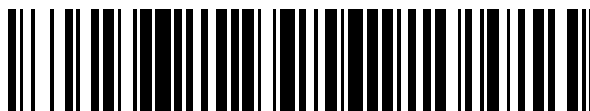


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 208**

51 Int. Cl.:

A61L 2/00 (2006.01)

A61L 2/02 (2006.01)

A61L 2/04 (2006.01)

B65B 55/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2004 E 04784813 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **07.06.2006 EP 1663321**

54 Título: **Esterilización a alta presión para la esterilización definitiva de preparaciones farmacéuticas y productos médicos**

30 Prioridad:

22.09.2003 US 505235 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.01.2013

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015 , US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

RODRIGUEZ, ALFREDO;
RABINOW, BARRETT, E.;
DOTY, MARK y
KONKEL, JAMIE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 394 208 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esterilización a alta presión para la esterilización definitiva de preparaciones farmacéuticas y productos médicos.

Campo técnico

5 La presente invención proporciona un proceso para esterilizar una preparación farmacéutica, por ejemplo una dispersión de partículas pequeñas o gotitas de un compuesto farmacéuticamente activo, mediante técnicas de esterilización final a alta presión y productos correspondientes.

Antecedentes de la invención

10 Existe un número cada vez mayor de compuestos orgánicos que se formulan con fines terapéuticos o de diagnóstico que apenas son solubles o son no solubles en absoluto en solución acuosa. Tales medicamentos representan un reto para su suministro por las vías de administración habitualmente utilizadas por el personal médico. Una de las soluciones potenciales a este reto es producir partículas pequeñas del medicamento no soluble en cuestión mediante la preparación de dispersiones de micro- o nano-partículas a partir de las mismas. Los beneficios obtenidos son fórmulas que pueden incluir una mayor carga, menor toxicidad, mejor solubilidad de saturación del medicamento y/o mayor proporción de disolución, mejor eficacia y mayor estabilidad del medicamento.

15 De esta manera es posible que medicamentos que anteriormente no podían formularse en un sistema acuoso, sean adecuados para su administración por diferentes vías. Las preparaciones en dispersión de partículas pequeñas de los medicamentos no solubles en agua pueden suministrarse vía intravenosa, oral, pulmonar, tópica, intratecal, oftálmica, nasal, bucal, rectal, vaginal y transdérmica. Normalmente, el rango óptimo de tamaño para estas dispersiones depende de la vía específica, de las características de las partículas y de otros factores; por ejemplo, para la administración intravenosa es deseable un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 7 μm . Las partículas deben estar dentro de este rango de tamaño y no pueden aglomerarse con el fin de pasar de forma segura a través de los capilares sin causar embolias (Allen y col., 1987; Davis and Taube, 1978; Schroeder y col., 1978; Yokel y col., 1981).

20 Dependiendo de la vía de administración y de otros factores, estas dispersiones de partículas finas deben cumplir ciertos requisitos de esterilidad. Uno de los métodos de esterilización es el tratamiento térmico convencional en autoclave de las dispersiones de partículas finas a 121°C. Es bien conocido que las suspensiones farmacéuticas están protegidas contra la acumulación de partículas y/o aglomeraciones durante el almacenaje a temperaturas normales gracias a la presencia de agentes tensioactivos en la fórmula. Sin embargo, incluso con presencia de estos agentes tensioactivos estabilizantes, las suspensiones de partículas finas con frecuencia son altamente sensibles al calor y no soportan el tratamiento final en autoclave. Los agentes farmacéuticamente activos, los agentes tensioactivos y el conjunto medicamento/tensioactivo deben permanecer estables tanto física como químicamente durante todo el ciclo de esterilización a 121°C. La sensibilidad química de las dispersiones de partículas finas al tratamiento final en autoclave depende tanto del tiempo de esterilización como de la temperatura. Habitualmente, los métodos para disminuir la inestabilidad química incluyen procesos de esterilización instantánea a altas temperaturas. 25 En este caso la conservación de la fórmula inestable al calor y la destrucción de microorganismos se basan en las diferencias de la proporción de degradación química y la inactivación respectivamente. Un reto significativo de este proceso es obtener, con la suficiente velocidad, una transmisión térmica tal que exista una temperatura uniforme a través del producto durante el corto tiempo de exposición.

30 Con frecuencia también es difícil mantener a estabilidad física del conjunto medicamento/tensioactivo. Frecuentemente se producen aglomeraciones de las partículas finas, una acumulación y/o la degradación de las mismas en presencia de calor, por lo que la dispersión final resulta inservible. Además, el grupo de agentes tensioactivos puede separarse del compuesto activo farmacéuticamente de forma irreversible. Por ejemplo, el mecanismo de aglomeración o coalescencia de las dispersiones de partículas sólidas submicrónicas puede relacionarse directamente con la precipitación de los agentes tensioactivos estabilizantes durante el proceso de esterilización a temperaturas por encima del punto de enturbiamiento del agente tensioactivo. El término "punto de enturbiamiento" se refiere a la separación de una solución del agente tensioactivo isotrópica en una fase rica en agentes tensioactivos y otra fase pobre en agentes tensioactivos. Con frecuencia el agente tensioactivo se separa a estas temperaturas de la partícula, provocando que las partículas no protegidas se aglomeren y/o se acumulen. En consecuencia existen varias patentes (por ejemplo US 5.298.262, US 5.346.702, US 5.470.583, US 5.336.507) que describen el uso de modificadores iónicos y no iónicos del punto de enturbiamiento para estabilizar las suspensiones de partículas durante el tratamiento en autoclave. Estos modificadores elevan el punto de enturbiamiento del agente tensioactivo por encima de 121°C y previenen así la separación del agente tensioactivo de las partículas del medicamento, estabilizando en consecuencia las partículas frente a la acumulación durante la esterilización final. 45

50 La patente US N° 6.267.989 describe también que para minimizar la acumulación y la inestabilidad durante el tratamiento en autoclave es muy importante un rango de tamaño óptimo. La patente '989 refiere que se consigue la mayor estabilidad cuando al menos un 50% en peso de las partículas del medicamento estabilizadas con el agente tensioactivo tiene un tamaño de partícula promedio entre 150-350 nm. 55

La US 2002/0076347 se refiere a un método para desactivar microorganismos mediante un procesamiento a alta presión a temperaturas inferiores a 100°C, de preferencia inferiores a 70°C.

La FR 2838969 se refiere a un método para esterilizar un compuesto farmacéutico a alta presión, de 100-1.000 MPa, y temperaturas no superiores a 70°C.

- 5 La DE 19905159 describe un proceso para descontaminar o esterilizar materiales seleccionados entre instrumentos quirúrgicos, suturas, equipos analíticos, implantes que contienen medicamentos y productos farmacéuticos, proceso que comprende la exposición de los materiales a presiones de 200-9.000 bar.

Así, existe una necesidad continua de desarrollar nuevos y mejores procesos para la esterilización final de dispersiones de partículas finas en el campo farmacéutico y la presente invención responde a esta necesidad.

- 10 Con frecuencia, otros sistemas y soluciones diferentes a las dispersiones de partículas requieren su esterilización antes del uso. Ejemplos de ellos incluyen soluciones farmacéuticas disueltas para aplicaciones renales (por ejemplo diálisis peritoneal) y otras formas de preparados farmacéuticos, por ejemplo emulsiones lipídicas. Otros ejemplos incluyen dispositivos médicos desechables, por ejemplo bolsas que contienen productos farmacéuticos (muchas veces fabricadas con PVC plastificado u otros plásticos), recipientes sanguíneos, dializadores, sistemas para
15 dispositivos automáticos (por ejemplo dispositivos de separación sanguínea, bombas de infusión etc.). Tales sistemas pueden ser sensibles a las técnicas tradicionales de esterilización, por ejemplo a la esterilización con rayos gamma, esterilización ETO o al tratamiento en autoclave. Por ejemplo, las soluciones que contienen glucosa resultan en disgregación o acumulación de glucosa con las técnicas de esterilización tradicionales. Por tanto, también existe la necesidad de conseguir mejores técnicas de esterilización que proporcionen una esterilización
20 adecuada que comprometa poco o nada el sistema esterilizado.

- La presente invención proporciona un método para la esterilización de un sistema de dispersión dinámica de acuerdo con la reivindicación 1. Estos sistemas pueden ser, pero no quedan limitados a, composiciones tales como dispersiones de partículas y dispositivos tales como recipientes que pueden contener soluciones acuosas, como son preparaciones farmacéuticas. El método tiene la ventaja de proporcionar una esterilización sin disminuir de forma
25 significativa la eficacia de tales sistemas. También se describen en la presente invención preparados farmacéuticos esterilizados. Los recipientes adecuados comprenden cualquier recipiente estable frente al presente método, incluyendo dispositivos de suministro médico que contienen soluciones médicas.

- El método implica el suministro de energía térmica al sistema y una presurización del sistema superior a 0,25 MPa durante un tiempo suficiente para esterilizarlo. El sistema alcanzará una temperatura superior a 100°C. Los pasos de
30 suministro de energía y presión se llevan a cabo de modo simultáneo durante al menos el tiempo suficiente para esterilizar el sistema. Después, se puede permitir que el sistema vuelva a temperatura ambiente y presión normal para su uso.

- El método puede aplicarse en recipientes que contienen cualquiera de una gran variedad de soluciones, incluyendo soluciones para la administración parenteral, para la hemodiálisis aguda o crónica, soluciones de hemofiltración o hemodiafiltración para la diálisis peritoneal aguda o crónica, diálisis peritoneal ambulatoria y diálisis peritoneal
35 automatizada.

- El método es particularmente útil para esterilizar soluciones que contienen glucosa. La menor temperatura utilizada para la esterilización minimiza la degradación de la glucosa que se produce a temperaturas más altas. Por tanto, el método se puede utilizar para esterilizar soluciones que contienen glucosa, de modo que la glucosa permanece
40 sustancialmente sin degradación. Después de la esterilización existe preferentemente un 75% de glucosa sin degradar, en especial más de un 80% de glucosa sin degradar y en particular las soluciones esterilizadas contienen más de un 85% de glucosa o más de aproximadamente un 90% o incluso más de aproximadamente un 95% de glucosa sin degradar.

- Este y otros aspectos y características de la presente invención se tratarán en referencia a las siguientes figuras y a la descripción que las acompaña.

Breve descripción de las figuras

- Fig. 1: muestra una micela.
Fig. 2: muestra una micela inversa.
Fig. 3: muestra una fase lamelar.
50 Fig. 4: muestra una fase hexagonal.
Fig. 5: muestra una fase cúbica.
Fig. 6: gráfico de presión-tiempo-temperatura.

- Fig. 7: curva de distribución del tamaño de partícula (Ejemplo 1).
- Fig. 8: distribución del tamaño de partícula de una muestra de Control (Ejemplo 1).
- Fig. 9: muestra un ciclo de esterilización a alta presión (Ejemplo 1).
- Fig.10: curva de distribución del tamaño de partícula.
- 5 Fig.11: muestra recipientes con sustancias fluidas.
- Fig.12: un recipiente multi-cámara con cierre despegable.
- Fig.13: muestra una película multicapa.
- Fig.14: muestra una película bi-capa.
- Fig.15: muestra una película tri-capa.
- 10 Fig.16: muestra una película tri-capa.
- Fig.17: muestra una película de cuatro capas.
- Fig.18: muestra una película de cuatro capas.
- Fig.19: muestra una película de cinco capas.
- Fig.20 :muestra una película de seis capas.
- 15 Fig.21: muestra una película de seis capas.
- Fig.22: muestra una película de siete capas.
- Fig.23: muestra una jeringa.
- Fig.24: un cartucho para un dispositivo de suministro médico; y
- Fig.25: un dispositivo de acceso fluido.
- 20 Descripción detallada de la invención
- Aunque la presente invención puede realizarse en muchas formas diferentes, se muestran en las figuras y se describen en detalle realizaciones específicas de la misma, teniendo en cuenta que se deben considerar como ejemplos de los principios de la invención y no pretenden limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas.
- 25 La presente invención proporciona un método para esterilizar un sistema de dispersión dinámica (es decir un sistema capaz de pasar de un estado estable a un estado inestable) según el cual el sistema se somete a alta presión durante el tiempo suficiente para su esterilización sin provocar que pase de un estado estable a un estado inestable.
- 30 Según se utiliza en la presente, el término "esterilización" y sus variantes significan eliminar o controlar bacterias, virus, protozoarios u otros microbios biológicos en un sistema, de manera que éste tiene un riesgo reducido de infección con su uso en mamíferos, preferentemente en humanos. Los métodos preferentes de la presente invención esterilizan un sistema hasta el punto que todos o prácticamente todos los microbios biológicos se han eliminado o no tienen posibilidad de reproducirse.
- 35 Preferentemente, el método se utiliza para la esterilización de sistemas farmacéuticos. La preparación farmacéutica puede obtenerse por numerosas técnicas conocidas en la técnica. En general, el método prevé la esterilización a alta presión de un sistema. El método es adecuado para la esterilización a alta presión de dispersiones de partículas finas. El método puede aplicarse para obtener dispersiones farmacéuticas esterilizadas.
- 40 Las técnicas de esterilización a alta presión de la presente invención permiten esterilizar dispersiones de partículas finas sin causar una degradación significativa del agente farmacéuticamente activo, de los agentes tensioactivos, o del conjunto medicamento/tensioactivo. Además, el calor se transmite de modo instantáneo a través de la dispersión debido al calentamiento adiabático rápido de la fórmula durante la fase de compresión. Se prevé que las técnicas de esterilización a alta presión son adecuadas para el uso con muy diversas dispersiones de partículas finas que contienen diferentes compuestos farmacéuticos en una serie de configuraciones de recipientes.
- 45 En general, el método prevé someter una preparación farmacéutica a la esterilización a alta presión. La preparación farmacéutica puede obtenerse mediante numerosas técnicas conocidas en el sector. Las técnicas de esterilización a

- alta presión son muy apropiadas para esterilizar formulaciones de diferentes formas que incluyen un agente farmacéuticamente efectivo en forma seca o de polvo, en forma líquida, gaseosa o dispersado como partículas finas o gotitas en un medio acuoso u orgánico. De preferencia, el sistema a esterilizar contiene cierta cantidad de agua. Se ha demostrado que la presencia de agua proporciona una efectividad particular, consiguiendo una reducción en la carga microbiana activa. El método de estabilizar agente farmacéuticamente activos contra posibles aglomeraciones y cambios de tamaño mediante el uso de agentes tensioactivos es bien conocido. Los agentes tensioactivos pueden asociarse con el compuesto farmacéuticamente activo en muy diversas formas bien conocidas en la técnica. Las técnicas de esterilización a alta presión de la presente invención permiten la esterilización sin que se produzca una degradación del compuesto farmacéuticamente activo o sin provocar una separación significativa entre el agente tensioactivo y el compuesto farmacéuticamente activo. El método y los productos de esta invención no requieren el uso de modificadores químicos del punto de enturbiamiento. El término "punto de enturbiamiento" se refiere al aumento de la turbidez de una preparación farmacéutica con un cambio en una característica física del preparado, por ejemplo un cambio de temperatura o de pH, o de cualquier otra característica física que puede provocar una separación entre el agente tensioactivo y el compuesto farmacéuticamente activo.
- Se considera que las técnicas de esterilización a alta presión son adecuadas para la utilización con diversos compuestos orgánicos.

