

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 645**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007 E 07786813 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2034951**

54 Título: **Producto farmacéutico rehidratable**

30 Prioridad:

22.06.2006 EP 06253242

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

20.05.2013

73 Titular/es:

**BIOCOMPATIBLES UK LIMITED (100.0%)
CHAPMAN HOUSE, FARNHAM BUSINESS PARK,
WEYDON LANE
FARNHAM, SURREY GU9 8QL, GB**

72 Inventor/es:

**WILLIS, SEAN y
PALMER, ROSEMARY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 403 645 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

Producto farmacéutico rehidratable

La presente invención se refiere a métodos para formular composiciones farmacéuticas secadas estables en almacenamiento y fácilmente rehidratables para una administración a animales, especialmente para un uso como composiciones quimio-embólicas.

La terapia de embolización implica la introducción de un agente en la vasculatura con el fin de llevar a cabo el bloqueo deliberado de un vaso particular. Este tipo de terapia es particularmente útil para bloquear conexiones anormales entre arterias y venas como malformaciones arteriovenosas (AVM) y también para ocluir vasos que alimentan ciertos tumores hiper-vascularizados, con el fin de desnutrir el tejido anormal y llevar a cabo su necrosis y contracción. Ejemplos de áreas en las que la emboloterapia está siendo crecientemente usada son para el tratamiento de tumores hiper-vasculares malignos como carcinoma hepatocelular (HCC) y para el tratamiento de fibromas uterinos.

En el caso de HCC puede ser deseable tratar el tumor con un agente de embolización con contenido de agente quimioterapéutico. El gránulo de C es un gránulo de embolización que puede tener un contenido de doxorubicina antes de la administración al paciente. Sin embargo, puede ser más conveniente que los gránulos pueden ser suministrados al radiólogo de intervención con la doxorubicina ya previamente introducida en los agentes embólicos. Esto ahorra tiempo en la preparación, manejo de fármaco tóxico y también en la necesidad de prever la cantidad de agente necesario para el procedimiento.

Debido al hecho de que muchos fármacos, como la doxorubicina, son potencialmente inestables a lo largo del tiempo cuando están en la forma hidratada, un aducto con fármaco previamente introducido puede ser liofilizado o secado por congelación para separar el agua en exceso antes de la esterilización final. El procedimiento de liofilización da lugar a la formación de un polvo seco de flujo libre que es relativamente estable durante el almacenamiento. Este producto se describe en el documento WO-A-04/071495.

En el documento WO-A-04/071495 la matriz polímera es un poli(alcohol vinílico) reticulado. Están disponibles otros materiales embólicos en forma de partículas basados, por ejemplo en alginatos, albumina, gelatina, otros polímeros sintéticos que incluyen PVA reticulado con aldehídos, poli(acrilatos), poli(ácidos lácticos y glicólicos). Estos pueden estar en la forma de partículas irregulares o, preferentemente microesferas.

Se está investigando un cierto número de otros compuestos terapéuticos simples en combinación con microesferas para la embolización de otros tipos de tumores. Ejemplos incluyen irinotecano (documento WO-A-2006027567) e ibuprofeno (documento WO-A-2006013376). Además, los fármacos más nuevos están resultando más complejos en la estructura y hay una tendencia a apartarse de entidades moleculares simples hacia entidades más complejas que, en algunos casos son de origen biológico. Estas entidades moleculares más complejas serán probablemente más inestables que las correspondientes entidades moleculares simples, por lo que probablemente habrá necesidad de liofilizar microesferas con contenido de estas especies para prologar su vida en almacenamiento.

