlada que contienen un polímero biodegradable, un fármaco, un aditivo y un solvente con diferentes tipos o contenidos o ambos de los componentes, mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo, realizada por los presentes inventores, dieron lugar al hallazgo que una formulación mixta de microesferas. La variación en el contenido del fármaco, la composición de los polímeros biodegradables, y similares fácilmente pueden controlar la liberación del fármaco a partir de las microesferas.

La presente invención proporciona un método de preparación de una formulación mixta de microesferas de liberación controlada con diferentes composiciones, incluyendo la preparación de dos o más fluidos diferentes para la preparación de las microesferas de liberación controlada que contienen un polímero biodegradable, un fármaco peptídico, un aditivo y un solvente con diferentes tipos o contenidos o ambos de uno o más de los componentes, y suministrando continuamente los fluidos mezclados de dos o más fluidos diferentes a un secador vía una boquilla de atomización controlada mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos de acuerdo con el tiempo de secado de los fluidos.

Preferiblemente, en la etapa del suministro de forma consecutiva de los dos o más fluidos diferentes al secador, los fluidos se mezclan mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos utilizando una bomba de gradiente.

También, los fluidos suministrados al secador preferiblemente se secan por un método de secado por atomización, un método de liofilización; o un método de secado basado en el fluido supercrítico. En particular, se prefiere el método de secado por atomización.

El método además puede incluir la dispersión de las microesferas de liberación controlada en una solución que contiene un excipiente de dispersión y el liofilizado de una solución resultante. En el método, el polímero biodegradable es preferiblemente uno o más seleccionado del grupo que consiste de poliláctido, poliglicólido, poli(láctido-co-glicólido), poliortoésteres, polianhidros, poliaminoácidos, ácido polihidroxitútrico, policaprolactona, polialquilcarbonato, y mezclas de estos, en particular preferiblemente, seleccionado del poliláctido y poli(láctido-co-glicólido).

Además, el fármaco utilizado en el presente método es un péptido, preferiblemente, péptidos de 2 a 60 residuos de aminoácidos de longitud, y en particular preferiblemente, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), el octreotide y las sales de estos.

Breve descripción de los dibujos

5 Los anteriores y otros objetos, características y otras ventajas de la presente invención se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con los dibujos acompañantes, en los cuales:

10 FIGS. 1a a 1c ilustran un aspecto de preparación de microesferas con múltiples composiciones mediante un proceso continuo en una etapa de acuerdo con la presente invención, en donde la FIG. 1a muestra una serie de constituyentes de un equipo utilizado en la preparación de las microesferas de acuerdo con la presente invención, la FIG. 1b muestra las microesferas resultantes con diferentes composiciones, que se preparan por el suministro de los fluidos que serán atomizados con una boquilla de atomización mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos de acuerdo con el tiempo, y la FIG. 1c muestra una formulación mixta de las microesferas con varias composiciones, que es un producto final obtenido por un proceso después de un proceso de atomización;

15 FIGS. 2a y 2b muestran los resultados de los estudios de liberación in vitro de las mezclas de microesferas con diferentes composiciones del polímero, que se preparan de acuerdo con un procedimiento del Ejemplo de Preparación 1;

FIG. 3 muestra los resultados de los estudios de liberación in vitro de una mezcla de microesferas con diferentes contenidos del fármaco, que se preparan de acuerdo con un procedimiento del Ejemplo de Preparación 2; y

20 FIG. 4 muestra los resultados de los estudios de liberación in vitro de una mezcla de microesferas con diferentes contenidos de aditivos, que se preparan de acuerdo con un procedimiento del Ejemplo de Preparación 3.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se relaciona con un método de preparación de una formulación mixta de microesferas de liberación controlada con diferentes composiciones mediante un proceso continuo en una etapa, incluyendo proporcionar de manera continua los fluidos mezclados de dos o más fluidos diferentes para la preparación de las microesferas de liberación controlada a un secador mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos de acuerdo con el tiempo de secado de los fluidos.

30 En un aspecto, la presente invención se relaciona con un método de preparación de una formulación mixta de microesferas de liberación controlada con diferentes composiciones mediante un proceso continuo en una etapa, incluyendo la preparación de dos o más fluidos diferentes para la preparación de las microesferas de liberación controlada que contienen un polímero biodegradable, un fármaco peptídico, un aditivo y un solvente con diferentes tipos o contenidos o ambos de uno o más de los componentes, y suministrando continuamente los fluidos mezclados de los dos o más fluidos diferentes a un secador mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos de acuerdo con el tiempo de secado de los fluidos.

35 El término "polímero biodegradable", como se utiliza en este documento, incluye poliláctido (PLA), poliglicólido (PGA) o su copolímero, poli(láctido-co-glicólido) (PLGA), poliortoesteres, polianhidros, poliaminoácidos, ácido polihidroxibutírico, policaprolactona, polialquilcarbonato, y mezclas de estos.

Los ejemplos anteriores del polímero biodegradable se proporcionan solo para ilustrar la presente invención, y la presente invención no se limita a ellos.

40 En particular, entre los polímeros biodegradables mencionados anteriormente, los poliesteres, tales como PLA, PGA o PLGA, están aprobados por ser biocompatibles y seguros para el cuerpo porque se metabolizan in vivo a inofensivos ácido láctico y ácido glicólico por hidrólisis. La degradación de los poliesteres se puede controlar a varias velocidades de acuerdo con el peso molecular, la relación de los dos monómeros, la hidrofiliicidad, y similares, para varias duraciones que oscilan de un periodo corto de una a dos semanas a un periodo largo de uno a dos años. Los poliesteres son sustancias poliméricas que han sido aprobadas para su uso en humanos en varias decenas de países, incluyendo por the U.S. Food and Drug Administration (FDA), y comercializadas. Por consiguiente, los poliesteres preferiblemente se pueden utilizar en la presente invención. En particular, los poliesteres tales como PLGA o PLA preferiblemente se utilizan en la presente invención.

50 Los fármacos aplicables en la presente invención son péptidos. Los fármacos pueden tener diferentes actividades biológicas, por ejemplo, sirviendo como agentes anticancerígenos, antibióticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, sedantes, agentes antiulcerosos, antidepresivos, agentes antialérgicos, agentes terapéuticos

para el tratamiento de la diabetes mellitus, agentes terapéuticos para el tratamiento de hiperlipidemia, agentes antituberculosos, agentes hormonales, anestésicos, agentes metabólicos óseos, inmunomoduladores, moduladores de la angiogénesis, anticonceptivos, y agentes similares a las vitaminas, pero no se limitan a estos.