I. Compuestos farmacéuticamente activos

- El método de la presente invención es adecuado para la esterilización de preparaciones farmacéuticas en general. En los métodos preferentes de la invención el ingrediente farmacéuticamente activo será tal que se asocia con una región hidrófoba dispersada (por ejemplo una fase hidrófoba conjunta del agente tensioactivo, cavidad de ciclodextrina, gotitas de aceite) en una solución acuosa. Los agentes farmacéuticamente activos pueden seleccionarse de entre agentes terapéuticos, productos para la terapia renal, agentes de diagnóstico, cosméticos, suplementos nutricionales y pesticidas.

- Los agentes farmacéuticamente activos pueden seleccionarse de entre múltiples tipos conocidos, por ejemplo, sin quedar limitados a ellos: analgésicos, anestésicos, analépticos, agentes adrenérgicos, agentes betabloqueantes, simpaticolíticos, adrenocorticoides, adrenomiméticos, agentes anticolinérgicos, anticolinesterasas, anticonvulsivos, agentes alquilantes, alcaloides, inhibidores alostéricos, esteroides anabólicos, anorexigénicos, antiácidos, antidiarreicos, antidotos, antifolatos, antipiréticos, antirreumáticos, agentes psicoterapéuticos, bloqueantes neurales, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensivos, antimuscarínicos, antimicobacterianos, medicamentos contra la malaria, antisépticos, agentes antineoplásicos, antiprotozoánicos, inmunosupresores, inmunoestimulantes, agentes antitiroideos, antivíricos, sedantes ansiolíticos, astrigentes, agentes bloqueantes beta-adrenoceptores, medios de contraste, corticoesteroides, antitusivos, agentes de diagnóstico, agentes de diagnóstico por imagen, diuréticos, dopaminérgicos, hemostáticos, agentes hematológicos, modificadores de hemoglobina, hormonas, hipnóticos, agentes inmunológicos, antihiperlipidémicos y otros agentes de regulación lipídica, muscarínicos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina-paratiroides, prostaglandinas, radio-farmacéuticos, sedantes, hormonas sexuales, agentes antialérgicos, estimulantes, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, vacunas, vitaminas y xantinas. Los antineoplásicos, o agentes contra el cáncer, incluyen, sin quedar limitados a ello, paclitaxel y sus derivados y otros antineoplásicos seleccionados del grupo que se incluye alcaloides, antimetabolitos, inhibidores enzimáticos, agentes alquilantes y antibióticos. El agente terapéutico también puede ser biológico, incluyendo, sin quedar limitado a, proteínas, polipéptidos, carbohidratos, polinucleótidos y ácidos nucleicos. La proteína puede ser un anticuerpo, que puede ser policlonal o monoclonal.

- Los agentes de diagnóstico incluyen agentes de imagen de rayos X y medios de contraste. Ejemplos de agentes de imagen de rayos X incluyen WIN-8883 (3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoato de etilo), también conocido como etil éster de ácido diatrizoico (EEDA), WIN 67722, es decir 3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoato de 6-etoxi-6-ciclohexilo; 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)butirato de etilo (WIN 16318); diatrizoxiacetato de etilo (WIN 12901); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)propionato de etilo (WIN 16923); N-etil-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)acetamida (WIN 65312); isopropil-2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)acetamida (WIN 12855); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloximalonato de etilo (WIN 67721); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)fenilacetato de etilo (WIN 67585); ácido propanodioico, [[3,5-bis(acetilamino)-2,4,5-triyodobenzoil]oxi]-bis(1-metil)éster (WIN 68165), y ácido benzoico, 3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-triiodo-4-(etil-3-etoxi-2-butenato) éster (WIN 68209). Los agentes de contraste preferentes incluyen aquellos que se supone se desintegran con relativa rapidez bajo condiciones fisiológicas, minimizando así cualquier respuesta inflamatoria asociada con las partículas. La desintegración se puede producir por hidrólisis enzimática, solubilización en ácidos carboxílicos a pH fisiológico u otros mecanismos. Así, por ejemplo, son preferentes los ácidos carboxílicos yodados difícilmente solubles como yodipamida, ácido diatrizoico y ácido metrizoico, junto con especies yodadas como son WIN 67721, WIN 12901, WIN 68165 y WIN 68209 u otros.

- Otros medios de contraste incluyen, sin limitación, preparados de partículas de ayudas de imagen por resonancia magnética, como son quelatos de gadolinio u otros agentes de contraste paramagnéticos. Ejemplos de tales compuestos son gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®) y gadoteridol (Prohance®).

La descripción de estos tipos de agentes terapéuticos y agentes de diagnóstico, al igual que una lista de especies dentro de cada tipo, puede encontrarse en Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", 29 Edición, The Pharmaceutical Press, Londres, 1989. Los agentes terapéuticos y agentes de diagnóstico son o bien comercialmente o bien pueden prepararse mediante técnicas conocidas en el sector.

- 5 Los agentes terapéuticos renales incluyen soluciones para diálisis ambulatoria continua, diálisis peritoneal automatizada y hemodiálisis.

Un agente cosmético es un ingrediente activo que tiene actividad cosmética. Ejemplos de estos ingredientes activos pueden ser, *inter alia*, emolientes, humectantes, agentes inhibidores de radicales libres, antiinflamatorios, vitaminas, agentes de despigmentación, antiacné, antiseborreicos, queratolíticos, adelgazantes, colorantes de la piel y agentes solares, en particular, ácido linoleico, retinol, ácido retinoico, alquil ésteres de ácido ascórbico, ácidos grasos poliinsaturados, ésteres nicotínicos, nicotinato de tocoferol, insaponificables de arroz, semilla de soja o karité, ceramidas, hidroxiaácidos como ácido glicólico, derivados de selenio, antioxidantes, beta-caroteno, gamma-orizanol y glicerato de estearilo. Los cosméticos pueden obtenerse comercialmente y/o prepararse mediante técnicas conocidas en el sector.

- 10 Ejemplos de suplementos nutricionales contemplados para el uso en la práctica de la presente invención incluyen, sin limitación, proteínas, carbohidratos, vitaminas solubles en agua (por ejemplo vitamina C, complejo de vitaminas B y similares), vitaminas liposolubles (por ejemplo vitaminas A, D, E, K y similares) y extractos de hierbas. Los suplementos nutricionales pueden obtenerse comercialmente y/o prepararse mediante las técnicas conocidas en el sector.

- 15 Ejemplos de suplementos nutricionales contemplados para el uso en la práctica de la presente invención incluyen, sin limitación, proteínas, carbohidratos, vitaminas solubles en agua (por ejemplo vitamina C, complejo de vitaminas B y similares), vitaminas liposolubles (por ejemplo vitaminas A, D, E, K y similares) y extractos de hierbas. Los suplementos nutricionales pueden obtenerse comercialmente y/o prepararse mediante las técnicas conocidas en el sector.
- 20 En cuanto al término pesticida, se entiende que comprende herbicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas, ectoparasiticidas y fungicidas. Ejemplos de tipos de compuestos a los que pueden pertenecer los pesticidas en la presente invención incluyen ureas, triazinas, triazoles, carbamatos, ésteres de ácido fosfórico, dinitroanilinas, morfolinas, acilalaninas, piretroides, ésteres de ácido benzílico, difeniléteres e hidrocarburos halogenados policíclicos. En "Pesticide Manual", 9 Edición, British Crop Protection Council, se relacionan ejemplos específicos de pesticidas de cada una de estas clases. Los pesticidas pueden obtenerse comercialmente y/o prepararse por las técnicas conocidas en el sector.

- 25 Preferentemente, el compuesto farmacéuticamente activo es poco soluble en agua. "Poco soluble en agua" significa que la solubilidad del compuesto en agua es inferior a aproximadamente 10 mg/ml, en particular inferior a 1 mg/ml. Estos agentes poco solubles en el agua son los más adecuados para las preparaciones en suspensión acuosa debido a que existen alternativas limitadas para su formulación en medios acuosos.

- 30 En ciertos casos, la presente invención también se puede realizar con compuestos farmacéuticamente activos solubles en agua, encerrando estos compuestos en una fase sólida dispersa hidrófoba (por ejemplo en un copolímero de poliacetato-poliglicolato o como nanopartículas lipídicas sólidas) o encapsulando estos compuestos en un conjunto de agentes tensioactivos que los rodean, conjunto que es impermeable al agente farmacéutico.
- 35 Ejemplos de conjuntos de agentes tensioactivos incluyen, sin limitación, vesículas y micelas. Ejemplos de agentes farmacéuticos solubles en agua incluyen, sin limitación, compuestos orgánicos simples, proteínas, péptidos, nucleótidos, oligonucleótidos y carbohidratos.

II. Tamaño de partícula en la dispersión y vías de administración

- 40 Cuando los agentes farmacéuticos de la presente invención se encuentran en forma de partículas (es decir no disueltos en el disolvente), normalmente estas partículas tendrán un tamaño de partícula efectivo medio inferior a 100 μm , medido por métodos de dispersión de luz dinámica, por ejemplo por espectroscopía de fotocorrelación, difracción láser, dispersión de luz láser de bajo ángulo (LALLS), dispersión de luz láser de ángulo medio (MALLS), métodos de oscurecimiento de luz (Coulter method, por ejemplo), reología o microscopía (luz o electrón). Sin embargo, las partículas pueden prepararse en un amplio rango de tamaños, por ejemplo desde aproximadamente 100 μm a aproximadamente 10 nm, desde aproximadamente 10 μm hasta aproximadamente 10 nm, desde aproximadamente 2 μm hasta aproximadamente 10 nm, desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 10 nm, desde aproximadamente 400 nm hasta aproximadamente 50 nm, desde aproximadamente 200 nm hasta aproximadamente 50 nm o cualquier rango o combinación de rangos dentro de los anteriores. El tamaño de partícula efectivo medio preferente depende de factores como son la vía prevista de administración, la formulación, la solubilidad, la toxicidad y la disponibilidad biológica del compuesto.

- 50 Para que las partículas sean adecuadas para administración parenteral, éstas tienen un tamaño de partícula efectivo medio inferior a aproximadamente 7 μm y de mayor preferencia inferior a aproximadamente 2 μm o cualquier rango o combinación de rangos dentro de los anteriores. La administración parenteral incluye la inyección intravenosa, intra-arterial, intratecal, intraperitoneal, intraocular, intra-articular, intradural, intraventricular, intrapericardial, intramuscular, intradérmica o subcutánea.

Los tamaños de partícula para tipos de dosificación oral pueden ser superiores a 2 μm . Las partículas pueden tener un rango de tamaño de alrededor de 100 μm con la condición de que las partículas tengan la suficiente disponibilidad biológica y otras características de los tipos de dosificación orales. Los tipos de administración oral

incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos, cápsulas de gel blandas y duras u otro vehículo para suministrar medicamentos vía oral.

Además, la presente invención es adecuada para proporcionar partículas del compuesto farmacéuticamente activo en una forma apropiada para la administración pulmonar. Los tamaños de partícula para la administración pulmonar pueden ser superiores a 500 nm y, típicamente, inferiores a aproximadamente 10 µm. Las partículas en suspensión pueden nebulizarse y administrarse con un aerosol para la administración pulmonar. Alternativamente, las partículas pueden administrarse en forma de polvo seco con un inhalador de polvo seco después de eliminar la fase líquida de la suspensión, o el polvo seco puede resuspenderse en un propelente no acuoso para su administración con un inhalador de dosificación medida. Un ejemplo de propelente adecuado es un hidrofluorcarbono (HFC), por ejemplo HFC-134a (1,1,1,2-tetrafluoreetano) y HFC-227ea (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano). A diferencia de los clorofluorcarbonos (CFCs), los HFC's tienen escaso o ningún potencial contra la capa de ozono.

A continuación nos referimos en conjunto a las partículas y gotitas de los compuestos orgánicos en cuanto a los rangos de tamaño arriba indicados como a partículas finas.

Las formas de dosificación para otras vías de administración, como puede ser nasal, tópica, oftálmica, bucal, rectal, vaginal, transdérmica y similares, también se pueden formular con las partículas realizadas según la presente invención.

Según la presente invención se pueden esterilizar otras formas de soluciones. Ejemplos de estas soluciones incluyen preparados farmacéuticos para la administración parenteral y soluciones para la diálisis renal, como soluciones para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

III. Preparación de dispersiones de partículas finas

Existen múltiples técnicas para elaborar preparaciones farmacéuticas de partículas finas de compuestos farmacéuticamente activos. Las técnicas de esterilización tratadas más adelante son adecuadas para esterilizar tales preparaciones farmacéuticas. A continuación se describen brevemente ejemplos representativos, pero no exhaustivos, de las metodologías para proporcionar partículas finas de compuestos farmacéuticamente activos.

A. Técnicas de Aporte de Energía para Formar Dispersiones de Partículas Finas

En general, el método para preparar dispersiones de partículas finas utilizando técnicas de aporte de energía incluye el paso de añadir el compuesto activo, al que nos referimos algunas veces como medicamento, en forma de una masa, a un vehículo adecuado, como agua o una solución acuosa que contiene uno o más de los agentes tensioactivos indicados más adelante, u otro líquido donde el compuesto farmacéutico no es soluble de modo apreciable, para formar una pre-suspensión. A la pre-suspensión se aporta energía para formar una dispersión de partículas. La energía se aplica mediante molienda mecánica, trituración con perlas, trituración con bolas, trituración de martillo, trituración por molino de chorro o molienda en húmedo. Estas técnicas se describen en la patente US N° 5.145.684.

Las técnicas de aporte energético también incluyen someter la pre-suspensión a condiciones de alta cizalladura, incluyendo cizallamiento o fuerzas de impacto, utilizando un microfluidificador. La presente invención contempla, además, el aporte energético a la pre-suspensión utilizando un homogeneizador de pistón de separación o un homogeneizador de contracorriente tales como los descritos en la patente US N° 5.091.188. Los homogeneizadores de pistón de separación adecuados pueden obtenerse comercialmente bajo el nombre EMULSIFLEX, de Avestin, y como las células de presión francesas vendidas por Spectronic Instruments. Los microfluidificadores adecuados pueden obtenerse de Microfluidics Corp.

El paso de aportar energía también puede realizarse mediante técnicas de sonicación. El paso de sonicación puede realizarse con cualquier equipo de sonicación adecuado, por ejemplo el modelo Branson S-450A o Cole-Parmer 500/750 Watt. Estos equipos son bien conocidos en la industria. El equipo de sonicación tiene típicamente un dispositivo acústico o sonda de sonicación que se inserta en la pre-suspensión con el fin de emitir energía sónica dentro de la misma. El equipo de sonicación es una forma preferente de la invención, funciona con una frecuencia de aproximadamente 1 kHz a aproximadamente 90 kHz, en especial de aproximadamente 20 kHz a aproximadamente 40 kHz o cualquier rango o combinación de rangos dentro de los anteriores. Los tamaños de sonda pueden variar y preferentemente se encuentran en tamaños distintos como de 1,3 cm (1/2 pulgada) ó 0,8 cm (1/4 pulgada) o similar.

Independientemente de las técnicas de aporte energético utilizadas, la dispersión de partículas finas debe cumplir con niveles garantizados de esterilidad adecuados antes de su uso. La esterilización puede realizarse por las técnicas de esterilización a alta presión descritas más adelante.

B. Métodos de Precipitación para la Preparación de Dispersiones de Partículas de Tamaño submicrónico

Las dispersiones de partículas finas también pueden prepararse mediante técnicas de precipitación bien conocidas. A continuación se describen técnicas de precipitación para producir dispersiones sólidas submicrónicas.