Un problema con la liofilización de geles, por ejemplo, hidrogeles o microesferas porosas es que se desarrollan embolsamientos de aire en las microesferas a medida que es separada el agua durante el procedimiento de secado. Se ha identificado el hecho de que la presencia de estos embolsamientos de aire es problemática cuando los gránulos secos son rehidratados. Pueden obstaculizar la velocidad de hidratación de los gránulos ya que es necesario que el aire se intercambie con líquido para que el gránulo esté completamente hidratado. Como el aire es relativamente hidrófobo y los líquidos acuosos usados para la rehidratación de las microesferas son hidrófilos, este procedimiento puede ser lento. En algunos casos, se ha encontrado que la hidratación es totalmente inhibida en presencia de embolsamientos de aire en las microesferas. Otra consecuencia de la presencia de aire atrapado en el interior de las microesferas es que se altera la flotabilidad de las microesferas. Como el aire es menos denso que el líquido de la rehidratación, los gránulos tienden a flotar. Esto puede ser muy problemático y puede afectar a la capacidad potencial de obtener una suspensión adecuada de los gránulos cuando son rehidratados, por ejemplo, en una mezcla de agua y un agente de contraste. Con el fin de suministrar las microesferas, es necesaria una suspensión adecuada en el medio de hidratación durante un tiempo suficiente para permitir facilitar el manejo y el suministro eficaz a través de un micro-catéter. El suministro homogéneo de microesferas y medio de suspensión/contraste permite el control de la dosis de microesferas y de componente activo.

La presente invención supera estos problemas de la velocidad de hidratación y suspensión ineficaz y evita la adición de excipientes adicionales a las partículas.

Según la invención, se proporciona un nuevo método para formular el producto seco adecuado para una administración directa a un animal después de la rehidratación para formar una suspensión, que comprende:

- i) una etapa de congelación en la que las partículas de matriz polímera hinchada con agua y que tiene

absorbida en la misma un compuesto biológicamente activo no volátil son enfriadas a una temperatura por debajo del punto de congelación del agua;

ii) una etapa de liofilización en la que las partículas enfriadas de la etapa i) son sometidas a una presión reducida a la que el hielo se sublima durante un período de tiempo durante el cual al menos una parte del hielo absorbido se sublima y el vapor de agua es separado para formar partículas secas; y

iii) una etapa de envasado en la que las partículas secas son envasadas;

caracterizado porque la etapa de envasado se lleva a cabo bajo presión reducida y el envase que contiene las partículas es sustancialmente hermético al aire y tiene un interior bajo vacío.

Las etapas i) y ii) se llevan a cabo generalmente bajo las mismas condiciones que en los procedimientos de liofilización generales para productos farmacéuticos. Es conveniente que se incluyan otras etapas de secado, por ejemplo, entre las etapas ii) y iii). Estas etapas de secado adicionales se pueden llevar a cabo para separar agua adicional y se pueden llevar a cabo a una temperatura por encima del punto de congelación del agua y a una presión reducida, por ejemplo, a una presión inferior a la presión a la que se realiza la etapa (i). Son conocidos ciclos adecuados que comprenden una combinación de etapas en frío a baja presión, seguidas de etapas adicionales más calientes a presión reducida, en las que el agua, incluida el agua físicamente unida, es separada de la matriz polímera. Las presiones adecuadas bajo las cuales se lleva a cabo la etapa de liofilización están en el intervalo de 0,01 mbar a 0,1 bar, preferentemente menos de 100 mbar, a menudo menos de 10 mbar, por ejemplo, menos de 1 mbar, a menudo 0,02 mbar y más allá. Las temperatura adecuadas para la etapa de enfriamiento y liofilización son de menos de -10°C, preferentemente menos de -15°C a menudo menos de -20°C, por ejemplo, hasta -50°C, preferentemente de aproximadamente -30°C.

Las presiones adecuadas para una etapa de secado adicional entre las etapas ii) y iii) son de menos de 0,2 mbar, preferentemente menos de 0,1 bar, por ejemplo, hasta 0,01 mbar, preferentemente de aproximadamente 0,05 mbar. Las temperaturas adecuadas son de al menos 0°C, preferentemente al menos 25°C, más preferentemente al menos 60°C.