5 Los fármacos peptídicos biológicamente activos se utilizan en la presente invención. Los péptidos biológicamente
 10 activos especialmente preferidos son los péptidos biológicamente activos de 2 a 60 residuos de aminoácidos, sales
 de estos o análogos de estos. Ejemplos de péptidos compuestos de 5 o menos residuos de aminoácidos de longitud
 incluyen glutatión, homoglutatión, endomorfinina, timopoyetina y encefalina. Ejemplos de péptidos compuestos de 10 o
 15 menos residuos de aminoácidos incluyen liberación de la hormona de crecimiento péptido -2 y -6 (GHRP-2 y -6),
 octreotide, carbetocina, oxitocina, colecistoquinina, vasopresina, bradiginina, péptido inductor del sueño delta,
 20 angiotensina I, II y III, neorocinina A y B, neuromedina B, triptorelina, leuprolerina, goserelina, nafarelina, buserelina,
 histerelina, antide, argtide, orntide, y cetrorrelix. Ejemplos de péptidos compuestos de 20 o menos residuos de
 aminoácidos incluyen hirudina, aloferina 1 y 2, análogos IGF-1, cortistain-17, dinorfina A y B, α -endorfina, γ -
 endorfina, gastrina, guanilina, uroguanilina, y sustancia P. Ejemplos de péptidos compuestos de 30 o menos
 aminoácidos incluyen defensina 1 y 2, péptido liberador de gastrina, secretina, endotelina, y péptido-2 similar al
 glucagón. Ejemplos de péptidos compuestos de 40 o menos residuos de aminoácidos incluyen ceropina A, B y P1,
 25 polipéptido pancreático, amilina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (37 aminoácidos), β -
 endorfina (37 aminoácidos), y endotelina-1 de gran tamaño. Ejemplos de péptidos compuestos de 60 o menos
 residuos de aminoácidos incluyen factor de liberación de corticotropina, factor de liberación de la hormona de
 crecimiento (GRF), adrenomedulina, péptido natriurético tipo C, e insulina. Más preferidos son los péptidos
 30 biológicamente activos de 3 a 30 residuos de aminoácidos de longitud, y más preferidos son los péptidos
 biológicamente activos de 5 a 20 residuos de aminoácidos de longitud.

En particular, los fármacos peptídicos tales como análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o el octreotide, preferiblemente se pueden utilizar en la presente invención.

25 Los análogos de LHRH se refieren a los péptidos que, cuando se administran al cuerpo, inhiben la secreción de LH
 por la glándula pituitaria (en caso de los agonistas de LHRH, la secreción de LH se estimula en la primera fase pero
 se inhibe en caso de liberación continua), conduciendo a la inhibición de la secreción de testosterona y estrógeno, y
 que, debido a esta acción, tienen eficacia terapéutica en enfermedades dependientes de la hormona, tales como
 30 cáncer prostático, endometriosis y mioma uterino. Ejemplos no limitantes de los análogos de la LHRH incluyen
 agonistas de LHRH, tales como triptorelina, leuprolerina, goserelina, nafarelina, buserelina, histerelina y las sales de
 estos, y antagonistas de LHRH, tales como antide, argtide, orntide, cetrorrelix y las sales de estos.

El octreotide, que es una variante de la somatostatina, es un fármaco peptídico que consiste de ocho aminoácidos.
 El octreotide tiene mayor afinidad a los receptores de la somatostatina que la somatostatina que ocurre
 naturalmente, y, de esta manera, es más efectiva en la inhibición de la liberación de la hormona de crecimiento,
 glucagones e insulina que la somatostatina. Además, el octreotide suprime la liberación de la hormona luteinizante
 35 (LH) por la hormona liberadora de la gonadotropina, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico, e inhibe la liberación
 de la serotonina, gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), secretina, motilina, y similares. En virtud de estas
 acciones farmacológicas, el octreotide ha sido utilizado para tratar los síntomas asociados con tumores carcinoides
 metastásicos (vaciado y diarrea) y adenomas con secreción del péptido intestinal vasoactivo (VIP) (diarrea acuosa).
 También, el octreotide ha sido utilizado para reducir la liberación de la hormona de crecimiento y la hormona de
 40 crecimiento similar a la insulina en pacientes con acromegalia.

El término "fluido para la preparación de microesferas de liberación controlada", como se utiliza en este documento,
 se refiere a un fluido que es una mezcla de un polímero biodegradable, un fármaco, un aditivo, un solvente, etc., que
 se utiliza para la preparación de las microesferas de liberación controlada, e incluye una suspensión, una emulsión y
 una solución. El fluido preferido es una solución.

45 Preferiblemente, de acuerdo con el presente método, una formulación mixta de microesferas de liberación
 controlada se prepara mediante un proceso continuo en una etapa por la preparación de dos o más diferentes
 suspensiones, emulsiones o soluciones que contienen diferentes tipos o contenidos o ambos de un polímero
 biodegradable y/o un fármaco, y suministro de los fluidos mezclados a partir de dos o más fluidos diferentes a un
 secador vía una bomba de gradiente mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos. En detalle, de
 50 acuerdo con la presente invención, una formulación mixta de microesferas de liberación controlada con diferentes
 composiciones se prepara mediante un proceso continuo en una etapa mediante la suspensión o emulsificación de
 un fármaco que se encapsula a concentraciones iguales o diferentes en soluciones de polímeros biodegradables de
 diferentes tipos o soluciones de un polímero biodegradable idéntico de diferentes concentraciones, más
 preferiblemente, disolviendo el fármaco en la solución del polímero, y suministrando las soluciones resultantes a un
 55 secador vía una bomba de gradiente mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del
 tiempo.