Métodos de microprecipitación

Un ejemplo de método de microprecipitación es el descrito en la patente US N° 5.780.062. La patente '062 se refiere a un proceso de precipitación de un compuesto orgánico que incluye: (i) disolver el compuesto orgánico en un primer disolvente miscible en agua; (ii) preparar una solución de polímero y un anfífilo en un segundo disolvente acuoso y para el que dicho segundo disolvente el compuesto orgánico es sustancialmente insoluble, con lo que se forma un complejo polímero/anfífilo; y (iii) mezclar las soluciones de los pasos (i) y (ii) para provocar la precipitación de un agregado del compuesto orgánico y el complejo polímero/anfífilo.

Otro ejemplo de proceso de precipitación adecuado es el descrito en las US 7.037.528, US 6.607.784, US 6.869.617 y US 6.884.436. Los procesos citados incluyen los pasos de (1) disolver un compuesto orgánico en un primer disolvente orgánico miscible en agua para obtener una primera solución; (2) mezclar la primera solución con un segundo disolvente o agua para precipitar el compuesto orgánico, obteniéndose una pre-suspensión; y (3) aportar energía a la pre-suspensión en forma de mezclado de alto cizallamiento o con calor para proporcionar una dispersión de partículas finas. Se puede añadir al primer disolvente orgánico o la segunda solución acuosa uno o más de los modificadores superficiales opcionales indicados más abajo.

Métodos de Precipitación de Emulsiones

Una técnica de precipitación de emulsiones adecuada es la descrita en la US 2005/0037083. Ésta incluye los pasos de: (1) proporcionar un sistema multifásico con una fase orgánica y una fase acuosa, donde la fase orgánica contiene el compuesto farmacéuticamente activo; y (2) la sonicación del sistema para evaporar parte de la fase orgánica con el fin de provocar la precipitación del compuesto en la fase acuosa, formando una dispersión de partículas finas. El paso de proporcionar un sistema multifásico incluye los pasos de: (1) mezclar un disolvente inmiscible en agua con el compuesto farmacéuticamente activo para definir una solución orgánica; (2) preparar una solución acuosa con uno o más componentes tensioactivos, y (3) mezclar la solución orgánica con la solución acuosa para formar el sistema multifásico. El paso de mezclado de la fase orgánica y la fase acuosa puede incluir el uso de un homogeneizador de pistón de separación, molinos coloidales, un equipo de agitación a gran velocidad, un equipo de extrusión, agitación manual o un equipo de agitación manual, microfluidificadores u otros equipos o técnicas que proporcionen condiciones de alta cizalladura. La emulsión cruda tendrá gotitas de aceite en el agua con un tamaño aproximado inferior a 1 µm de diámetro. La emulsión cruda se somete a sonicación para definir una emulsión más fina y, eventualmente, para obtener una dispersión de partículas finas.

Otro enfoque para preparar una dispersión de partículas finas es el descrito en la US 6.835.396. El proceso incluye los pasos de (1) preparar una dispersión cruda de un sistema multifásico con una fase orgánica y una fase acuosa, conteniendo la fase orgánica un compuesto activo; (2) aportar energía a la dispersión cruda para formar una dispersión fina; (3) congelar la dispersión fina; y (4) liofilizar la dispersión fina para obtener partículas finas del compuesto farmacéutico. Las partículas finas pueden esterilizarse mediante las técnicas indicadas más adelante o pueden reconstituirse en un medio acuoso y esterilizarse.

El paso de obtener un sistema multifásico incluye los pasos de: (1) mezclar un disolvente inmiscible en agua con el compuesto farmacéuticamente activo para definir una solución orgánica; (2) preparar una solución acuosa con uno o más componentes tensioactivos; y (3) mezclar la solución orgánica con las soluciones acuosas para formar el sistema multifásico. El paso de mezclado de la fase orgánica y la fase acuosa incluye el uso de homogeneizadores de pistón de separación, molinos coloidales, equipo de agitación de gran velocidad, equipo de extrusión, equipo para la agitación mecánica o manual, microfluidificadores y otros equipos o técnicas para obtener condiciones de alta cizalladura.

Precipitación Disolvente-antidisolvente

Las dispersiones de partículas finas también se pueden preparar mediante técnicas de precipitación de disolvente-antidisolvente descritas en las patentes US N° 5.118.528 y 5.100.591. El proceso incluye los pasos de: (1) preparar una fase líquida de una sustancia activa biológicamente en un disolvente o una mezcla de disolventes a la que se pueden añadir uno o más agentes tensioactivos; (2) preparar una segunda fase líquida de un no-disolvente o una mezcla de no-disolventes, siendo el no-disolvente miscible con el disolvente o la mezcla de disolventes para la sustancia; (3) mezclar las soluciones (1) y (2) agitando; y (4) eliminar los disolventes no deseados para producir una dispersión de partículas finas.

Precipitación por inversión de fases

Las dispersiones de partículas finas pueden obtenerse utilizando la precipitación de inversión de fases según se describe en las patentes US N° 6.235.224, 6.143.211 y solicitud de patente US N° 2001/0042932. Se utiliza el término inversión de fases para describir el fenómeno físico por el cual un polímero disuelto en un sistema disolvente de fase continua se invierte en una red sólida macromolecular donde el polímero es la fase continua. Uno de los métodos para inducir la inversión de fases es mediante adición de un no-disolvente a la fase continua. Se produce una transición en el polímero de una fase simple a una mezcla inestable de dos fases: fracciones ricas en polímeros y fracciones pobres en polímeros. Las gotitas micelares del no-disolvente en la fase rica en polímeros sirven como emplazamientos de nucleación y quedan recubiertas de polímero. La patente '224 describe que la inversión de fases

de las soluciones de polímero pueden llevar, bajo determinadas condiciones, a la formación espontánea de micropartículas discretas, incluyendo nanopartículas. La patente '224 describe la disolución o dispersión de un polímero en un disolvente. También se disuelve o dispersa en el disolvente un agente farmacéutico. El polímero, el agente y el disolvente juntos forman una mezcla que tiene una fase continua donde el disolvente es la fase continua. La mezcla se introduce a continuación en al menos un exceso de 10 veces el no-disolvente miscible, para producir la formación espontánea de las micropartículas microencapsuladas del agente, con un tamaño de partícula medio entre 10 nm y 10 µm. El tamaño de partícula depende de la proporción en volumen disolvente:no-disolvente, de la concentración de polímero, de la viscosidad de la solución polímero-disolvente, del peso molecular del polímero y de las características del conjunto disolvente –no-disolvente.

10 Precipitación por cambio del pH

Las dispersiones de partículas finas pueden obtenerse mediante técnicas de precipitación por cambio de pH. Estas técnicas incluyen, típicamente, un paso de disolver un medicamento en una solución a un pH al que el medicamento es soluble, seguida del paso de cambiar el pH hasta un punto en el cual el medicamento ya no es soluble. El pH puede ser ácido o alcalino, dependiendo del compuesto farmacéutico en particular. Después se neutraliza la solución para formar una dispersión de partículas finas. En la patente US Nº 5.665.331 se describe un proceso apropiado de precipitación por cambio de pH. El proceso incluye el paso disolver el agente farmacéutico, junto con un modificador de crecimiento de cristales (CGM), en una solución alcalina y neutralizando después la solución con un ácido en presencia de un agente o agentes tensioactivo(s) adecuado(s) de modificación superficial, para obtener una dispersión de partículas finas del agente farmacéutico. El paso de precipitación puede ser seguido por los pasos de diafiltración y purificación de la dispersión, así como el ajuste de la concentración de la dispersión al nivel deseado.

En las patentes US Nº 5.716.642, 5.662.883, 5.560.932 y 4.608.278 se indican otros ejemplos de métodos de precipitación por cambio del pH.

Método de precipitación por infusión

En las patentes US Nº 4.997.454 y 4.826.689 se describen técnicas adecuadas de precipitación por infusión para formar dispersiones de partículas finas. En primer lugar se disuelve un compuesto sólido en un disolvente orgánico apropiado para obtener una mezcla disolvente. A continuación se infunde el no-disolvente miscible de precipitación con el disolvente inorgánico dentro de la mezcla disolvente a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 100°C y con una velocidad de infusión de aproximadamente 0,01 ml por minuto a aproximadamente 100 ml por minuto, por volumen de 50 ml, para producir una suspensión de partículas sólidas precipitadas no agregadas del compuesto con un diámetro medio esencialmente uniforme e inferior a 10 µm. Se prefiere la agitación (por ejemplo agitación mecánica) de la solución con la que se realiza la infusión con el no-disolvente de precipitación. El no-disolvente puede contener un agente tensioactivo para estabilizar las partículas, evitando su agregación. A continuación se separan las partículas del disolvente. Los parámetros de temperatura, proporción no-disolvente y disolvente, velocidad de infusión, velocidad de agitación y volumen pueden variar en función del compuesto sólido y del tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula es proporcional a la proporción de los volúmenes de no-disolvente:disolvente y la temperatura de infusión y es inversamente proporcional a la velocidad de infusión y de agitación. El no-disolvente de precipitación puede ser acuoso o no acuoso, dependiendo de la solubilidad relativa del compuesto y del vehículo de suspensión deseado.

40 Precipitación por cambio de temperatura

También se pueden utilizar técnicas de precipitación por cambio de temperatura para formar dispersiones de partículas finas. Estas técnicas se encuentran descritas en la patente US Nº 5.188.837.

En una realización de esta técnica se preparan liposferas en los pasos siguientes: (1) Licuación o disolución de una sustancia, como puede ser un medicamento a suministrar, en un vehículo fundido para formar un líquido de la sustancia a suministrar; (2) adición de un fosfolípido junto con un medio acuoso a la sustancia fundida o vehículo a una temperatura superior a su temperatura de fusión; (3) mezcla de la suspensión a una temperatura superior a la temperatura de fusión del vehículo hasta obtener un preparado fino homogéneo; y, después, (4) enfriamiento rápido del preparado a temperatura ambiente o inferior.

Precipitación por evaporación del disolvente

Las técnicas de precipitación por evaporación del disolvente se describen en la patente US Nº 4.973.465. La patente '465 revela métodos para preparar microcristales incluyendo los pasos de: (1) preparar una solución de un compuesto farmacéutico y un fosfolípido disuelto en un disolvente orgánico común o una combinación de tales disolventes, (2) evaporar el o los disolventes y (3) suspender la película obtenida por evaporación del o de los disolventes en una solución acuosa con agitación vigorosa, para formar una dispersión de partículas finas. El disolvente puede separarse mediante el aporte energético a la solución para evaporar la cantidad suficiente de disolvente como para provocar la precipitación del compuesto. El disolvente también se puede eliminar por otras técnicas bien conocidas, como aplicación de vacío a la solución o hacer pasar una corriente de nitrógeno por la solución.

Precipitación por reacción

La precipitación por reacción incluye los pasos de disolver el compuesto farmacéutico en un disolvente adecuado para obtener una solución. El compuesto debe añadirse en una cantidad hasta alcanzar o quedar por debajo del punto de saturación del compuesto en el disolvente. El compuesto se modifica por la reacción con un agente químico o modificador en respuesta a un aporte energético, como es calor o luz UV o similar, de manera que el compuesto modificado tiene una solubilidad inferior en el disolvente y precipita desde la solución para formar partículas finas.

Precipitación por fluido comprimido

Una técnica adecuada para la precipitación por fluido comprimido es la descrita en la WO 97/14407. El método incluye los pasos de disolver en un disolvente un medicamento no soluble en agua para obtener una solución. La solución se pulveriza entonces dentro de un fluido comprimido, que puede ser un gas, un líquido o un fluido supercrítico. La adición del fluido comprimido a una solución o un soluto en un disolvente provoca que el soluto alcance o se acerque al estado de supersaturación y precipite en forma de partículas finas. El fluido comprimido actúa en este caso como anti-disolvente reduciendo la densidad energética cohesiva del disolvente en el que se encuentra disuelto el medicamento.

Alternativamente, el medicamento puede disolverse en el fluido comprimido, que se pulveriza después en fase acuosa. La expansión rápida del fluido comprimido reduce el poder disolvente del fluido, lo que a su vez provoca que los solutos precipiten en forma de partículas finas en la fase acuosa. El fluido comprimido actúa en este caso como disolvente.

En esta técnica se incluye un modificador superficial, como un agente tensioactivo, con el fin de estabilizar las partículas frente a la agregación.

Existen múltiples otras metodologías para preparar dispersiones de partículas finas. La presente invención proporciona un método para esterilizar definitivamente tales dispersiones sin que quede afectada de modo significativo la eficacia de la preparación.

IV. Tipos de dispersiones de partículas finas

Se puede crear una dispersión de partículas finas a partir de una región hidrófoba del sistema acuoso (por ejemplo un conjunto de agentes tensioactivos, cavidad de ciclodextrina, gotitas de aceite) y el compuesto farmacéuticamente activo, o a partir de la región hidrófoba en sí misma si es farmacéuticamente activa. La región hidrófoba puede asociarse al compuesto farmacéuticamente activo mediante diferentes mecanismos en la dispersión de partículas finas. Por ejemplo, la región hidrófoba puede asociarse al compuesto farmacéuticamente activo mediante un enlace covalente, un enlace iónico, interacciones dipolo-dipolo, interacciones dipolo inducido-dipolo inducido o por fuerzas de Van Der Waals. El compuesto farmacéuticamente activo puede, además, estar encapsulado en la región hidrófoba.

A. Regiones hidrófobasConjuntos de agentes tensioactivos

De las regiones hidrófobas se sabe que se forman en soluciones acuosas de agentes tensioactivos simples o en combinaciones de agentes tensioactivos de tipo anfifílico en solución acuosa (por ejemplo fosfolípidos). Los conjuntos de agentes tensioactivos incluyen micelas (fig. 1), micelas inversas (fig. 2), micelas mixtas, micelas mixtas inversas, formas lamelares (fig. 3), formas lamelares inversas, fases hexagonales (fig. 4), fases hexagonales inversas, fases cúbicas (fig. 5), fases cúbicas inversas, fases de material esponjoso L3, fases de material esponjoso L3 inversas y fases intermedias. La formación de fases normales o inversas depende del tipo de agente tensioactivo, de su concentración, de la presión y de la temperatura. A esta clase también pertenecen los coquelatos.

La figura 1 muestra una micela 10 con múltiples moléculas anfifílicas 12 distanciadas entre sí sobre una circunferencia donde las colas hidrófilas no-polares 14 de las moléculas anfifílicas se extienden axialmente hacia el interior, definiendo un núcleo 16 y grupos principales 18 que se extienden radialmente alejándose del núcleo para definir una superficie 19.

La figura 2 muestra una micela inversa 20 que es igual en todos los sentidos a la micela de la figura 1, excepto que los grupos principales polares 18 se extienden hacia el interior hacia el núcleo y las colas no-polares se extienden hacia el exterior alejándose del núcleo. Esto es aplicable para las fases en general y sus contrapartidas inversas. Por tanto se han omitido las figuras para cada forma inversa.

La figura 3 muestra una fase lamelar 30. La fase lamelar 30 tiene moléculas anfifílicas 12 espaciadas formando estructuras de dos capas apiladas 32. La zona entre las estructuras bi-capa 32 y la zona entre las colas hidrófobas se denomina capa empalizada 34 y 36. La capa empalizada 34 es hidrófoba y la capa empalizada 36 es hidrófila.

La figura 4 muestra la fase hexagonal 40. La fase hexagonal puede considerarse como una serie de micelas normales (fig. 1) apiladas una sobre otra para formar estructuras de tipo tubular 42.

La figura 5 muestra un ejemplo de una fase cúbica 50. Se han identificado hasta la fecha siete fases cúbicas y la estructura descrita tentativamente. La fase cúbica bicontinua 50 tiene una serie de estructuras de dos capas 32 que definen una red interconectada de tubos de intersección que proporcionan poros acuosos 52.