Generalmente, las temperaturas y presiones tienen que ser adaptadas dependiendo de los volúmenes, especialmente las profundidades del recipiente de los gránulos que están siendo tratados. Los recipientes poco profundos generalmente necesitan menos tiempo para ser congelados y ciclos a baja presión más cortos que los recipientes profundos que contienen grandes cantidades de materiales. La etapa de congelación se puede llevar a cabo durante un período de al menos 5 minutos, por ejemplo, al menos 10 minutos, a menudo una hora o más. La etapa de liofilización se puede llevar a cabo durante un período de al menos una hora, a menudo durante una noche, por ejemplo, durante un período de al menos 8 horas o incluso más. La etapa de secado adicional se puede llevar a cabo durante un período de al menos una hora, preferentemente dos horas o más.

Aunque es posible llevar a cabo el método de la invención en masa, con un posterior lavado y envasado en formas de dosificación, todo llevado a cabo bajo vacío, lo más conveniente es que las etapas i) y ii) del método de la invención se lleven a cabo con las partículas hinchadas ya contenidas en los recipientes en los que van a ser finalmente envasadas. Los recipientes, por tanto, contienen cada una dosis única de partículas con compuesto biológicamente activo. En estos procedimientos, los recipientes están formados preferentemente por un material rígido y tienen una boca que es tapada en la etapa de envasado usando un tapón hermético al aire adecuado. Los recipientes adecuados están formados de vidrio o pueden ser plásticos rígidos herméticos al aire que sean físicamente estables a las temperaturas a las que es sometido el material durante el método de la invención. Lo más convenientemente, el método de la invención se lleva a cabo en un aparato que es capaz de llevar a cabo simultáneamente las etapas de liofilización y tapado. Preferentemente de forma sustancial sin permitir el ingreso de aire, oxígeno u otro gas después de la etapa ii) y antes de la etapa iii). Un aparato adecuado está disponible en el comercio bajo la marca registrada liofilizador Epsilon 1-6D por liofilizador de Christ and Genesis de la entidad VirTis. Los tapones que son adecuadamente herméticos al aire durante períodos de almacenamiento útiles están hechos, por ejemplo, de caucho de butilo aunque pueden ser usados otros cauchos de baja permeabilidad que sean estables a temperaturas por debajo de -30 o -°C. Es particularmente conveniente que los tapones estén formados por un material que pueda ser perforado con un a guja hipodérmica, de forma que el líquido rehidratante pueda ser fácilmente inyectado en los recipientes tapados. Durante el almacenamiento, la presión en el interior del recipiente puede aumentar a medida que el aire penetra lentamente a través del tapón, pero la permeabilidad debe ser tal que la presión en el interior del recipiente sea menor que la atmosférica después de períodos de almacenamiento de al menos un mes, preferentemente al menos un año, por ejemplo, dos años o más.

El método de la invención es particularmente adecuado para formular composiciones en la que el polímero es insoluble en agua, preferentemente, pero sin limitación, un polímero sustancialmente no biodegradable, farmacéuticamente aceptable. Como el material de partida es hinchable en agua, entonces el polímero debe ser hinchable en agua. Al comienzo del método de la invención, el polímero es preferentemente hinchado sustancialmente hasta el equilibrio en el líquido acuoso. Generalmente, no hay sustancialmente líquido acuoso

con partículas extra y el método puede implicar una etapa preliminar en la que una suspensión de partículas de polímero hinchado en un líquido acuoso es sometida a una etapa de secado inicial en la que es separado líquido extra en forma de partículas, por ejemplo, mediante decantación, filtración o centrifugación.

5 El polímero está preferentemente reticulado, lo más preferentemente covalentemente reticulado, aunque pueden ser útiles también polímeros iónicamente reticulados formulados usando el método de la invención. Los materiales iónicamente reticulados pueden comprender, por ejemplo, un polímero con carga iónica, reticulado con un segundo polímero de carga iónica contraria o, alternativamente con iones metálicos multivalentes.