El patrón de liberación de un fármaco a partir de microesferas de liberación controlada en gran medida depende de
 la velocidad de hidratación y la velocidad de degradación de un polímero utilizado, la afinidad del fármaco al

polímero, morfología superficial e interna de las microesferas, y similares. Las velocidades de hidratación y de degradación del polímero dependen de la hidrofiliidad de estos. En el caso de los polímeros PLGA o PLA, los polímeros que tienen grupos terminales carboxilo libres (por ejemplo, RG502H, RG503H, RG504H, R202H, R203H, etc., que se producen por Boehringer Ingelheim) se hidratan más rápidamente debido a su mayor hidrofiliidad que los polímeros que tienen grupos terminales carboxilo sustituidos con grupos alquilo tales como grupos dodecil (por ejemplo, RG502, RG503, RG504, R202, R203, etc., que se producen por Boehringer Ingelheim), y, de esta manera, se degradan rápidamente in vivo. Además, la velocidad de degradación del polímero en gran medida, depende del peso molecular y la relación de los residuos del ácido láctico con los residuos del ácido glicólico. Los polímeros PLGA que incluyen los residuos del ácido láctico y los residuos del ácido glicólico a una relación de 50:50 se degradan más rápidamente, que se ejemplifican en RG502H, RG502 y RG503H, y, entre los polímeros PLGA que contienen residuos del ácido láctico a residuos del ácido glicólico en un contenido igual, los polímeros de bajo peso molecular se degradan más rápidamente. Como los polímeros tienen contenidos de lactido más altos, tales como RG7525(H) o RG8515(H), se degradan a velocidades más lentas. De esta manera, entre los polímeros con un peso molecular idéntico, los polímeros PLA que consisten de solo ácidos lácticos, tales como R202(H) o R203(H), se degradan más lentamente. Con respecto a la velocidad de degradación del polímero y otros factores, los polímeros PLGA que incluyen residuos del ácido láctico y ácidos glicólicos a una relación de 50:50, se utilizan cuando se desea que los fármacos se liberen dentro de un mes. Los polímeros que incluyen 75% o 100% de residuos del ácido láctico se utilizan principalmente cuando se desea que los fármacos se liberen durante dos a tres meses o por un periodo de tiempo más largo.

El aditivo aplicable en el fluido para la preparación de microesferas de liberación controlada de la presente invención pueden incluir sacarosa, trehalosa, maltosa, manitol, lactosa, manosa, ciclodextrina, dextran, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, albúmina, agentes tensoactivos, aminoácidos, ácido láctico, y sales inorgánicas. El solvente aplicable en el fluido para la preparación de microesferas de liberación controlada de la presente invención, puede incluir ácido acético glacial, ácido fórmico, acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno, cloroformo, etanol, y metanol.

En el presente método, dos o más fluidos diferentes para la preparación de microesferas de liberación controlada se pueden secar por un método de secado por atomización, un método de liofilización, o un método de secado basado en el fluido supercrítico. Se prefiere el método de secado por atomización. Los métodos de separación de fase, extracción del solvente y evaporación, que se utilizan convencionalmente para preparar microesferas, tienen problemas en que es difícil preparar microesferas con altos contenidos de fármacos debido a la naturaleza de los fármacos, o varios parámetros del proceso incluyendo viscosidad, temperatura y proporciones de soluciones utilizadas y métodos de mezcla de las soluciones deben ser controladas con precisión. Los problemas con los métodos convencionales además incluyen que los solventes tóxicos generalmente se utilizan en grandes cantidades, y que las microesferas cargadas con el fármaco se preparan por un proceso complicado, resultando en la dificultad de la producción en masa de las microesferas. Por el contrario, el proceso de secado por atomización es una forma benéfica de preparación de microesferas mediante la atomización de una solución vía una boquilla de atomización y secado de forma instantánea de la solución atomizada utilizando aire seco. El método de secado por atomización es ventajoso en términos de facilitar la preparación de las microesferas que contienen altos contenidos de fármacos independientemente de la naturaleza de los fármacos, y proporcionar un proceso simple que permite la producción en masa de las microesferas.

Cuando las microesferas se preparan por el método de secado por atomización, la velocidad de liberación de un fármaco, como se describe anteriormente, en gran medida depende de las composiciones de las soluciones que serán atomizadas, tales como composición o contenido de un polímero biodegradable, contenido del fármaco, tipo de aditivo o contenido y cantidad de solvente. Además de los anteriores parámetros del proceso, otros parámetros que afectan el tamaño o morfología de las microesferas se pueden emplear para controlar la velocidad de liberación de los fármacos, incluyendo métodos de atomización de las soluciones (por ejemplo, métodos de atomización utilizando presión, aire y onda ultrasónica), tipo de boquilla de atomización, velocidad de alimentación de soluciones que serán atomizadas, tamaño de pequeñas gotas atomizadas (por ejemplo, en caso del uso del método de secado por atomización con aire utilizando aire, cantidad de aire suministrado a la boquilla de atomización; en caso del uso del método de secado por atomización ultrasónico, frecuencia de onda ultrasónica), cantidad suministrada del aire seco, y velocidad de suministro y temperatura del aire seco.

Dado que la presente invención tiene como objetivo preparar una formulación de la microesfera, capaz de controlar la velocidad de liberación de los fármacos empleando dos o más soluciones de atomización con diferentes composiciones, será aparente para aquellos de habilidad en el oficio que otros parámetros con excepción de la composición y método de suministro de las soluciones de atomización son apropiadamente controlados de acuerdo con el propósito de la presente invención.

Las FIGS. 1a a 1c ilustran un aspecto del método de preparación de microesferas con múltiples composiciones mediante un proceso continuo en una etapa de acuerdo con la presente invención. Con base en el aspecto, la presente invención será descrita con más detalle a continuación. La FIG. 1a muestra una serie de constituyentes de un equipo utilizado en la preparación de las microesferas de acuerdo con la presente invención. La FIG. 1b muestra

microesferas resultantes con diferentes composiciones, que se preparan mediante el suministro de los fluidos que serán atomizados a una boquilla de atomización mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo. La FIG. 1c muestra una formulación mixta de las microesferas con varias composiciones, que es un producto obtenido por un proceso después de un proceso de atomización, por ejemplo, un proceso que incluye la dispersión de las microesferas en una solución que contienen un excipiente de dispersión y el liofilizado de una solución resultante.

Como se muestra en la FIG. 1a, dos o más soluciones (1 y 2) que serán atomizadas de acuerdo con la presente invención se preparan, que individualmente contienen un polímero biodegradable, un fármaco, un aditivo y un solvente con diferentes tipos de uno o más, de los componentes. En cada solución, el fármaco o el aditivo puede estar presente en una forma suspendida o emulsificada, y más preferiblemente, en una forma disuelta completamente, en una solución en la cual el polímero biodegradable se disuelve.