La fase L3 se describe en la patente US N° 5.531.925. La fase L3 es muy similar a las fases cúbicas, pero carece del orden de filas largas de la fase cúbica.

Agentes de complejación

Las regiones hidrófobas también se pueden formar en solución acuosa mediante la adición de agentes complejantes, tales como ciclodextrina. Las ciclodextrinas se utilizan también normalmente para la interacción con un compuesto médico insoluble en solución acuosa, según se describe en la patente US N° 4.764.604.

Dispersión de dos fases

Las regiones hidrófobas en un sistema acuoso también se pueden formar con diversos sistemas heterogéneos de dos fases, incluyendo emulsiones, microemulsiones, suspensiones y otros.

Según se ha mencionado más arriba, la presente invención puede realizarse con cualquiera de estas formulaciones donde el compuesto farmacéuticamente activo se asocia a la región hidrófoba para formar una dispersión de partículas finas o a la región hidrófoba en sí misma si ésta es farmacéuticamente activa. El compuesto farmacéuticamente activo puede incorporarse en la región hidrófoba de cualquiera de estos tipos de formulaciones mediante los múltiples mecanismos arriba mencionados. Muchos de estos sistemas se describen en detalle en "Surfactants and Polymers in Aqueous Solution", 2003, John Wiley and Sons.

V. Agentes tensioactivos

Las clases de agentes anfífilos particularmente importantes y seguras incluyen fosfolípidos. Los fosfolípidos son típicamente derivados de triglicérol con dos grupos hidroxilo del glicérol éster acoplados a un ácido graso (definiendo una cola polar) y un grupo hidroxilo terminal acoplado al ácido fosfórico. El ácido fosfórico a su vez está unido a otro compuesto (por ejemplo colina, etanolamina, etilamina, glicérol o L-serina) para definir un grupo principal polar. Los fosfolípidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicérol, ácido fosfatídico, lisofosfolípidos, fosfolípidos de huevo o de semilla de soja o combinaciones de los mismos. El fosfolípido puede estar salificado o no, hidrogenado o parcialmente hidrogenado o ser natural, semisintético o sintético.

Los agentes tensioactivos apropiados de la presente invención incluyen agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, agentes tensioactivos iónicos bipolares o moléculas tensioactivas biológicas. Los agentes tensioactivos aniónicos y iónicos bipolares incluyen, sin quedar limitados a ello, laurato de potasio, laurilsulfato sódico, dodecilsulfato sódico, sulfatos de alquilpolioxietileno, alginato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico, gliceril ésteres, carboximetilcelulosa sódica, ácido cólico y otros ácidos biliares (por ejemplo ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido taurocólico, ácido glicodesoxicólico) y sus sales (por ejemplo desoxicolato sódico, etc.). Los agentes tensioactivos catiónicos apropiados incluyen, sin quedar limitados a ello, compuestos de amonio cuaternarios tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de laurildimetilbencilamonio, clorhidratos de acilcarnitina o haluros de alquilpiridinio.

Los agentes tensioactivos no iónicos apropiados incluyen: polioxietilén éteres de alcoholes grasos (Macrogol y Brij), polioxietilén sorbinato ésteres de ácidos grasos (polisorbatos), polioxietilén ésteres de ácidos grasos (Myrj), ésteres de sorbitano (Span), monoestearatos de glicérol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol de cetosteárido, estearil alcohol, alcoholes de alquilaril poliéter, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (poloxamer), polaxaminas, metilcelulosa, hidroxixelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, polisacáridos, incluyendo almidón y sus derivados como hidroxietilalmidón (HES), alcohol de polivinilo y polivinilpirrolidona. En una forma preferente de la invención, el agente tensioactivo no iónico es un copolímero de polioxietileno y polioxipropileno, en especial un copolímero en bloque propilenglico y etilenglicol. Tales polímeros se venden bajo el nombre comercial POLOXAMER, algunas veces también llamados PLURONIC®, y existen varios suministradores, incluyendo BASF, Spectrum Chemical y Ruger. Entre los polioxietilén ésteres de ácidos grasos se incluyen aquellos con cadenas alquilo cortas. Un ejemplo de tal agente tensioactivo es SOLUTOL®HS 15, hidroxiestearato de polietileno 660, de BASF Aktiengesellschaft.

Las moléculas biológicas tensioactivas incluyen moléculas como albúmina, caseína, heparina, hirudina u otras proteínas apropiadas.

Para las formas de dosificación oral se pueden utilizar uno o más de los siguientes excipientes: gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, monoestearato de glicérol, cetosteárido alcohol, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, ésteres de

polioxi-etilenoalquilo, por ejemplo éteres de macrogol como son cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino de polioxi-etileno, ésteres de ácido graso de polioxi-etileno-sorbitano, por ejemplo Tweens™ comercial, polietilenglicoles, esteraratos de polioxi-etileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio-aluminio, trietanolamina, alcohol de polivinilo (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP). La mayoría de estos excipientes se describen en detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain, Prensa Farmacéutica 1986. Los modificadores superficiales pueden obtenerse comercialmente o prepararse mediante técnicas conocidas en el sector. Se puede utilizar una combinación de dos o más modificadores superficiales.

VI. Efectos de Estabilización a la Alta Presión sobre las Dispersiones de Partículas finas

Mediante alta presión se pueden estabilizar sistemas de partículas finas con ayuda de diferentes mecanismos, que pueden ser bien termodinámicos (volumen de reacción) o cinéticos (volumen de activación) en origen. Además, la alta presión puede estabilizar químicamente y/o físicamente el ingrediente farmacéuticamente activo, los agentes tensioactivos y/o la asociación medicamento/región hidrófoba durante todo el ciclo de esterilización. Un ejemplo de estabilización termodinámica es el efecto de la alta presión sobre el punto de enturbiamiento de los agentes tensioactivos de polioxi-etileno. Se sabe que los puntos de enturbiamiento para estos sistemas se incrementan en caso de compresión debido a la unión más fuerte del hidrógeno y a la separación del enlace hidrófobo. Las dispersiones de partículas finas inestables durante el tratamiento en autoclave debido a la precipitación por el punto de enturbiamiento pueden estabilizarse, consecuentemente, mediante la esterilización a presiones superiores, de modo que el punto de enturbiamiento del sistema de agentes tensioactivos sea superior a 121°C.

Ejemplo 1: Esterilización a alta presión de una nanosuspensión de itraconazol

Se preparó una nanosuspensión de itraconazol al 1% conteniendo un 0,1% de poloxamer 188, un 0,1% de desoxicolato y 2,2% de glicerina utilizando una combinación del procedimiento de microprecipitación-homogeneización (Solicitud de patente US 2002/0127278 A1). En la figura 7 se representa la distribución inicial de tamaño de partícula medida por dispersión de luz estática (Horiba LA-920).

Como control positivo se esterilizó en primer lugar una muestra de 5 ml de la nanosuspensión utilizando un ciclo normal en autoclave a 121°C durante 15 minutos. El resultado era una acumulación significativa de las partículas, como demuestran los datos de dispersión de luz de la figura 8. Acumulaciones de este tipo son típicas para las nanosuspensiones estabilizadas con agentes tensioactivos cuyo punto de enturbiamiento es inferior a 121°C (Punto de enturbiamiento del Poloxamer 188 = 110°C).

Por el contrario, cuando la misma nanosuspensión se esterilizó utilizando el ciclo de esterilización a alta presión representado en la figura 9, la distribución del tamaño de partícula resultante de la nanosuspensión de itraconazol al 1% siguió igual sin cambio alguno como se puede ver en la figura 10.

VII. Equipo y Metodología de Esterilización a Alta Presión

Los instrumentos de esterilización a alta presión tienen típicamente una cámara de esterilización con control de temperatura y presión. La cámara tiene una tapa que se cierra herméticamente durante la utilización. El dispositivo puede alcanzar presiones de hasta 1.000 Mpa. El dispositivo tiene también una fuente de calor que puede calentar la cámara de esterilización hasta 120°C y temperaturas superiores.

El método para el uso del dispositivo incluye los pasos de proporcionar un sistema en la forma deseada. En el caso de las preparaciones farmacéuticas, éstas serán en forma de polvo, solución o en forma dispersión acuosa de partículas. Preferentemente, la preparación farmacéutica se encuentra dentro de un recipiente que cambia de volumen o perfil en respuesta a la presión aplicada al recipiente. Tales recipientes pueden ser recipientes poliméricos flexibles u otros recipientes flexibles, por ejemplo un cilindro de jeringa, un cartucho para un inyector de chorro o un inhalador de dosificación medida. Estos recipientes se explicarán más en detalle más adelante. También se contempla en la presente la preparación farmacéutica directamente con relación a la cámara de esterilización.

La preparación farmacéutica se introduce en la cámara de esterilización, donde se somete a un cambio de presión, un cambio de temperatura o a ambos simultáneamente. A diferencia de los autoclaves para la esterilización de recipientes 1.V. y similares, que alcanzan presiones de sólo 0,25 MPa, el presente método somete a la preparación a presiones superiores a 0,25 MPa. En una realización preferente de la invención, la preparación se somete a presiones desde 0,25 MPa a aproximadamente 1.500 MPa, es especial desde 0,25 MPa hasta aproximadamente 700 MPa y cualquier combinación dentro del rango indicado.

La presente invención incluye, además, aplicar una temperatura y presión con el fin de minimizar el tiempo durante el cual la preparación se encuentra expuesta a temperaturas superiores a 25°C. Preferentemente la temperatura del sistema será superior a 100°C, en especial 120°C y superior. Se pueden utilizar diferentes perfiles de temperatura-tiempo-presión según se puede ver en la figura 6 para esterilizar la preparación sin provocar un cambio del estado estable al estado inestable de la misma.

La figura 6 muestra, en particular, un perfil de temperatura-tiempo-presión según el cual la preparación farmacéutica se expone a presiones de aproximadamente 700 MPa y se aporta energía para aumentar la temperatura hasta aproximadamente 121°C durante un tiempo en un primer ciclo, seguido de un segundo ciclo durante un período en el cual se baja la presión hasta la presión atmosférica y la temperatura hasta temperatura ambiente. La figura 6 muestra que la preparación experimenta rápidos cambios de temperatura durante cada pulso de presión. Estos cambios de temperatura son provocados por calentamiento diabático instantáneo y enfriamiento del producto por la compresión y descompresión respectivamente. Los tiempos típicos para alcanzar la esterilidad oscilan en el orden de minutos utilizando 2 o más ciclos.

Se considera que la preparación farmacéutica está esterilizada cuando la probabilidad de unidades no estériles es igual a o menor de uno en un millón, cumpliendo así con los requisitos de la farmacopea de Estados Unidos, Europa y Japón.

VII. Estabilidad del Proceso de Esterilización

La nanosuspensión de itraconazol al 1% arriba procesada mediante la utilización de un ciclo de esterilización a alta presión se ensaya ahora en cuanto a la esterilidad. Ya se ha demostrado con una solución salina el efecto de la esterilización a alta presión en cuanto a la letalidad del *Bacillus stearothermophilus* (utilizando la más termorresistente de las cepas mencionadas que han demostrado tener una alta resistencia térmica a la humedad con relación al bioburden – véase la referencia ANSI/AAMI/ISO 11134-1993, Esterilización de productos sanitarios – Requisitos de validación y controles de rutina – Esterilización industrial de calor húmedo, Estándar Nacional Americano desarrollado por la Asociación para el avance de instrumentación médica y aprobado por el Instituto Nacional de Normas Americanas, página 12, apartado A.6.6). Se someten unidades de ensayo y control inoculadas con al menos un millón de esporas de *Bacillus stearothermophilus* a dos procesos diferentes – el primero utiliza una presión de aproximadamente 600 MPa durante 1 minuto y el segundo una presión de aproximadamente 600 MPa durante seis ciclos de 10 segundos. Las temperaturas iniciales y más altas de ambos procesos eran de 90°C y 121°C, respectivamente. No se encontraron supervivientes en las soluciones salinas para ambos procesos (véase la Tabla 1). Se anticipa que los resultados serán similares cuando se inocula y esteriliza la nanosuspensión de itraconazol al 1%.

Tabla 1 Letalidad de *Bacillus stearothermophilus* en dos Procesos de Esterilización a Alta Presión

Solución	Condiciones de esterilización	CFU/ml
Sol. salina 1-Control	Ninguna	1,9·10 ⁶
Sol. salina 1-estéril	600 MPa, un ciclo de 1 min, T inicial = 90°C, Alta presión Temperatura = 121°C	0
Sol. salina 2-control	Ninguna	3,7·10 ⁶
Sol. salina 2-estéril	600 MPa, seis ciclos de 10 s., T inicial = 90°C, Alta presión Temperatura = 121°C	0

IX. Recipientes

Se pueden esterilizar diferentes recipientes, de preferencia aquellos utilizados como dispositivos médicos (por ejemplo para la administración farmacéutica, diálisis renal y procesos de recogida de sangre) mediante los métodos de la presente invención. Ejemplos de tales recipientes incluyen, sin limitación, sets para la administración de fluidos (incluyendo aquellos que contienen jeringas), para la extracción de sangre (por ejemplo unidades para sangre), sets desechables para el procesamiento automático de sangre, dializadores y bolsas de diálisis peritoneal, catéteres y demás. Estos sistemas contienen típicamente un elemento de transmisión del fluido (por ejemplo un tubo).

La figura 11 muestra un recipiente 150 para materiales fluidos con dos paredes laterales 152 que definen una cámara 154 entre sí. Un elemento de acceso 155 proporciona un acceso estéril al contenido del recipiente. La figura 12 muestra un recipiente 160 multi-cámara con una primera y una segunda cámara 162, 164 conectadas por un cierre despegable 166. Estos recipientes multi-cámara son particularmente adecuados para almacenar un líquido en una de las cámaras y un polvo en la segunda cámara o líquido en ambas cámaras. El cierre despegable permite mezclar los componentes justo antes del uso. Los recipientes multi-cámara adecuados incluyen, sin limitarse a, aquellos descritos en las patentes US N° 5.577.369, 6.017.598. El método de la reivindicación según el cual el recipiente se elige del grupo compuesto por un recipiente de fluido sellado, una jeringa y un tubo sellado.

Preferentemente, las paredes laterales están hechas de un polímero libre de PVC. Las paredes laterales pueden formarse a partir de una estructura mono-capa 170 (fig. 13) o multi-capa 171, con una primera y una segunda capa 174, 176 según muestra la figura 14. Se contempla la utilización de más de 2 capas en la película. Alternativamente, las paredes laterales no están orientadas y no se consideran películas termosellables.

Los polímeros libre de PVC adecuados para la formación de las paredes laterales incluyen poliolefinas, etileno y copolímeros de acrilato de alquilo inferior, etileno y copolímeros de acrilato de alquilo inferior sustituidos con alquilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, polibutadienos, poliésteres, poliamidas y estireno y copolímeros de hidrocarburos.

- 5 Las poliolefinas incluyen homopolímeros y copolímeros obtenidos por polimerización de alfa-olefinas de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono. Poliolefinas adecuadas incluyen, por tanto, polímeros y copolímeros de propileno, etileno, 1-buteno, 1-penteno, 4-metil-1-penteno, 1-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno, 1-noneno y 1-deceno. La poliolefina es, de mayor preferencia, un homopolímero o copolímero de propileno o un homopolímero o copolímero de polietileno.

- 10 Los homopolímeros de polipropileno adecuados pueden tener una estereoquímica de amorfo, isotáctico, sindiotáctico, atáctico, hemisotáctico o estereobloque. Preferentemente, el homopolímero de polipropileno se obtiene utilizando un catalizador de un solo sitio.