10 Puede ser adecuado usar polímeros que sean derivados de fuentes naturales como albumina, alginato, gelatina, almidón, quitosano o colágeno, todos los cuales han sido usados como agentes embólicos. Los polímeros naturales o derivados pueden ser combinados con polímeros sintéticos, mediante combinación, reticulación intermolecular o injertado. Sin embargo, preferentemente, el polímero está sustancialmente exento de polímeros que se producen de forma natural o sus derivados.

15 Preferentemente, el polímero está basado en un material sintético formado, por ejemplo, mediante polimerización de un monómero con insaturación etilénica, preferentemente en presencia de monómero reticulante, por ejemplo, macrómero o monómeros reticulantes di-funcionales o de funcionalidad superior.

Los monómeros con insaturación etilénica pueden incluir un monómero iónico (que incluye iones híbridos).

Los copolímeros de metacrilato de hidroxietilo, ácido acrílico y monómero reticulante, como metacrilato de etilenglicol o metileno-bisacrilamida, son usados para lentes de contacto basadas en etafilcon A. Pueden ser usados también copolímeros de N-acriloil-2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol y N,N-bisacrilamida.

20 Otros polímeros adecuados son polímeros estirénicos reticulados, por ejemplo, con sustituyentes iónicos, del tipo usado como medios de separación o como medios de intercambio iónico y polifosfazenos.

25 Otro tipo de polímero que puede ser usado para formar la matriz insoluble en agua hinchable en agua es poli(alcohol vinílico) reticulado usando agentes reticulantes de tipo aldehído como glutaraldehído. Para estos productos el poli(alcohol vinílico) (PVA) puede hacerse iónico o puede ser sustancialmente no iónico. Por ejemplo, el PVA puede ser hecho iónico proporcionando grupos iónicos colgantes haciendo reaccionar un compuesto que contiene grupos iónicos funcionales con los grupos hidroxilo. Ejemplos de grupos funcionales adecuados para la reacción con los grupos hidroxilo son agentes de acilación, como ácidos carboxílicos o sus derivados, o grupos ácidos que pueden formar ésteres. Los agentes embólicos disponibles en el comercio adecuados basados en poli(alcohol vinílico) que pueden ser usados en la invención son Ivalon®, Trufill®, Contour SE® y Hepasphere®.

30 La invención tiene un valor particular cuando la matriz polimérica está formada por un macrómero de poli(alcohol vinílico) que tiene más de un grupo colgante con insaturación etilénica por molécula, mediante polimerización por radicales de los grupos etilénicos. Preferentemente, el macrómero de PVA es copolimerizado con monómeros con insaturación etilénica que incluyen, por ejemplo, un monómero no iónico y/o iónico.

35 El macrómero de PVA se puede formar, por ejemplo, proporcionando polímero de PVA de un peso molecular adecuado como en el intervalo de 1.000 a 500.000 D, preferentemente 10.000 a 100.000D, con grupos vinílicos o acrílicos colgantes de cadena terminal o media. Los grupos acrílicos colgantes pueden ser proporcionados, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido acrílico o metacrílico con PVA para formar enlaces éster a través de algunos de los grupos hidroxilo. Otros métodos para unir grupos vinílicos capaces de una polimerización en poli(alcohol vinílico) se describen, por ejemplo, en el documento US 4.978.713 y, preferentemente, en los documentos US 5.508.317 y US 5.583.163. Por tanto, el macrómero preferido comprende una cadena principal de poli(alcohol vinílico) a la que está unido, a través de un enlace de acetal cíclico, un resto de (alc)acrilaminoalquilo. El ejemplo 1 del documento WO 2004/071495 describe la síntesis de un ejemplo de este macrómero conocido por el nombre aprobado nefilcon B que es útil en esta invención. Preferentemente, los macrómeros de PVA tienen aproximadamente 2 a 20 grupos etilénicos colgantes por molécula, por ejemplo 5 a 10.