Las soluciones se preparan con diferentes composiciones de acuerdo con el uso previsto de microesferas de liberación controlada que se preparan. Por ejemplo, cuando la liberación inicial de un fármaco es para ser controlada apropiadamente, el fármaco se utiliza en diferentes cantidades, o un aditivo que afecte la liberación inicial del fármaco se utiliza en diferentes cantidades. Cuando la liberación de un fármaco es para ser controlada durante un periodo relativamente largo, los polímeros con diferentes velocidades de biodegradación se emplean, o un aditivo que influye en la degradación de un polímero biodegradable se utiliza en diferentes cantidades, o diferentes tipos de estos se utilizan. Más preferiblemente, la composición de cada una de las soluciones se determina basándose en los perfiles de liberación para una formulación de la microesfera de composición única, preparada por un método de secado por atomización comúnmente utilizado en el oficio.

Las dos o más soluciones con diferentes composiciones, preparadas de acuerdo con el método anterior, se pueden suministrar a un secador mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo utilizando una bomba. Las dos o más soluciones con diferentes composiciones se pueden mezclar manual o automáticamente a una relación predeterminada. Como se describe anteriormente, las FIGS. 1a a 1c ilustran un aspecto de la presente invención, en el cual dos o más soluciones con diferentes composiciones se mezclan automáticamente mediante una bomba de gradiente equipada con un controlador. Como se muestra en la FIG. 1a, los fluidos mezclados de dos soluciones se suministran a un secador por atomización mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo por la bomba de gradiente 3. Las soluciones se pueden mezclar bajo el control del controlador de diferentes formas de gradientes, por ejemplo, un gradiente lineal, un gradiente radial o un gradiente por etapas. La bomba de gradiente 3 puede ser una utilizada habitualmente en cromatografía líquida. Por ejemplo, utilizando una bomba de gradiente de solvente 4, cuatro soluciones de atomización con diferentes composiciones también se suministran a una boquilla de atomización a proporciones individualmente diferentes. Las soluciones mezcladas a diferentes proporciones en función del tiempo por la bomba de gradiente se introducen en un secador por atomización 5, vía una boquilla de atomización 4, y luego se seca por aire de secado de acuerdo con un método convencional de preparación de microesferas utilizando un secador por atomización.

Además en la preparación de microesferas de liberación controlada, utilizando un secador por atomización, el método para proporcionar soluciones de atomización utilizando una bomba de gradiente mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo se puede aplicar en la preparación de microesferas eliminando el solvente después de la atomización de la solución, por ejemplo, un proceso de liofilización por pulverización (U.S. Pat. Nos. 5,019,400 and 5,654,010; Cleland, J. L. et al., *Emerging protein delivery methods*, *Current Opinion in Biotechnology*, 12, 212-210, 2001), y un proceso basado en fluido supercrítico (U.S. Pat. Nos. 5,043,280; Breitenbach, A., Mohr, D., Kissel, T., *Biodegradable semi-crystalline comb polyesters influence the microsphere production by means of a supercritical fluid extraction technique (ASES)*, *J Control Release*, 63(1-2), 53-68, 2000; Cheng, Y.S. et al., *Particle characteristics and lung deposition patterns in a human airway replica of a dry powder formulation of polylactic acid produced using supercritical fluid technology*, *J Aerosol Med.*, 16(1), 65-73, 2003).

Cuando las microesferas, según se preparan anteriormente mediante la mezcla de las soluciones de atomización por el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo, se recolectan a intervalos regulares del tiempo, como se muestra en la FIG. 1b, se encontró que las recolecciones de microesferas 6 a 10 tienen diferentes composiciones. Las recolecciones de microesferas 6 a 10 tienen diferentes patrones de liberación del fármaco de acuerdo con la naturaleza de sus componentes. Las recolecciones de microesferas 6 a 10 mostradas en la FIG. 1b fueron obtenidas en función del tiempo cuando las dos soluciones 1 y 2 de la FIG. 1a se mezclaron en un gradiente lineal del 100% de solución 1 al 100% de solución 2. Después de un proceso de secado, las recolecciones de microesferas 6 a 10 con diferentes composiciones en función del tiempo, por ejemplo, se pueden dispersar en una solución que contiene un excipiente de dispersión 11, tal como manitol o carboximetilcelulosa, y sometido a un proceso de liofilizado para producir una formulación final mezclada de microesferas con varias composiciones (FIG. 1c).

Un mejor entendimiento de la presente invención se puede obtener a través de los siguientes ejemplos los cuales se presentan para ilustrar, pero no se construyeron como el límite de la presente invención.

EJEMPLO

5 Dos soluciones se mezclaron y suministraron a un secador por atomización utilizando una Bomba de Gradiente Econo (Bio-Rad), y las microesferas fueron preparadas utilizando un secador por atomización experimental, Buchi-191. Cuando se utilizó ácido acético glacial como un solvente, se suministró aire de secado de 65°C a 95°C. Cuando se utilizó cloruro de metileno como un solvente, se suministró aire de secado a 50°C. Aire comprimido para atomización de la solución se suministró en una cantidad de 300 a 500 NI/h. La velocidad de alimentación de la solución, cantidad de aire de secado y otros parámetros variaron dependiendo de cada experimento. Las microesferas preparadas se dispersaron en solución de manitol acuoso, y luego se liofilizan. Pruebas de liberación in vitro para formulaciones que contienen la leuprolerina o el octreotide se llevaron a cabo utilizando 5 mg/ml de microesferas en PBS 10 mM (pH 7.4) a 37°C. Las microesferas cargadas con el péptido en solución reguladora de PBS fueron incubadas a 37°C y las alícuotas fueron tomadas a diversos puntos de tiempo. Después de la centrifugación de las alícuotas, los péptidos liberados en los sobrenadantes fueron analizados por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa utilizando un detector UV (220 nm o 280 nm) o un detector de fluorescencia (Ex: 280 nm; Em: 350 nm).

Las microesferas, preparadas en el siguiente Ejemplo de Preparación y los Ejemplos de Preparación Comparativos mediante la mezcla en soluciones de proporciones adecuadas con un contenido idéntico del fármaco pero diferentes tipos de polímeros utilizando una bomba de gradiente y secado por atomización de la mezcla, se encontró que tienen varios patrones de liberación del fármaco.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1: Preparación de formulaciones mixtas de microesferas cargadas de leuprolerina con un diferente tipo de polímeros

La leuprolerina se adicionó a cada uno de los polímeros RG502H, RG503H y R202H en una cantidad del 12% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero del 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea, dando así tres soluciones. Dos de las tres soluciones se suministraron a un secador por atomización utilizando una bomba de gradiente a una velocidad de flujo total de 2.4 ml/min, produciendo de esta manera las microesferas cargadas de leuprolerina con varias composiciones del polímero. La relación de las soluciones en función del tiempo para cada formulación se proporciona en la Tabla 1, a continuación.