- Los copolímeros de propileno adecuados se obtienen por polimerización de un monómero de propileno con una olefina de 2 a 20 átomos de carbono. El propileno se copolimeriza, de preferencia, con etileno en una cantidad en peso de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, preferentemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% y con mayor preferencia de un 2% a aproximadamente un 5% en peso del copolímero. Los copolímeros de propileno y etileno pueden ser copolímeros aleatorios o en bloque. El copolímero de propileno se obtiene, de preferencia, utilizando un catalizador de un solo sitio.
- 15

- También es posible utilizar una mezcla de copolímeros de polipropileno y α -olefinas donde los copolímeros de propileno pueden variar en cuanto al número de átomos de carbono en la α -olefina. La presente invención contempla, por ejemplo, mezclas de copolímeros propileno y α -olefinas en las que un copolímero tiene una α -olefina de 2 átomos de carbono y otro copolímero tiene una α -olefina de 4 átomos de carbono. También es posible utilizar cualquier combinación de α -olefinas de 2 a 20 átomos de carbono y en especial de 2 a 8 átomos de carbono. También se describen en la invención mezclas de copolímeros de propileno y α -olefinas en las que una primera y segunda α -olefina tiene la siguiente combinación de número de átomos de carbono: 2 y 6, 2 y 8, 4 y 6, 4 y 8. También se contempla el uso de más de 2 copolímeros de polipropileno y α -olefina en la mezcla. Los polímeros adecuados pueden obtenerse mediante la aplicación de un procedimiento cataloy.
- 20
- 25

- Igualmente puede ser conveniente utilizar un polipropileno de gran resistencia de fusión. Los polipropilenos con alta resistencia de fusión pueden ser homopolímeros o copolímeros de polipropileno con un índice de flujo de fusión en el rango de 10 g/10 min a 800 g/10 min, preferiblemente 30 g/10 min a 200 g/10 min ó cualquier rango o combinación de rangos dentro de los márgenes anteriores. Se sabe que los polipropilenos de alta resistencia de fusión tienen ramificaciones de unidades propileno de cadena larga en el extremo libre. Métodos de preparación de polipropilenos con características de gran resistencia de fusión se describen en las patentes US N° 4.916.198; 5.047.485 y 5.605.936. Uno de estos métodos incluye la irradiación de un polímero de propileno lineal en un entorno en el que la concentración de oxígeno activo es de aproximadamente un 15% en volumen, con una radiación de ionización de alta energía a una dosis de 1 a 10^4 megarads por minuto, durante un período de tiempo suficiente para que se presente una volumen sustancial de desdoblamiento de la cadena del polímero de propileno lineal pero no el suficiente para que el material se vuelva gelatinoso. La irradiación resulta en un desdoblamiento de cadena. La recombinación subsecuente de fragmentos de cadena resulta en la formación de nuevas cadenas así como en la unión de fragmentos de cadena en cadenas para formar ramificaciones. Esto resulta, además, en un material polimérico de propileno no lineal de alto peso molecular, de cadena ramificada larga y con extremo libre. La radiación se mantiene hasta que se forme una cantidad significativa de ramificaciones de cadena larga. Después se somete el material a un tratamiento con el fin de desactivar esencialmente todos los radicales libres presentes en el material irradiado.
- 30
- 35
- 40

- Los polipropilenos de alta resistencia de fusión también pueden obtenerse según se describe en la patente US N° 5.416.169, cuando se somete a reacción un peróxido orgánico específico (di-2-etilhexilperoxidicarbonato) con un polipropileno bajo condiciones específicas seguido por amasado-fusión. Estos polipropilenos son lineales, los polipropilenos cristalinos tienen un coeficiente de ramificación esencialmente de 1 y no tienen, por tanto, ramificaciones de cadena larga de extremo libre y tendrán una viscosidad intrínseca de aproximadamente 2,5 dl/g a 10 dl/g.
- 45
- 50

Los homopolímeros de etileno adecuados incluyen aquellos con una densidad superior a 0,915 g/cm³ e incluyen polietilenos de baja densidad (LDPE), polietilenos de densidad media (MDPE) y polietilenos de alta densidad (HDPE).

- Los copolímeros de etileno adecuados se obtienen por polimerización de monómeros de etileno con una α -olefina de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3-10 átomos de carbono y de mayor preferencia de 4 a 8 átomos de carbono. También es conveniente que los copolímeros de etileno tengan una densidad medida según ASTM D-792 inferior a aproximadamente 0,915 g/cm³ y preferentemente inferior a aproximadamente 0,910 g/cm³ e incluso todavía con mayor preferencia inferior a aproximadamente 0,900 g/cm³. Tales polímeros se suelen denominar VLDPE (polietileno de muy baja densidad) o ULDPE (polietileno de densidad ultrabaja). Preferentemente, los
- 55

copolímeros de etileno- α -olefina se producen utilizando un catalizador de un solo sitio, en particular un sistema catalizador metalloceno. Se supone que los catalizadores de un solo sitio tienen una posición de catalizador equivalente estérica y electrónicamente, al contrario de los catalizadores del tipo Ziegler-Natta que se conocen por tener una mezcla de sitios de catálisis. Estas etileno- α -olefinas catalizadas de un solo sitio se comercializan por Dow, con el nombre AFFINITY, DuPont Dow con la marca ENGAGE® y por Exxon con el nombre comercial EXACT. Algunas veces nos referimos a estos copolímeros en la presente invención como m-ULDPE.

Los copolímeros adecuados de etileno también incluyen etileno y copolímeros de acrilato de alquilo inferior, etileno y copolímeros de acrilato de alquilo inferior alquil-sustituídos y copolímeros de etileno-acetato de vinilo con un contenido en acetato de vinilo de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 40% en peso del copolímero. El término "acrilatos de alquilo inferiores" se refiere a co-monómeros con la fórmula mostrada en el diagrama 1:

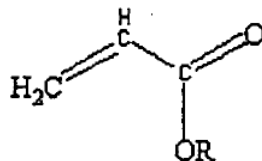


Diagrama 1

El grupo R se refiere a alquilo de 1 a 17 carbonos. Así, el término "acrilatos de alquilo inferiores" incluyen, sin limitación, acrilato de metilo, de etilo, de butilo y similares.

El término "acrilatos de alquilo alquil-sustituídos" se refiere a co-monómeros con la fórmula indicada en el diagrama 2:

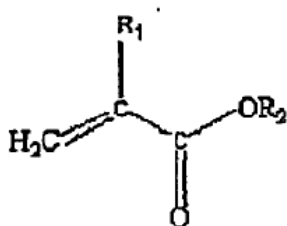


Diagrama 2

R_1 y R_2 son alquilos de 1-17 átomos de carbono y pueden tener el mismo o diferente número de carbonos. El término "acrilatos de alquilo alquil-sustituídos" incluye, por tanto, sin limitación, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, etacrilato de metilo, etacrilato de etilo, metacrilato de butilo, etacrilato de butilo y similares.

Los polibutadienos adecuados incluyen productos de adición 1,2 y 1,4 de 1,3-butadieno (a los que nos referimos en su conjunto como polibutadienos). Preferentemente, el polímero es un producto de adición 1,2 de 1,3-butadieno (a los que nos referimos como "1,2 polibutadienos"). En una especialmente preferente, el polímero en cuestión es un 1,2-polibutadieno sindiotáctico, en particular un 1,2-polibutadieno sindiotáctico de baja cristalinidad. El 1,2-polibutadieno sindiotáctico de baja cristalinidad tendrá una cristalinidad inferior al 50%, preferentemente inferior a aproximadamente un 45% y con mayor preferencia inferior a aproximadamente un 40%, en especial la cristalinidad será de aproximadamente un 13% a aproximadamente un 40% y en particular de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30%. El 1,2-polibutadieno sindiotáctico de baja cristalinidad tiene, de preferencia, una temperatura de punto de fusión, medida según ASTM D 3418, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 120°C. Las resinas apropiadas incluyen las comercializadas por JSR (Japan Synthetic Rubber) bajo las designaciones: JSR RB 810, JSR RB 820 y JSR RB 830.

Los poliésteres adecuados incluyen productos de policondensación de ácidos di- ó poli-carboxílicos y alcoholes di- ó poli-hidroxilos. Preferentemente, el poliéster es un poliéster-éter. Los éteres de poliéster adecuados se obtienen por reacción de 1,4-ciclohexanodimetanol, ácido 1,4-ciclohexanodioico y glicol éter de politetrametileno, y se denominan en general PCCE. Los PCCE's adecuados son comercializados por Eastman bajo el nombre comercial ECDEL. Los poliésteres adecuados incluyen, además, elastómeros de poliéster que son copolímeros en bloque de un segmento cristalino duro de tereftalato de polibutileno y un segundo segmento de un glicol de poliéter blando (amorfo). Estos elastómeros de poliéster son comercializados por Du Pont Chemical Company bajo el nombre comercial HYTREL®.

Las poliamidas adecuadas incluyen aquellas que se obtienen por reacción de apertura de anillo de lactamas de 4-12 átomos de carbono. Este grupo de poliamidas incluye, por tanto, nylon 6, nylon 10 y nylon 12. Las poliamidas aceptables incluyen también poliamidas alifáticas que se obtienen por reacción de condensación de di-aminas con un número de carbonos de 2-13, poliamidas alifáticas que se obtienen por reacción de condensación de di-ácidos con un número de carbonos de 2-13, poliamidas que resultan de la reacción de condensación de ácidos grasos dímeros y copolímeros que contienen amida. Así, por ejemplo, las poliamidas alifáticas adecuadas incluyen nylon 6,6, nylon 6,10 y poliamidas de ácido graso dímero.

El estireno del copolímero de estireno e hidrocarburo incluye estireno y varios estirenos sustituidos, incluyendo alquilestireno y halo-estireno. El grupo alquilo puede tener de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de estirenos sustituidos incluyen alfa-metilestireno, beta-metilestireno, viniltolueno, 3-metilestireno, 4-metilestireno, 4-isopropilestireno, 2,4-dimetilestireno, o-cloroestireno, p-cloroestireno, o-bromoestireno, 2-cloro-4-metilestireno, etc. El estireno es preferente.

La parte hidrocarburo del estireno y copolímero de hidrocarburo incluye dienos conjugados. Los dienos conjugados a utilizar son aquellos que contienen de 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en general de 4 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen 1,3-butadieno, 2-metil-1,3-butadieno (isopreno), 2,3-dimetil-1,3-butadieno, cloropreno, 1,3-pentadieno, 1,3-hexadieno, etc. También se pueden utilizar mezclas de estos dienos conjugados, por ejemplo mezclas de butadieno e isopreno. Los dienos conjugados preferentes son isopreno y 1,3-butadieno.

El estireno y los copolímeros de hidrocarburo pueden ser copolímeros en bloque, incluyendo dibloque, tribloque, multibloque, bloque de estrella y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos de copolímeros dibloque incluyen estireno-butadieno-estireno, estireno-isopreno-estireno, alfa-metilestireno-butadieno-alfa-metilestireno y alfa-metilestireno-isopreno-alfa-metilestireno y sus derivados hidrogenados.

La hidrogenación selectiva de los copolímeros en bloque arriba mencionados puede realizarse siguiendo diversos procesos bien conocidos, incluyendo hidrogenación en presencia de catalizadores como níquel de Raney, metales nobles como platino, paladio etc. y catalizadores solubles de metales de transición. Los procesos adecuados de hidrogenación que se pueden utilizar son aquellos donde se disuelve el polímero o copolímero con contenido en dieno en un diluyente de hidrocarburo inerte, como ciclohexano, y se hidrogena por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador soluble de hidrogenación. Estos procedimientos se encuentran descritos en las patentes US N° 3.113.986 y 4.226.952.

Copolímeros hidrogenados en bloque particularmente útiles son aquellos de estireno-isopreno-estireno, como un polímero en bloque de estireno-(etileno/propileno)-estireno. Cuando se hidrogena un copolímero en bloque de poliestireno-polibutadieno-poliestireno, el producto resultante se parece a un bloque de copolímero regular de etileno y 1-buteno (EB). Según se constata más arriba, cuando el dieno conjugado utilizado es un isopreno, el producto hidrogenado se parece a un bloque copolímero regular de etileno y propileno (EP). Un ejemplo de hidrogenado selectivo comercial es KRATON G-1652, que es un tribloque SBS hidrogenado que comprende un 30% de bloques finales de estireno y un equivalente de bloque medio es un copolímero de etileno y 1-buteno (EB). Este copolímero en bloque hidrogenado se suele denominar SEBS. Kraton G-1657 es una mezcla del tribloque SEBS y dibloque SBS que también es adecuada. Otros copolímeros SEBS o SIS son comercializados por Kuraray con el nombre comercial SEPTON® y HYBRAR®.

También puede ser conveniente utilizar estireno modificado de injerto y copolímeros en bloque de hidrocarburo mediante el injerto de un reactivo de ácido alfa,beta-insaturado, monocarboxílico o dicarboxílico, en los copolímeros en bloque selectivamente hidrogenados arriba descritos.

Los copolímeros en bloque del dieno conjugado y el compuesto vinil aromático se injertan con un reactivo de ácido alfa,beta-insaturado, monocarboxílico o dicarboxílico. Los reactivos de ácido carboxílico incluyen de por sí ácidos carboxílicos y sus derivados funcionales, como anhídridos, imidas, sales metálicas, ésteres, etc., que pueden injertarse en el copolímero en bloque selectivamente hidrogenado. El polímero injertado contiene, normalmente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente un 20%, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente un 10% en peso con respecto al peso total del copolímero en bloque y el reactivo ácido carboxílico del ácido carboxílico injertado. Ejemplos específicos de ácidos carboxílicos monobásicos incluyen los ácidos acrílico, metacrílico, cinámico, crotónico, anhídrido acrílico, acrilato sódico, acrilato de calcio y acrilato de magnesio, etc. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos y derivados útiles de los mismos incluyen ácido maleico, anhídrido maleico, ácido fumárico, ácido mesacónico, ácido itacónico, ácido citracónico, anhídrido itacónico, anhídrido citracónico, maleato de monometilo, maleato de monosodio, etc.

El copolímero en bloque de hidrocarburo y estireno puede modificarse con un aceite, tal como el aceite modificado SEBS comercializado por Shell chemical Company con el nombre de producto KRATON G2705.

También se contempla la formación de películas con mezclas poliméricas de los componentes arriba descritos. Mezclas poliméricas particularmente apropiadas se describen en la patente US N° 5.849.843. En una realización preferente de la invención, se fabrica una capa con una mezcla de 2 componentes o más, preferentemente con tres o más componentes. Estas mezclas de polímeros pueden formar una película de una sola capa o pueden incorporarse a películas de múltiples capas según se describe en la patente US N° 5.998.019.

Composiciones de tres componentes

En un primer ejemplo de un sistema de tres componentes, el primer componente conferirá a la composición la resistencia al calor y flexibilidad. Este componente puede elegirse del grupo consistente en poli-alfa-olefinas amorfas, siendo preferentemente una poliolefina flexible. Estas poliolefinas deben resistir las distorsiones a altas temperaturas de hasta 121°C y tienen un punto de fusión extremo superior a 130°C, siendo altamente flexibles, con un módulo no superior a 276 MPa (40.000 psi), con preferencia no superior a 138 MPa (20.000 psi). Además, ciertos

polipropilenos con sindiotactividad alta tienen también la característica de un alto punto de fusión y módulo bajo. El primer componente debería constituir de un 40 a un 90% en peso de la composición.