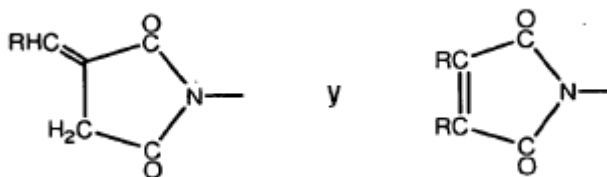
45 Cuando los macrómeros de PVA son copolimerizados con monómeros con insaturación etilénica que incluyen un monómero iónico, el monómero iónico tiene preferentemente la fórmula I



en la que Y¹ se selecciona entre



$\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{O}-$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})\text{OC}(\text{O})-$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})-\text{O}-$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$,
 $\text{R}^2\text{OCCCR}=\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $\text{RCH}=\text{CHC}(\text{O})\text{O}-$, $\text{RCH}=\text{C}(\text{COOR}^2)\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,



5 en las cuales:

R es hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;

R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;

R^2 es hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 o BQ en que B y Q son como se definen con posterioridad;

A es $-\text{O}-$ o $-\text{NR}^1-$;

10 K^1 es un grupo $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^3-$,
 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3-$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3-$ o, opcionalmente en combinación con B^1 , un enlace de valencia y r es de 1 a 12 y R^3 es hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;

15 B es una cadena de alcanodiilo ramificado, oxaalquileno, alcanodiiloxaalcanodiilo o alcanodiiloligo (alcanodiilo) que contiene uno o más átomos de flúor y que incluyen cadenas perfluoradas o, si Q o Q' contiene un átomo de carbono terminal unido a B un enlace de valencia; y Q es un grupo iónico.

Un grupo Q aniónico puede ser, por ejemplo, un grupo carboxilato, carbonato, sulfonato, sulfato, nitrato, fosfonato o fosfato. El monómero puede ser polimerizado en forma del ácido libre o en forma de sal. Preferentemente, el PK_a del ácido conjugado es menor que 5.

20 Un grupo Q catiónico adecuado es preferentemente un grupo N^+R^4_3 , P^+R^5_3 o S^+A^5_2 en el que los grupos R^4 son iguales o diferentes y son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-4} arilo (preferentemente fenilo) o dos de los grupos R^4 conjuntamente con el heteroátomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de 5 a 7 átomos y los grupos R^5 son cada uno OR^4 o R^5 . Preferentemente, el grupo catiónico es permanentemente catiónico, es decir, cada R^4 es distinto de hidrógeno. Preferentemente un grupo Q catiónico es N^+A^4_3 en que cada R^4 es alquilo C_{1-4} , preferentemente metilo.

25 Un grupo Q de iones híbridos puede tener una carga global, por ejemplo, teniendo un centro divalente de carga aniónica y un centro monovalente de carga catiónica o viceversa o teniendo dos centros de carga catiónica y un centro de carga aniónica o viceversa. Sin embargo, preferentemente, el ión híbrido no tiene carga global y lo más preferentemente tiene un centro de carga catiónica monovalente y un centro de carga aniónica monovalente.

30 Ejemplo de grupos de iones híbridos que pueden ser usados como Q en la presente invención se describen en el documento W-A- 0029481.

35 Cuando el monómero con insaturación etilénica incluye un monómero de iones híbridos, por ejemplo, este puede aumentar la hidrofiliidad, lubricidad, biocompatibilidad y/o hemocompatibilidad de las partículas. Se describen monómeros de iones híbridos adecuados en las publicaciones anteriores del mismo solicitante WO-A- 9207885, WO-A-9416748, WO-A-9416749 y WO-A-9520407. Preferentemente, un monómero de iones híbridos es una sal internar de etil-fosfato de 2-metacrililoixi-2'-trimetilamonio (MPC).