30

TABLA 1

	Soluciones	Velocidad de flujo total (2.4 ml/min)		
		0-3 min	3-6 min	6-9 min
Formulación 1	RG502H	33%	33%	33%
	RG503H	67%	67%	67%
Formulación 2	RG502H	0 → 20%	20 → 40%	40%
	RG503H	100 → 80%	80 → 60%	60%
Formulación 3	RG502H	40 → 30%	30 → 0%	0%
	R202H	60 → 70%	70 → 100%	100%

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 1: Preparación de microesferas de RG502H cargadas con leuprolerina

La leuprolerina se adicionó a un polímero RG502H en una cantidad del 12% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 2.4 ml/min, produciendo de esta manera las microesferas de RG502H cargadas con leuprolerina.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 2: Preparación de microesferas de RG503H cargadas con leuprolerina

5 La leuprolerina se adicionó a un polímero RG503H en una cantidad del 12% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 2.4 ml/min, produciendo de esta manera las microesferas de RG503H cargadas con leuprolerina.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 3: Preparación de microesferas de R202H cargadas con leuprolerina

10 La leuprolerina se adicionó a un polímero R202H en una cantidad del 12% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla, en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 2.4 ml/min, produciendo de esta manera las microesferas de R202H cargadas con leuprolerina.

EJEMPLO DE PRUEBA 1: Pruebas de liberación in vitro

15 Las pruebas de liberación in vitro se llevaron a cabo para las formulaciones 1, 2 y 3 preparadas en el Ejemplo de Preparación 1 y las microesferas preparadas en los Ejemplos de Preparación Comparativos 1, 2 y 3. Los resultados se dan en las FIGS. 2a y 2b.

20 Como se muestra en la FIG 2a, la Formulación 1 que fue preparada por un gradiente único fijo a una relación 1:2 de RG502H:RG03H mostró un perfil de liberación similar que podría ser obtenido por simple mezcla de las microesferas de los Ejemplos de Preparación Comparativos 1 (RG502H) y 2 (RG503H) a una relación de 1:2. Sin embargo, el perfil de liberación de la Formulación 2, que se preparó utilizando varios diferentes programas de gradiente en función del tiempo, mostró una menor liberación inicial y después un perfil de liberación superior, que no podría ser obtenido mediante la mezcla de cualquiera de las relaciones de las microesferas Ejemplos de Preparación Comparativos 1 y 2. Este resultado indica que el perfil de liberación muy delicado se puede ajustar por varias formulaciones mixtas preparadas por este proceso continuo. La FIG 2b también mostró que una formulación mixta preparada por este proceso continuo puede reducir la liberación inicial aún más mientras que mantiene el siguiente perfil de liberación aunque más polímeros R202H fueron utilizados en lugar de los polímeros RG502H. Sin embargo, si las microesferas de los Ejemplos de Preparación Comparativos 1 y 3 fueran simplemente mezclados a una relación similar, una liberación inicial alta se muestra.

30 Las microesferas, preparadas en el siguiente Ejemplo de Preparación y Ejemplos de Preparación Comparativos por la mezcla de las soluciones con diferentes contenidos del fármaco a proporciones adecuadas utilizando una bomba de gradiente y el secado por atomización de la mezcla, se encontró que controlan efectivamente una liberación inicial y una liberación continua del fármaco.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2: Preparación de una formulación mixta de microesferas que contiene varios contenidos de octreotide

35 El octreotide se adicionó a los polímeros RG502H y RG504 en cantidades del 5% en peso y el 15% en peso, respectivamente, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. Las soluciones resultantes se suministraron a un secador por atomización utilizando una bomba de gradiente a una velocidad de flujo total de 3 ml/min, y la mezcla se secó por atomización mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo, produciendo de esta manera una formulación mixta de microesferas con varios contenidos de octreotide. Las relaciones de las soluciones en función del tiempo se dan en la Tabla 2, a continuación.

40

TABLA 2

	Soluciones (contenido del fármaco %)	Velocidad de flujo total (3 ml/min)			Contenido final del fármaco, (% peso/peso)
		0-3 min	3-6 min	6-9 min	
Formulación 4	RG502H (5%)	100 → 70%	70 → 60%	60%	7.3
	RG504 (15%)	0 → 30%	30 → 40%	40%	

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 4: Preparación de microesferas RG502H que contienen un bajo contenido de octreotide

- 5 El octreotide se adicionó a un polímero RG502H en una cantidad del 5% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 3 ml/min, produciendo de esta manera una formulación de microesferas RG502H que contienen 4.9% de octreotide.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 5: Preparación de microesferas RG502H que contienen un alto contenido de octreotide

- 10

El octreotide se adicionó a un polímero RG504 en una cantidad del 15% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 3 ml/min, produciendo de esta manera una formulación de microesferas RG504 que contienen 14.7% de octreotide.

- 15 **EJEMPLO DE PRUEBA 2:** Pruebas de liberación in vitro

Las pruebas de liberación in vitro se llevaron a cabo para la formulación 4 preparada en el Ejemplo de Preparación 2 y las microesferas preparadas en los Ejemplos de Preparación Comparativos 4 y 5. Los resultados se dan en la FIG. 3.

- 20 Las microesferas, preparadas en el siguiente Ejemplo de Preparación y los Ejemplos de Preparación Comparativos, mediante la mezcla de las soluciones con diferentes contenidos de un aditivo para la liberación del fármaco control a proporciones adecuadas utilizando una bomba de gradiente y el secado por atomización de la mezcla, se encontró que tienen varios patrones de liberación del fármaco.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3: Preparación de una formulación mixta de microesferas cargadas con triptorelina que contienen varios contenidos de un aditivo

- 25 La triptorelina se adicionó a un polímero RG503H en una cantidad del 2% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea, produciendo de esta manera una solución. Una solución más se preparó con la misma composición de la primera solución. Una de las dos soluciones idénticas se adicionó con 15% en peso de D-manitol como un aditivo. En este documento, dado que el D-manitol no se disolvió bien en ácido acético glacial, se adicionó a la solución después de estar disuelto en agua destilada dos veces correspondiente al 5% en peso de ácido acético glacial. Las soluciones resultantes se suministraron a un secador por atomización utilizando una bomba de gradiente a una velocidad de flujo total de 3 ml/min, y la mezcla se secó por atomización mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo, produciendo de esta manera una formulación mixta de microesferas cargadas con triptorelina que contienen diferentes contenidos de aditivos. Las relaciones de las soluciones en función del tiempo se dan en la Tabla 3, a continuación.
- 30
- 35