5 El segundo componente de la composición de tres componentes es un polímero sensible a RF (resorcinol-formaldehído) que confiere la posibilidad de sellado del RF a la composición y puede elegirse entre dos grupos de polímeros polares. El primer grupo consiste en copolímeros de etileno con un 50-85% de contenido en etileno con comonomeros seleccionados del grupo consistente en ácido acrílico, ácido metacrílico, derivados éster de ácido acrílico con alcoholes de 1-10 átomos de carbono, derivados éster de ácido metacrílico con alcoholes de 1-10 átomos de carbono, acetato de vinilo y vinil alcohol. El polímero sensible a RF puede elegirse también de un
10 segundo grupo compuesto de polímeros que contienen segmentos poliuretano, poliéster, poliurea, poliimida, polisulfonas y poliamidas. Estas funcionalidades pueden constituir entre el 5 y el 100% del polímero sensible a RF. El polímero sensible a RF debería constituir del 5 al 50% en peso de la composición.

15 Preferentemente, los componentes RF son copolímeros de etileno-acrilato con el acrilato de metilo en el rango del 15-25% en peso del polímero. El componente final del compuesto de tres componentes asegura la compatibilidad entre los primeros dos componentes y se selecciona entre copolímeros en bloque estirénicos, siendo de preferencia un anhídrido maleico funcionalizado. El tercer componente debería oscilar en el rango del 5-30% en peso de la composición.

20 En un segundo ejemplo de película de tres componentes, el primer componente confiere sellabilidad al RF y flexibilidad en el rango de temperatura deseado. El primer componente presta una alta resistencia térmica ("polímero resistente a temperaturas") y se elige del grupo que se compone de poliamidas, poliimidas, poliuretanos, polipropileno y polimetilpenteno. Preferentemente, el primer componente constituye del 30-60% en peso de la composición, y es preferiblemente polipropileno. El segundo componente confiere sellabilidad al RF y flexibilidad en el rango de temperatura deseado. El polímero RF se selecciona del primer y segundo grupo arriba identificado, con excepción de alcohol de etilen-vinilo. El segundo componente debería constituir del 30-60% en peso de la
25 composición. El tercer componente asegura la compatibilidad entre los dos primeros componentes y se elige de los copolímeros de bloque SEBS y es, de preferencia, anhídrido maleico funcionalizado. El tercer componente debería constituir del 5-30% en peso de la composición.

Composición de cuatro componentes

30 El primer componente de la película de cuatro componentes debe prestar resistencia térmica. Este componente puede elegirse entre poliolefinas, de preferencia polipropilenos, y más específicamente entre propileno, copolímeros aleatorios de alfa-olefina (PPE). Preferentemente, los PPEs tienen un rango de peso molecular estrecho. Los PPEs tienen la rigidez y la resistencia necesarias para obtener un rendimiento a temperaturas de autoclave de aproximadamente 121°C. Sin embargo, en sí mismos son demasiado rígidos para cumplir con los requisitos de flexibilidad. Cuando se combinan mediante aleación con ciertos polímeros de bajo módulo se puede obtener una buena flexibilidad. Ejemplos de PPEs aceptables incluyen los comercializados bajo el nombre de producto Soltex
35 4208 y Exxon Escorene PD9272. Estos copolímeros de bajo módulo pueden incluir copolímeros basados en etileno, por ejemplo etilen-co-vinil acetato ("EVA"), etilen co-alfa-olefinas o los llamados polietilenos ("ULDPE") de densidad ultra-baja (típicamente inferior a 0,90 Kg/l). Estos ULDPE incluyen los productos comerciales vendidos bajo la marca comercial TAFMER® (Mitsui Petrochemical Co.) con la designación de producto A485, Exact® (Exxon Chemical Company) con las designaciones de producto 4023-4024 e Insite® polímeros de tecnología (Dow Chemical Co.).
40 Además se consideran copolímeros aceptables los polibuteno-1 ("PB"), como los vendidos por Shell Chemical Company bajo la referencia de producto PB-8010, PB-8310; elastómeros termoplásticos basados en copolímeros en bloque SEBS (Shell Chemical Company), poliisobutileno ("PIB") bajo la designación de producto Vistanex L-80, L-100, L-120, L-140 (Exxon Chemical Company), etilen-alquil-acrilato, copolímeros de acrilato de metilo ("EMA") tales como los que existen con la designación de producto EMAC 2707 y DS-1130 (Chevron) y acrilatos de n-butilo ("ENBA") (Quantum Chemical). También son satisfactorios copolímeros de etileno, como los copolímeros de ácido acrílico y metacrílico y sus ionómeros y sales parcialmente neutralizadas, como PRIMACOR® (Dow Chemical Company) y SURYLN® (E.I. DuPont de Nemours & Company).

50 Los copolímeros basados en etileno con puntos de fusión típicos inferiores a aproximadamente 100°C no son adecuados para el tratamiento en autoclave. Además, sólo un rango limitado de proporciones de cada componente permite el cumplimiento simultáneo de los requisitos de flexibilidad y tratamiento en autoclave. Preferentemente, el primer componente se elige del grupo de homocopolímeros y copolímeros aleatorios de polipropileno con alfa-olefinas que constituyen, en peso, aproximadamente el 30-60%, preferiblemente el 35-45% y de mayor preferencia el 45% de la composición. Por ejemplo, son preferentes como primer componente los copolímeros aleatorios de propileno con etileno, donde el contenido en etileno oscila en el rango del 1-6% y preferentemente 2-4% con
55 respecto al peso del polímero.

60 El segundo componente de la composición de cuatro componentes presta flexibilidad y ductilidad a baja temperatura y es una segunda poliolefina diferente a la del primer componente que contiene unidades propileno no repetitivas ("poliolefina no basada en poliolefina"). Preferentemente está compuesta por copolímeros de etileno, incluyendo ULDPE, polibuteno, copolímeros de buteno-etileno, etileno-acetato de vinilo, copolímeros con un contenido en acetato de vinilo de entre aproximadamente un 18-50%, copolímeros de etileno-acrilato de metilo con un contenido

en acrilato de metilo de entre aproximadamente un 20-40%, copolímeros de etileno-acrilato de n-butilo con un contenido en acrilato de n-butilo de entre un 20-40%, copolímeros de etileno-ácido acrílico con un contenido en ácido acrílico superior a aproximadamente un 15%. Estos productos se venden, por ejemplo, bajo la referencia Tafmer A-4085 (Mitsui), EMAC DS-1130 (Chevron), Exact 4023 y 4028 (Exxon) y constituirán, en peso, aproximadamente un 25-50%, preferiblemente del 35-45% y en especial el 45% de la composición. Con el fin de impartir pérdidas dieléctricas de RF a la composición de cuatro componentes, se incluyen en la composición ciertos ingredientes de pérdida altamente dieléctricos ("polímeros sensibles a RF"). Estos polímeros pueden seleccionarse del grupo de polímeros RF del primer y segundo grupos arriba mencionados.

Otros materiales activos de RF incluyen PVC, fluoruros y cloruro de vinilidina, copolímeros de bisfenol A y epíclorohidrininas conocidas como PHENOXYS® (Union Carbide). Sin embargo, un contenido significativo de estos polímeros con cloro y flúor resultarían en una composición inconveniente, ya que la incineración de este material produciría ácidos inorgánicos.

Preferentemente, las poliamidas de polímeros sensibles al RF se seleccionan entre poliamidas alifáticas obtenidas de la reacción de condensación de di-aminas de entre 2-13 carbonos, poliamidas alifáticas resultantes de la reacción de condensación de diácidos de entre 2-13 átomos de carbono, poliamidas resultantes de la reacción de condensación de ácidos grasos dímeros y amidas que contienen copolímeros (aleatorios, en bloque y de injerto). Las poliamidas como nylon se utilizan en gran medida en el material delgado de película debido a que prestan a la película resistencia a la abrasión. Sin embargo, raramente se encuentra nylon en la capa en contacto con soluciones médicas, ya que normalmente contaminan la solución por lixiviación, penetrando en la solución. El polímero sensible al RF preferente es una variedad de poliamida de ácido graso dímero, vendido por Henkel Corporation bajo el nombre MACROMELT y VERSAMID, que no producen tal contaminación. El polímero sensible al RF debe constituir, de preferencia, aproximadamente un 5-30%, preferiblemente entre un 7-13% y de mayor preferencia un 10% en peso de la composición.

El cuarto componente de la composición proporciona la compatibilidad entre los componentes polares y no polares de la composición (algunas veces llamados "polímeros de compatibilización") y preferentemente consiste en copolímeros en bloque de estireno con segmentos suaves hidrocarburo. El cuarto componente se elige, con mayor preferencia, de entre copolímeros en bloque de SEBS modificados con funcionalidades anhídrido maleico, epoxi o carboxilato, siendo preferente un copolímero en bloque SEBS que contiene grupos funcionales anhídrido maleico ("funcionalizado"). Este producto es comercializado por Shell Chemical Company bajo el nombre KRATON RP-6509. El polímero de compatibilización constituye aproximadamente un 5-40%, preferiblemente del 7-13% y de mayor preferencia un 10% en peso de la composición. También puede ser conveniente añadir un quinto componente de un copolímero en bloque de SEBS no funcionalizado, como el comercializado por Shell Chemical Company bajo el nombre de producto KRATON G-1652 y G-1657. El quinto componente debe constituir aproximadamente del 5-40%, preferiblemente entre el 7-13% y más en peso de la composición.

Para cada uno de las composiciones arriba indicadas puede ser conveniente añadir, en cantidades traza, otros aditivos, como son agentes de deslizamiento, lubricantes, ceras y agentes antibloque, según la necesidad y, como es conocido en la técnica, con la condición de que la composición final cumpla los requisitos físicos arriba indicados.

La película puede obtenerse mediante técnicas bien conocidas en la industria. Los componentes arriba indicados, por ejemplo, se pueden mezclar en su forma seca en un mezclador de alta intensidad, como un mezclador Welex, y alimentarse a una extrusora. Los componentes también pueden alimentarse gravimétricamente a una extrusora de mezcla de alta intensidad del tipo de doble tornillo, como una Werner Pfleiderer, y el producto puede enfriarse en múltiples cadenas en baño de agua, pelletizar y secarse para su uso. El paso de pelletización puede evitarse en un tercer método mediante la alimentación del producto de una extrusora de composición directamente a una extrusora de película. También es posible incorporar en una extrusora de película una sección de mezcla de alta intensidad, de modo que se puede producir una película de aleación utilizando una sola extrusora.

La película multicapa 171 puede utilizar las mezclas arriba descritas como una capa 172 y otra capa 174. La capa 174 es, de preferencia, una capa exterior. La capa exterior 174 proporciona la resistencia a la distorsión térmica y a la abrasión y preferentemente es un polipropileno, en especial un copolímero de polipropileno mezclado con copolímeros en bloque de estireno e hidrocarburo. Aún más preferente es una capa exterior 174 de un copolímero de polipropileno mezclado con un copolímero en bloque SEBS en un rango del 0-20% en peso. La capa exterior 174 debe tener un espesor en el rango de 5-16 micras (0,2-3,0 milipulgadas).

La figura 15 muestra otro ejemplo de una película multicapa con una capa núcleo 176 interpuesta entre la capa 172 y la capa de RF 174. La capa núcleo 176 proporciona a la estructura de película 10 la resistencia a la distorsión térmica y flexibilidad y la compatibilidad entre los componentes de la estructura de la película 170. Preferentemente, la capa núcleo tiene un espesor en el rango de 13-254 micras (0,5-10 milipulgadas). La capa núcleo 176 incluye tres componentes. El primer componente es una poliolefina, de preferencia un polipropileno, en una cantidad en un rango del 20-60% en peso de la capa núcleo 176, preferiblemente del 35-50% y de mayor preferencia el 45% de la capa núcleo 176.

El segundo componente de la capa núcleo 176 se elige de entre el grupo consistente en componentes que proporcionan flexibilidad a la capa núcleo 176, incluyendo ULDPE, copolímeros de polibuteno. Preferentemente, el segundo componente de la capa de núcleo es ULDPE o polibuteno-1 en una cantidad del 40-60%, preferentemente del 40-50% y de mayor preferencia del 40% en peso.

5 El tercer componente de la capa núcleo 176 se elige de entre el grupo de compuestos que proporcionan compatibilidad entre los componentes de la capa núcleo 176 e incluye copolímeros en bloque de estireno-hidrocarburo y, preferentemente, copolímeros en bloque SEBS. El tercer componente se encuentra en la capa núcleo 176 en una cantidad de, preferiblemente, entre el 5 y el 40% en peso, preferiblemente entre el 7 y el 15% y de mayor preferencia del 15%.

10 También es posible añadir como cuarto componente de la capa núcleo 176 un material recuperado de cortes triturado de nuevo, recuperado durante la fabricación de recipientes. El material recuperado se dispersa a través de la capa núcleo 176. El material recuperado puede añadirse en una cantidad preferente de entre aproximadamente un 0-50% en peso de la capa núcleo 176, en especial en el rango del 10-30% y de mayor preferencia del 3-12%.

15 La figura 16 muestra una película 180 con una capa 182 de contacto con la solución adherida a un lado de la capa de RF 174 opuesta a la capa exterior 174. La capa de contacto con la solución 182 puede estar hecha de uno de los materiales arriba indicados, que contienen, de preferencia, una poliolefina y, con mayor preferencia, serán del mismo material que la capa exterior 174 o que la capa núcleo 176. Preferentemente, la capa de contacto con la solución 182 tiene un espesor en el rango de 1,3-26 micras (0,2-1,0 milipulgadas) y, con mayor preferencia 26 micras (1,0 milipulgadas).

20 La figura 17 muestra otro ejemplo de la estructura de película multicapa, con una capa exterior 174, una capa núcleo 176 y una capa de RF 172 según se describe más arriba, con una capa discreta adicional de material recuperado 190 entre la capa exterior 174 y la capa núcleo 176. La figura 18 muestra la capa discreta de material de recuperación 190 entre la capa núcleo 176 y la capa de RF 172. La figura 19 muestra la capa de material recuperado 190 dividiendo la capa núcleo 176 en una primera y segunda capa núcleo 176a y 176 b. La capa de material recuperado 190 tiene un espesor preferente en el rango de 13-123 micras (0,5-5,0 milipulgadas), en especial de 26 micras (1,0 milipulgadas).

25 La figura 20 muestra otro ejemplo con seis capas, incluyendo la capa exterior 174, la capa núcleo 176 y capas de RF 172 arriba mencionadas, con una capa barrera 200 interpuesta entre el núcleo 176 y las capas de RF 172 y adherida a las mismas con capas adhesivas 202 fijadas en lados opuestos de la capa barrera 200. La figura 21 muestra la capa barrera 200 entre la capa núcleo 176 y la capa exterior 174. La figura 22 muestra la capa barrera 200 dividiendo la capa núcleo 176 en dos capas núcleo 176a y 176b. La capa barrera 200 aumenta las propiedades de barrera contra el gas de la estructura de película. La capa barrera 200 se selecciona de entre el grupo consistente en etileno-alcohol vinílico, como los vendidos bajo el nombre Evalca (Evalca Co.), poliamidas altamente vítreas o cristalinas como es Sclar PA® (Dupont Chemical Co.), copolímeros de acrilonitrilo con un alto contenido en nitrilo, como Barex® vendido por British Petroleum. Preferentemente, la capa barrera 200 se compone de etileno-alcohol vinílico y tiene un espesor en el rango de 7,6-36 micras (0,3-1,5 milipulgadas), con mayor preferencia 26 micras (1,0 milipulgada).

30 Las capas adhesivas 202 pueden seleccionarse entre copolímeros modificados de etileno y propileno, como los vendidos con el nombre de producto Prexar (Quantum Chemical Co.) y Bynel (Dupont) y han de tener un espesor en el rango de 5-26 micras (0,2-1,0 milipulgada), con mayor preferencia de 13 micras (0,5 milipulgadas).