TABLA 3

	Soluciones (contenido del aditivo %)	Velocidad de flujo total (3 ml/min)		
		0-3 min	3-6 min	6-9 min
Formulación 5	RG503H (0%)	100 → 70%	70 → 50%	50 → 40%
	RG503H (15%)	0 → 30%	30 → 50%	50 → 60%

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 6: Preparación de microesferas cargadas con triptorelina que no contienen un aditivo

- 5 La triptorelina se adicionó a un polímero RG503H en una cantidad del 2% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 3 ml/min, produciendo de esta manera las microesferas RG503H cargadas con triptorelina.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN COMPARATIVO 7: Preparación de microesferas cargadas con triptorelina que contienen un aditivo

- 10

La triptorelina se adicionó a un polímero RG503H en una cantidad del 2% en peso, y se adicionó ácido acético glacial a la mezcla en una cantidad que permite una concentración final del polímero de 5% (peso/peso), seguido por una mezcla homogénea. La solución resultante se adicionó con 15% en peso de D-manitol como un aditivo. En este documento, el D-manitol se adicionó a la solución después de estar disuelto en agua destilada dos veces correspondiente al 5% en peso de ácido acético glacial. La solución resultante se suministró a un secador por atomización a una velocidad de flujo de 3 ml/min, produciendo de esta manera las microesferas RG503H cargadas con triptorelina que contienen D-manitol.

- 15

EJEMPLO DE PRUEBA 3: Pruebas de liberación in vitro

Las pruebas de liberación in vitro se llevaron a cabo para la formulación 5 preparada en el Ejemplo de Preparación 3 y las microesferas preparadas en los Ejemplos de Preparación Comparativos 6 y 7. Los resultados se dan en la FIG. 4.

- 20

Los siguientes Ejemplos de Preparación ilustran la preparación de varias microesferas utilizando una bomba de gradiente.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4: Preparación de microesferas cargadas con goserelina con varios contenidos de goserelina y varios polímeros

- 25

Para preparar las microesferas con varios contenidos de goserelina y polímeros, soluciones con diferentes contenidos de péptidos y diferentes composiciones del polímero fueron preparadas. Con cuatro combinaciones, las soluciones se suministraron a un secador por atomización a una velocidad de flujo total de 3 ml/min utilizando una bomba de gradiente, y el secado por atomización mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo, produciendo de esta manera cuatro formulaciones mixtas de microesferas con diferentes contenidos de péptidos y diferentes composiciones del polímero. Las composiciones de las soluciones y sus relaciones en función del tiempo se dan en la Tabla 4, a continuación. El péptido y el polímero fueron disueltos en ácido acético glacial, y una concentración final del polímero fue 5% (peso/peso).

- 30

TABLA 4

	Soluciones (contenido del fármaco %)	Velocidad de flujo total (3 ml/min)		
		0-3 min	3-6 min	6-9 min
Formulación 6	RG504H (5%)	0 → 20%	20 → 50%	50%
	RG502H (5%)	100 → 80%	80 → 50%	50%

(continuación)

	Soluciones (contenido del fármaco %)	Velocidad de flujo total (3 ml/min)		
		0-3 min	3-6 min	6-9 min
Formulación 7	RG504H (5%)	0 → 40%	40 → 60%	60 → 100%
	RG502H (10%)	100 → 60%	60 → 40%	40 → 0%
Formulación 8	RG502H (5%)	100 → 90%	90 → 70%	70 → 50%
	RG502H (10%)	0 → 10%	10 → 30%	30 → 50%
Formulación 9	RG504H (5%)	80%	80 → 70%	70 → 50%
	RG502H (10%)	20%	20 → 30%	30 → 50%

EJEMPLO REFERENCIA 5: Preparación de microesferas con varios contenidos de albúmina de suero de bovino

5 Una solución mixta de albúmina de suero de bovino y dextran sulfato a una relación en peso de 5:1 se secó por atomización, generando de esta manera primero las partículas de proteína. Como se muestra en la Tabla 5a, a continuación, las primeras partículas de proteína se suspendieron en una solución del polímero. Las soluciones resultantes se suministraron a un secador por atomización a una velocidad de flujo total de 3 ml/min, utilizando una bomba de gradiente, y mediante el secado por atomización el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo, produciendo de esta manera una formulación mixta de microesferas con varios contenidos de albúmina de suero de bovino. Las relaciones de las soluciones en función del tiempo se dan en la Tabla 5b, a continuación.

TABLA 5a

	Polímero (% Conc., peso/peso, solvente:cloruro de metileno)	Conc. de partículas de proteína (% peso/peso)	Conc. de ZnCl ₂ (% peso/peso)
Solución A	RG502H (5%)	10	1
Solución B	RG504 (5%)	5	0

TABLA 5b

		Velocidad de flujo total (3 ml/min)		
		0-3 min	3-6 min	6-9 min
Formulación 10	Solución A	95%	95 → 80%	80 → 50%
	Solución B	5%	5 → 20%	20 → 50%

15 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 6:** Preparación de microesferas con diferentes contenidos del fármaco, mediante un proceso de liofilizado por granulación

20 Dos soluciones de 5% en peso del polímero RG504H fueron preparadas disolviendo el polímero en cloruro de metileno. Luego, las soluciones metanólicas de leuprolerina se adicionaron individualmente a estas soluciones de polímero resultando al 2% en peso y 10% en peso del contenido de leuprolerina sólido. Las dos soluciones resultantes se suministraron a una boquilla ultrasónica (SONO-TEK Corporation) utilizando una bomba de gradiente

a las relaciones según se enumeran en la Tabla 6, a continuación, y se atomizan en nitrógeno líquido que contiene etanol para congelar directamente la solución atomizada. El nitrógeno líquido se evaporó en un congelador. Después de que el cloruro de metileno salió en una capa de etanol, la solución congelada se secó, y el producto seco se recuperó.