35 Las técnicas de esterilización a alta presión de la presente invención también son adecuadas para esterilizar bolsas vacías de drenaje para aplicaciones renales de CAPD (diálisis peritoneal continua ambulatoria), por ejemplo el recipiente descrito en la patente US N° 6.004.636. Otros recipientes adecuados para la esterilización final mediante el uso de técnicas de esterilización a alta presión de esta invención incluyen recipientes flexibles de cultivo celular tales como los descritos en las patentes US N° 5.935.847, 4.417.753, 4.10.686. Los recipientes y las películas compatibles con proteínas, como los descritos en la patente US 6.309.723, también se pueden esterilizar utilizando las técnicas de esterilización a alta presión aquí reveladas. Además, las técnicas de esterilización son apropiadas para esterilizar recipientes que contienen compuestos sensibles al oxígeno, tales como hemoglobina desoxigenada, según se describe en la patente US 6.271.351. Debido a que las técnicas de esterilización sólo requieren la exposición de estos recipientes durante un tiempo muy corto a temperaturas superiores a 100°C, muchos recipientes no adecuados para la esterilización final mediante técnicas estándar de exposición del recipiente a vapor a 121°C durante 1 hora pueden esterilizarse de forma definitiva con las técnicas de alta presión de la presente invención.

40 La figura 23 muestra una jeringa 220 con un cilindro 222 y un émbolo 224 según es conocido en la técnica. La jeringa 220 puede fabricarse con los materiales arriba descritos. El cilindro de la jeringa puede llenarse con una de las dispersiones o polvo seco del compuesto farmacéutico y someterse después a tratamiento en autoclave según se describe más arriba. El cilindro de jeringa y, de preferencia, tanto el cilindro como el émbolo han de poder cambiar el volumen en respuesta a un aumento de la presión y ambas partes 222 y 224 deben tener la suficiente resistencia a la distorsión térmica como para resistir el proceso de esterilización definitiva de esta invención.

5 La figura 24 muestra un cartucho 230 o inserto con un cuerpo 232 que define una cámara 234. La cámara 234 se sella con una caperuza 236 o, en caso necesario, con un par de caperuzas. El cartucho puede insertarse en un dispositivo de suministro, tal como un inyector de compresión como el explicado en la patente US N° 6.132.395, o en otro dispositivo de suministro que puede acceder al contenido de la cámara 234 y suministrar el contenido para su uso.

10 La figura 25 muestra un dispositivo 250 de acceso a fluido con un tubo médico 252 y un dispositivo de acceso 254. El dispositivo de acceso puede ser un objeto para pinchar un elemento de acceso 154 o puede adaptarse para acoplarse o conectarse de otra forma al cilindro de la jeringa 222 para transportar el fluido desde el recipiente utilizado para la esterilización, con el fin de ser administrado a un paciente o a otro dispositivo utilizado para administrar la composición a un paciente.

Existen numerosos recipientes, por ejemplo ciertos recipientes médicos poliméricos, que no resisten el proceso de esterilización definitiva al exponer el contenedor a vapor a 121°C durante 1 hora.

X. Productos

15 Los métodos de la presente invención pueden proporcionar productos esterilizados y, de preferencia, aquellos que contienen preparados farmacéuticos, incluyendo, sin quedar limitados a ello, recipientes que contienen preparados farmacéuticos estériles, donde los preparados han sido esterilizados por el aporte de calor al producto y presurizando el producto bajo una presión superior a 0,25 Mpa. Los métodos de la presente invención también pueden proporcionar preparados farmacéuticos estériles libres de modificadores químicos del punto de enturbiamiento.

REIVINDICACIONES

1. Método para esterilizar un sistema de dispersión dinámico que comprende los pasos de presurizar el sistema por encima de 0,25 MPa para aumentar la temperatura del sistema por encima de 100°C durante un período suficiente para obtener un sistema estéril, donde el sistema de dispersión tiene una micro- o nano-dispersión de partículas finas o gotitas y las partículas finas o gotitas presentan un estado estable y un estado inestable; y eliminar la presión sobre el sistema antes de que las partículas finas o las gotitas del mismo alcancen el estado inestable, caracterizado porque las partículas o gotitas comprenden un compuesto terapéuticamente activo y un excipiente que se asocia al compuesto terapéuticamente activo y comprendiendo un agente tensioactivo.
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el paso de presurización aumenta la temperatura del sistema por encima de 120°C.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque además comprende el paso adicional de suministrar calor al sistema mediante un calentamiento adicional.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el paso de presurización del sistema es por pulsos.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la temperatura del sistema se incrementa por encima de 100°C durante un tiempo superior a 1 minuto y porque la presión se aplica al sistema por pulsos de presión variable.
6. Método según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la temperatura del sistema se incrementa durante un tiempo superior a 1 minuto.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el sistema además comprende un vehículo.
8. Método según la reivindicación 7, caracterizado porque el vehículo es una solución acuosa, un disolvente orgánico o un aceite.
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el agente tensioactivo se elige de entre el grupo consistente en uno o más agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitterónicos y moléculas tensioactivas biológicas.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas o gotitas tienen un tamaño medio efectivo inferior a 10 micras.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas o gotitas tienen un tamaño medio efectivo inferior a 10 micras.
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas o gotitas tienen un tamaño medio efectivo inferior a 7 micras.
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas o gotitas tienen un tamaño medio efectivo inferior a 3 micras.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas o gotitas tienen un tamaño medio efectivo inferior a 1 micra.
15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas o gotitas tienen un tamaño medio efectivo inferior a 500 nm.
16. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque el excipiente se asocia a la partícula o gotita de una forma seleccionada del grupo consistente en: enlace covalente con las mismas, enlace iónico con las mismas, captación electrónica de las mismas, adsorción sobre una superficie de las mismas y suspensión en las mismas.
17. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la partícula o gotita se transforma, a partir de una fase termodinámica, en otra fase termodinámica después de eliminar la presión.
18. Método según la reivindicación 17, caracterizado porque la fase termodinámica se selecciona del grupo consistente en cristalina, semi-cristalina, amorfa y líquida sobreenfriada.
19. Método según la reivindicación 17 ó 18, caracterizado porque la diferencia en la fase termodinámica es de una primera estructura cristalina a una segunda estructura cristalina diferente de la primera estructura cristalina.

20. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque además incluye un primer paso de proporcionar un recipiente polimérico que contiene las partículas finas o gotitas que comprenden el compuesto terapéuticamente activo donde las partículas finas o gotitas están dispersas en un vehículo no estéril.
- 5 21. Método según la reivindicación 20, caracterizado porque el recipiente polimérico se realiza con un material libre de PVC.
22. Método de la reivindicación 20 ó 21, caracterizado porque el recipiente está hecho con una película que tiene una estructura monocapa o multicapa.
- 10 23. Método según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque el recipiente polimérico se adapta para su conexión a un elemento de transferencia de fluido.
24. Método según la reivindicación 23, caracterizado porque el elemento de transferencia de fluido es un tubo.
25. Método según la reivindicación 23, caracterizado porque el elemento de transferencia de fluido es un set de administración de fluido.
- 15 26. Método según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque el recipiente se selecciona de entre el grupo consistente en un contenedor de fluidos sellado, una jeringa y un tubo sellado.
27. Método según la reivindicación 20, caracterizado porque el recipiente polimérico tiene paredes laterales opuestas con un módulo de elasticidad inferior a aproximadamente 276 MPa (40.000 psi).
28. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque la dispersión es una solución acuosa.
- 20 29. Método según la reivindicación 27, caracterizado porque el recipiente es del tipo seleccionado del grupo consistente en un recipiente I.V., una bolsa de drenaje, un recipiente multi-cámara, un recipiente compatible con proteínas, un recipiente de cultivo celular, un recipiente para la sustitución de sangre, un cartucho para un dispositivo de administración, un cilindro de jeringa y un set de administración de fluido.
- 25 30. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizado porque la esterilidad queda establecida cuando la probabilidad del sistema no estéril es igual o inferior a una en un millón.
31. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto terapéuticamente activo es poco soluble en agua.
32. Método según la reivindicación 31, caracterizado porque el compuesto terapéuticamente activo tiene una solubilidad en agua inferior a aproximadamente 10 mg/ml.

FIG. 3

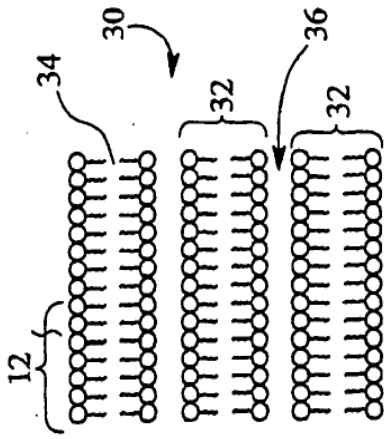


FIG. 2

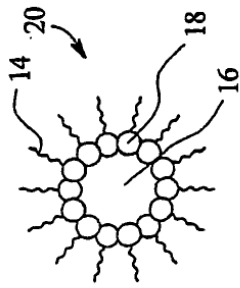


FIG. 1

hidroffílico



hidrofóbico

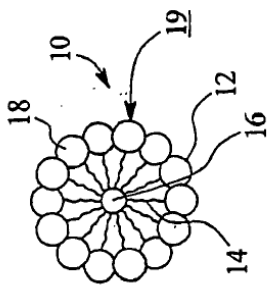


FIG. 4

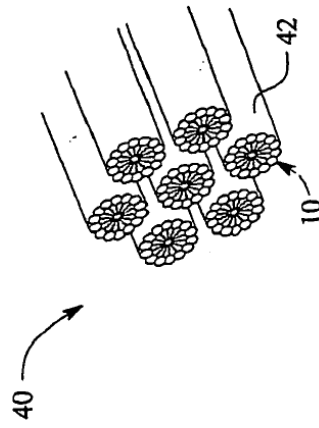
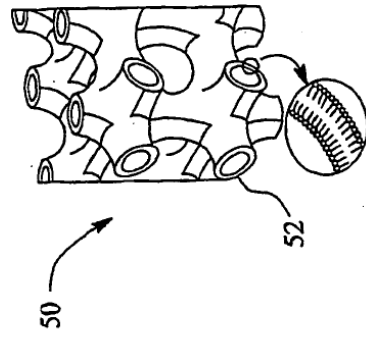


FIG. 5



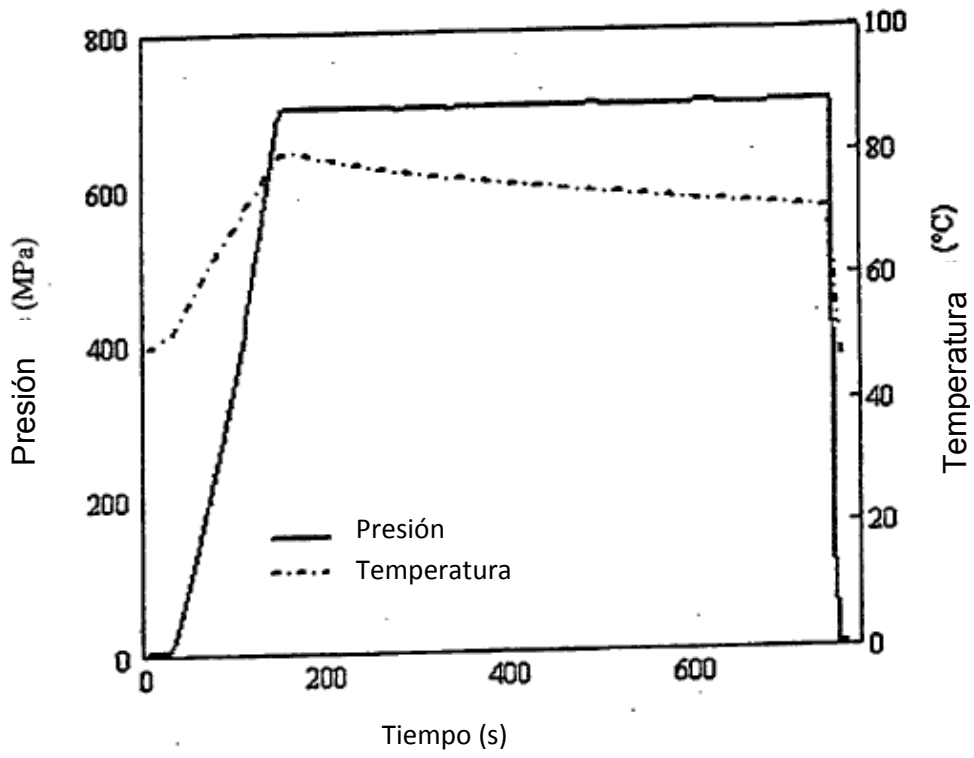


FIG.6

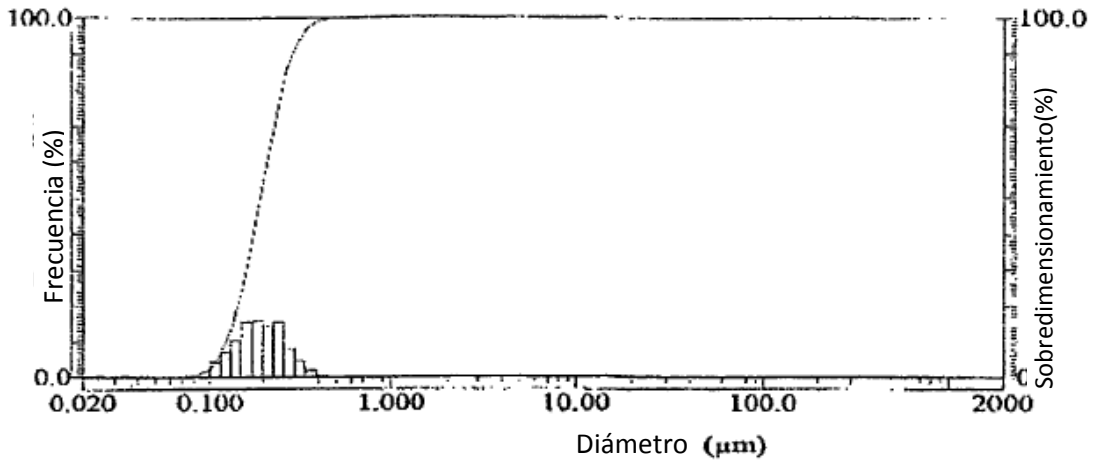
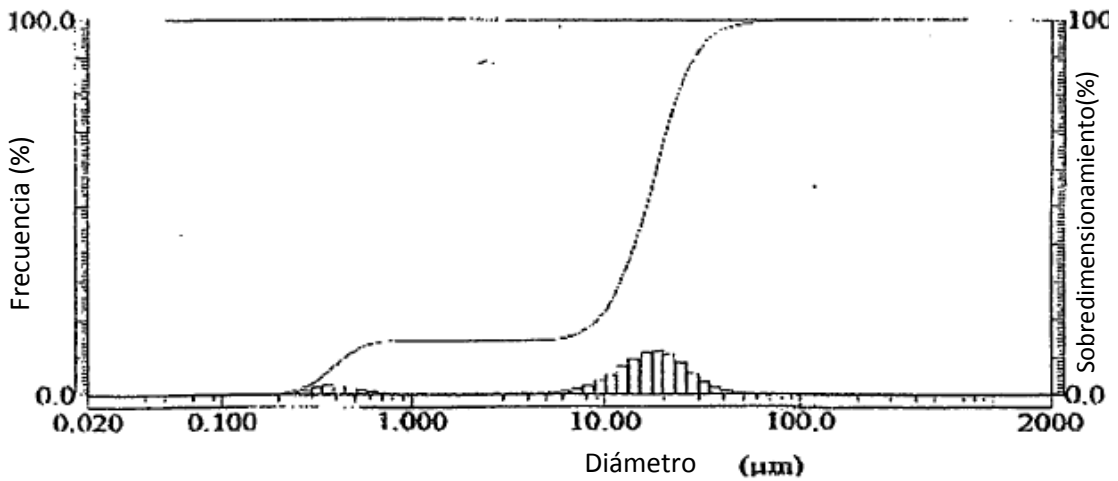


Fig. 7 – Distribución inicial del tamaño de partícula del 1% de la nanosuspensión de Itraconazol



Distribución del tamaño de partícula del 1% de la nanosuspensión de itraconazol después de tratamiento normal en autoclave durante 15 minutos a 121°C.