5

TABLA 6

	Solución RG504H (Contenido del fármaco %)	Velocidad de flujo total (3 ml/min)		
		0-3 min	3-6 min	6-9 min
Formulación 11	2%	0 → 40%	40 → 60%	60 → 100%
	10%	100 → 60%	60 → 40%	40 → 0%
Formulación 12	2%	100 → 90%	90 → 70%	70 → 60%
	10%	0 → 10%	10 → 30%	30 → 40%

10 Como se describe anteriormente, cuando las microesferas de liberación controlada que se preparan con respecto a la naturaleza del polímero, afinidad fármaco-polímero, patrones de liberación del fármaco in vivo más efectivos, y similares, se pueden preparar microesferas de liberación controlada con varias composiciones, por un proceso continuo en una etapa mediante el secado por atomización utilizando una bomba de gradiente, no mediante un complejo proceso de preparación por separado de varias formulaciones y la mezcla de las mismas. Además, el presente método es efectivo para lograr una liberación del fármaco finamente controlada, la cual no se puede lograr mediante simples combinaciones de microesferas, mediante la preparación de una formulación de la microesfera con varias composiciones. Por consiguiente, el presente método facilita la selección y preparación de formulaciones de microesferas con las cinéticas de liberación del fármaco más apropiadas para el tratamiento de enfermedades.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una formulación mixta de microesferas de liberación controlada, mediante un proceso continuo en una etapa, que comprende:
- 5 preparación de dos a cuatro fluidos diferentes para la preparación de las microesferas de liberación controlada que contienen (i) un polímero biodegradable, y (ii) un fármaco peptídico; y
- proporcionar de manera continua los fluidos mezclados a partir de dos a cuatro fluidos diferentes a un secador vía una boquilla de atomización controlada mediante el control de las relaciones de mezcla de los fluidos en función del tiempo de secado de los fluidos.
- 10 2. El método como se establece en la reivindicación 1, en donde los fluidos contienen el polímero biodegradable, el fármaco peptídico, un aditivo y un solvente con diferentes composiciones de uno o más de los componentes.
3. El método como se establece en la reivindicación 1, en donde los fluidos atomizados se secan mediante un método de secado por atomización, un método de liofilización por pulverización, o un método de secado basado en el fluido supercrítico.
- 15 4. El método como se establece en la reivindicación 1, que además comprende la dispersión de las microesferas de liberación controlada en una solución que contiene un excipiente de dispersión y el liofilizado de una solución resultante.
5. El método como se establece en la reivindicación 1, en donde el fármaco peptídico se selecciona entre los péptidos de 2 a 60 residuos de aminoácidos de longitud y las sales de estos.
- 20 6. El método como se establece en la reivindicación 5, en donde el fármaco peptídico se selecciona entre los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), el octreotide y las sales de estos.
7. El método como se establece en la reivindicación 6, en donde los análogos de la LHRH se seleccionan entre la triptorelina, leuprolerina, goserelina, nafarelina, buserelina, histerelina y las sales de estas.
8. El método como se establece en la reivindicación 1, en donde el polímero biodegradable se selecciona de poliláctido, poliglicólido, poli(láctido-co-glicólido), poliortoésteres, polianhidros, poliaminoácidos, ácido polihidroxibutírico, policaprolactona, polialquilcarbonato, y las mezclas de estos.
- 25 9. El método como se establece en la reivindicación 8, en donde el polímero biodegradable se selecciona del poliláctido y el poli(láctido-co-glicólido).