Fig. 8 -

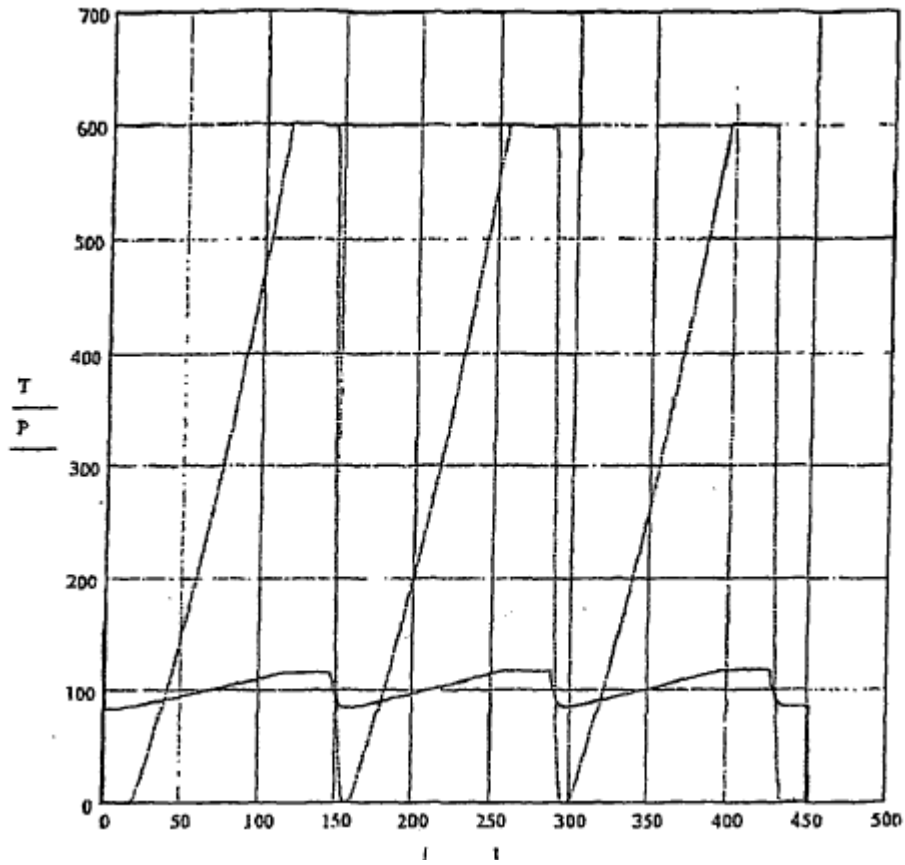


Fig. 9 -Ciclo de esterilización a alta presión utilizado para procesar un 1% de nanosuspensión de itraconazol con un contenido del 0,1% de poloxamer 188, 0,1% de desoxicolato y 2,2% de glicerina. La línea superior es de la temperatura en grados Celsius, la línea inferior es la presión en Mpa y el tiempo se indica en segundos.

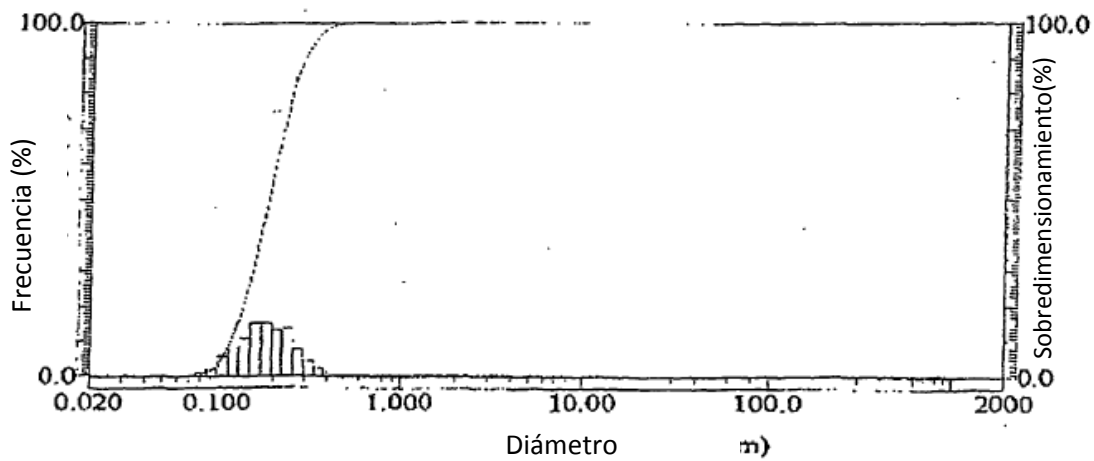


Fig. 10 - Distribución del tamaño de partícula en 1% de nanosuspensión de itraconazol después del tratamiento en autoclave a alta presión utilizando el ciclo mostrado en la figura 4.

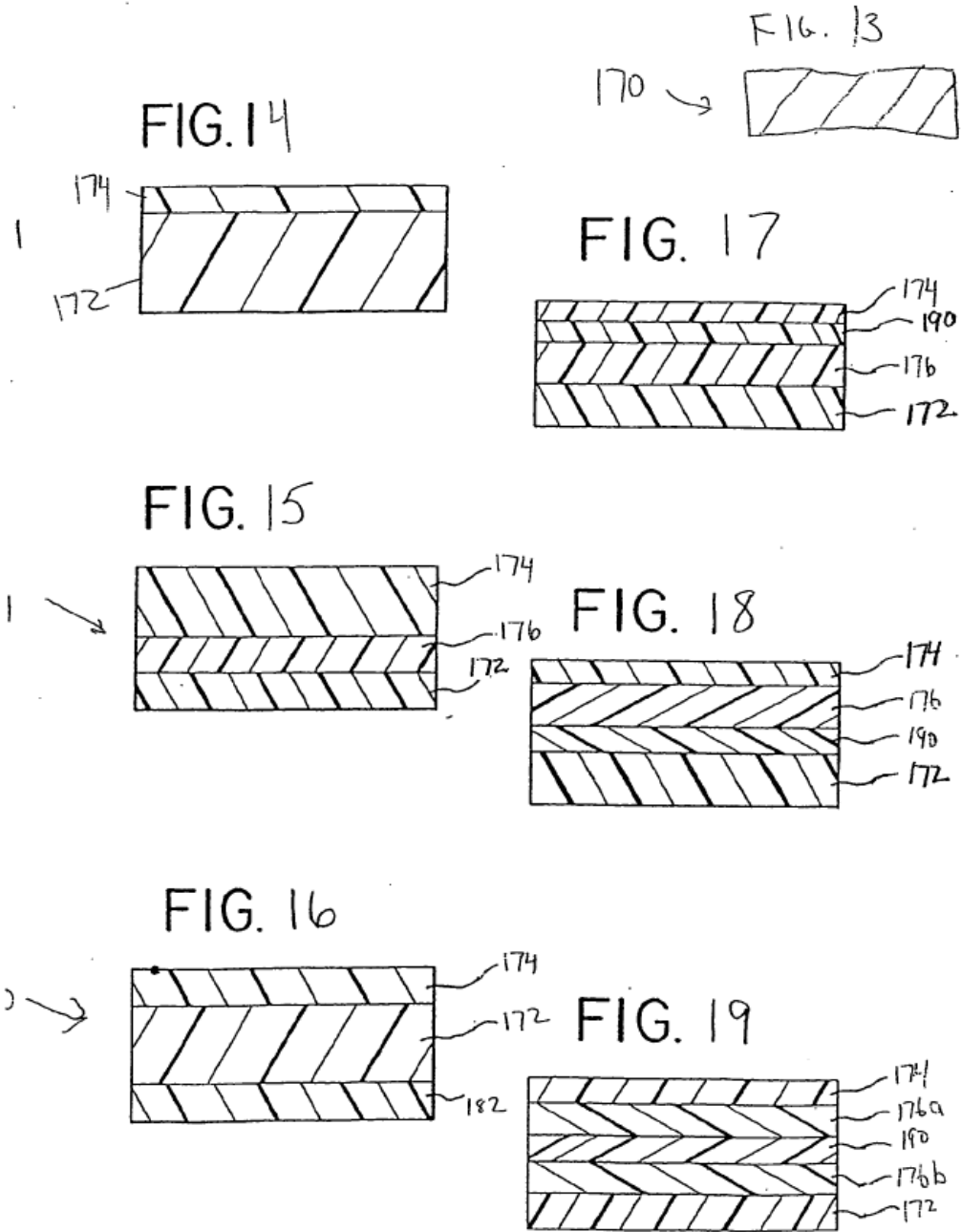


FIG. 20

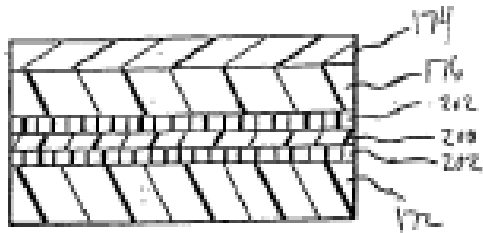


FIG. 21

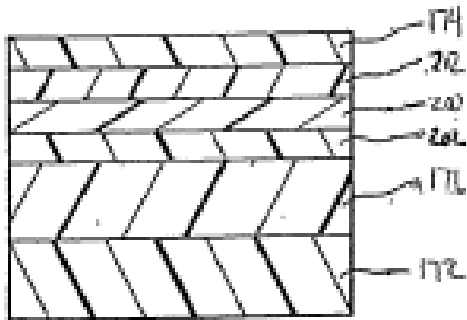


FIG. 22

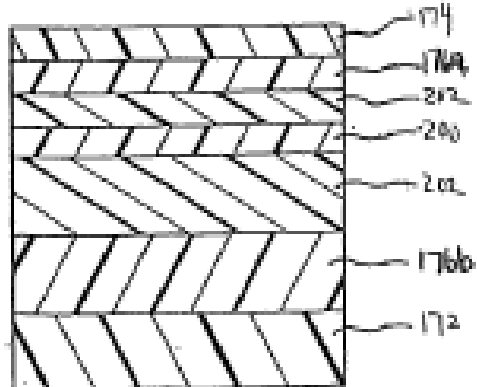


FIG. 23



FIG. 11

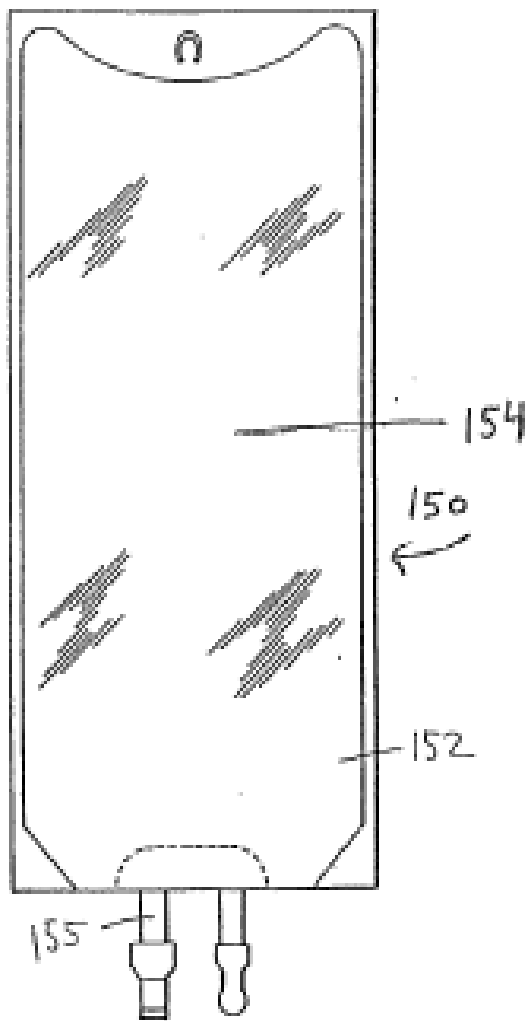


FIG. 24



FIG. 25

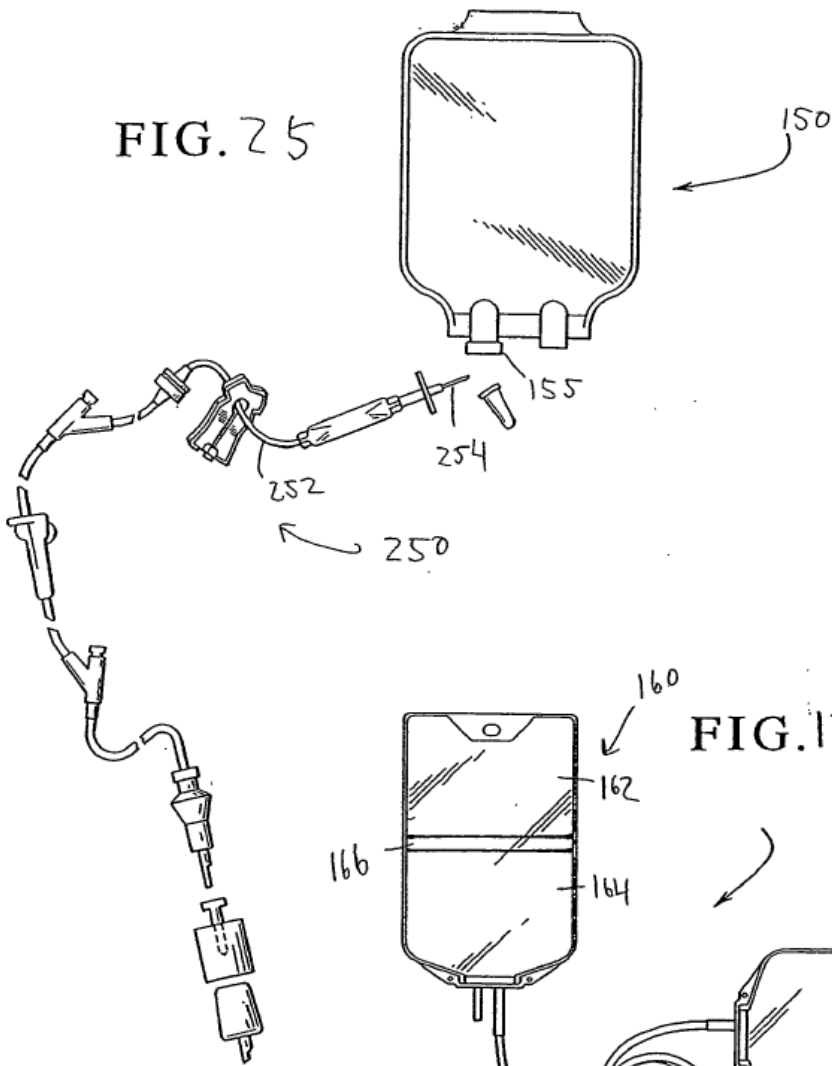


FIG. 12