Fig. 1a

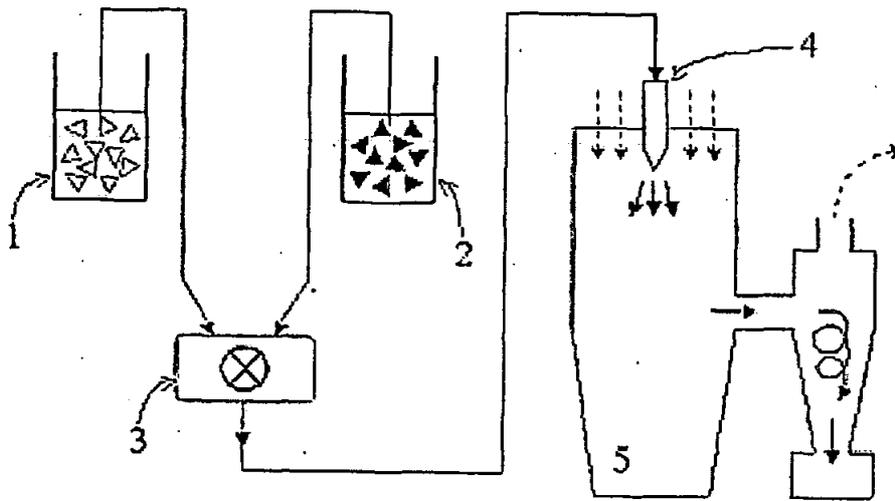


Fig. 1b

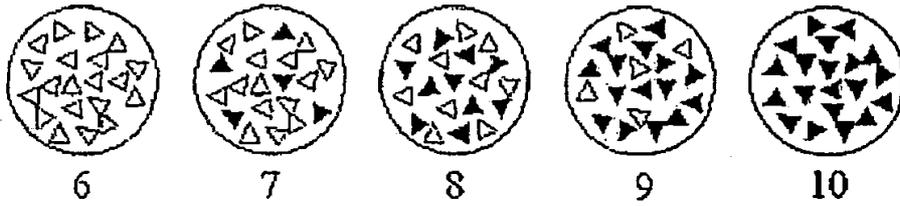


Fig. 1c

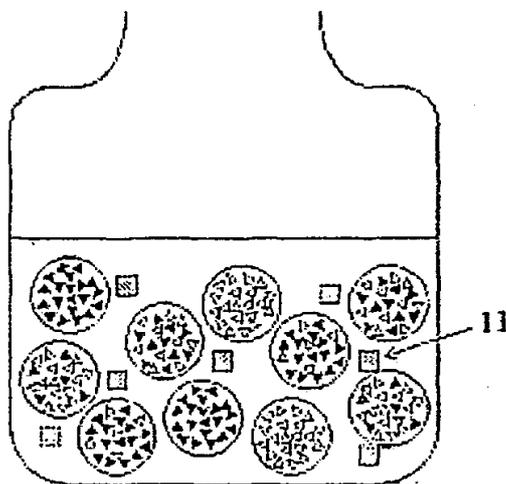


Fig. 2a

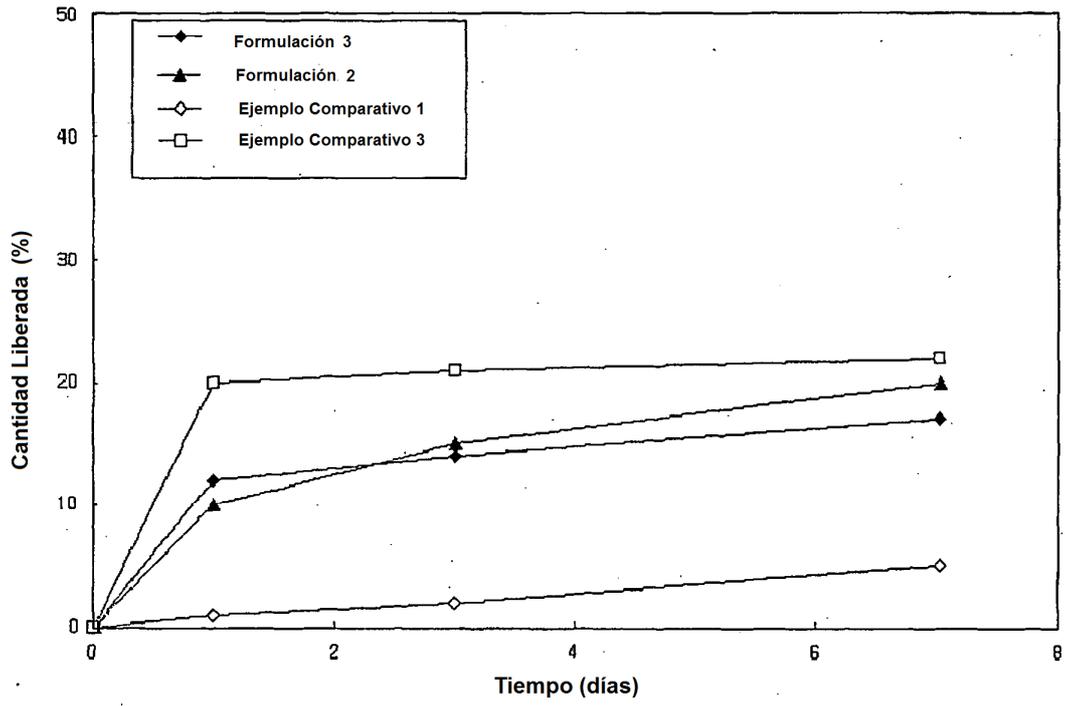


Fig. 2b

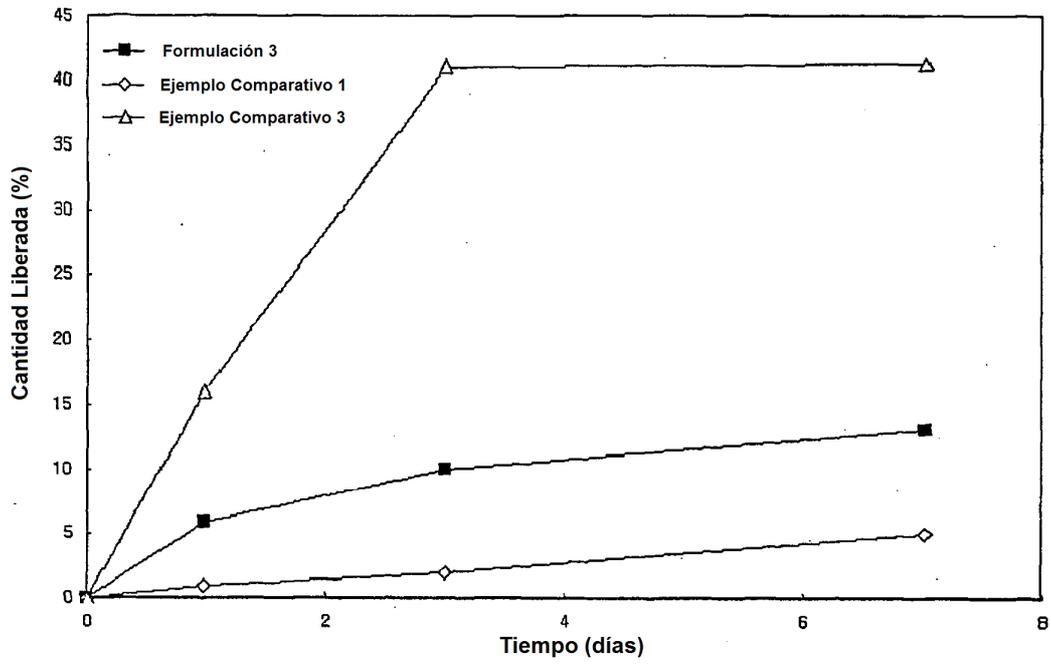


Fig. 3

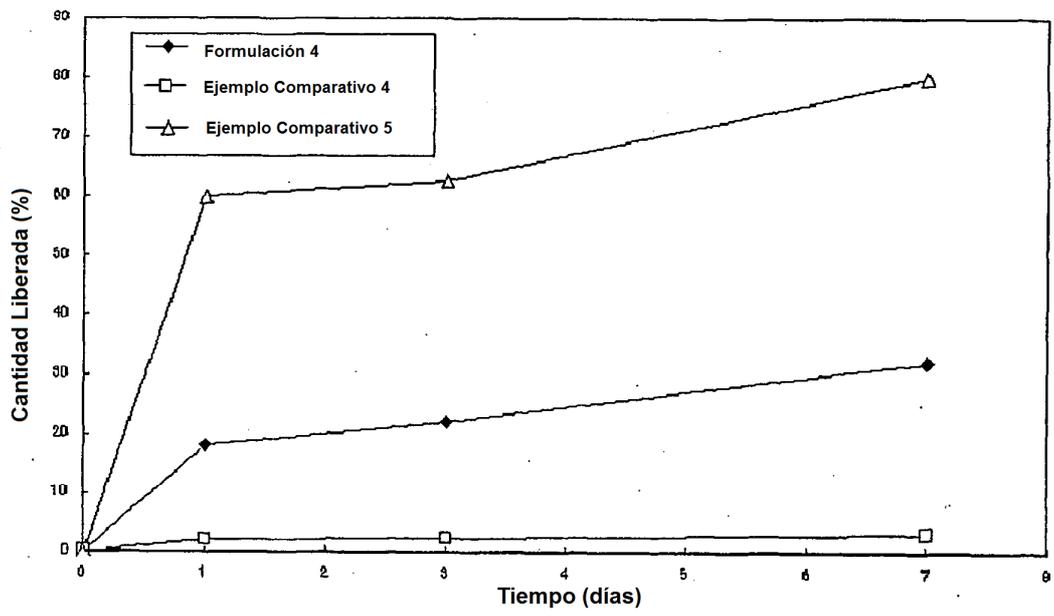


Fig. 4