En el monómero de fórmula general I, preferentemente Y' es un grupo CH₂=CRCOA- en el que R es H o metilo, preferentemente metilo y en el que A es preferentemente NH. B es preferentemente un grupo alcanodiilo de 1 a 12, preferentemente 2 a 6 átomos de carbono. Estos monómeros son monómeros acrílicos.

5 En el monómero diluyente puede haber incluido un monómero con insaturación etilénica, por ejemplo, un monómero no iónico. Este monómero puede ser útil para controlar el PK_a de grupos ácidos, para controlar la hidrofiliidad o la hidrofobicidad del producto, para proporcionar zonas hidrófobas en el polímero o meramente para actuar como diluyente inerte. Ejemplos de monómero diluyente no iónico son, por ejemplo, (alc)acrilatos de alquilo y (alc)acrilamidas, especialmente los compuestos que tienen grupos alquilo con 1 a 12 átomos de carbono (alc)acrilatos hidroxí y di-hiroxisustituidos y (alc)acrilamidas, vinil-lactamas, estireno y otros monómeros aromáticos.

10 En la matriz polimera, cuando hay un grupo iónico presente, el nivel de ion está preferentemente en el intervalo de 0,1 a 10 meq g⁻¹, preferentemente al menos 1,0 meq g⁻¹.

15 Cuando un macrómero de PVA es copolimerizado con otros monómeros con insaturación etilénica, la relación en peso de macrómero de PVA a otro monómero está preferentemente en el intervalo de 50:1 a 1:5, más preferentemente en el intervalo de 20:1 a 1:2. En el monómero con insaturación etilénica, el monómero iónico está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo de 10 a 100% en moles, preferentemente al menos 25% en moles.

20 El polímero puede ser formado en forma de partículas de varias maneras. Por ejemplo, el polímero reticulado puede ser preparado como un material en volumen, por ejemplo, en la forma de una lámina o bloque y ser sustancialmente desmenuzado hasta el tamaño deseado. Alternativamente el polímero reticulado puede ser formado como tal en forma de partículas, por ejemplo, polimerizando en gotitas un monómero en una fase dispersada en un material portador inmiscible continuo. Son conocidos ejemplos de polimerizaciones de agua en aceite adecuadas para producir partículas que tienen el tamaño deseado, cuando son hinchada. Por ejemplo, el documento US 4.224.427 describe procedimientos para formar gránulos esféricos uniformes (microesferas) de hasta 5 mm de diámetro, dispersando monómeros solubles en agua en una fase disolvente continua, en presencia de agentes suspensores.

25 Pueden estar presentes estabilizadores y tensioactivos para proporcionar un control del tamaño de las partículas de la fase dispersada. Después de la polimerización, las microesferas reticuladas son recuperadas por medios conocidos y lavadas y opcionalmente esterilizadas. Preferentemente, las partículas, por ejemplo, microesferas, son hinchadas en un líquido acuoso y clasificadas según su tamaño.

30 El método de la invención es de utilidad particular cuando el material rehidratado va a ser usado como un agente embólico. Las partículas son preferentemente microesferas, es decir, están formadas por partículas sustancialmente esféricas o esferoidales. Para agentes embólicos, estas partículas son separadas generalmente en fracciones de tamaños, con lo que un cirujano puede seleccionar microesferas de un tamaño adecuado para embolizar los vasos deseados que van a ser bloqueados en el método de tratamiento. Para materiales embólicos, las partículas generalmente tienen un diámetro medio en el intervalo de 40 a 2.000 μm, más preferentemente en el intervalo de

35 100 a 1.500 μm. Preferentemente, las partículas tienen tamaños tales que se sitúan en un intervalo nominal de aproximadamente 200 μm a 300 μm de anchura. Las fracciones de tamaños adecuados tienen tamaños nominales en el intervalo de 200 a 300, 300 a 500, 500 a 700, 700 a 900 y 900 a 1200 μm. Los tamaños de partículas pueden ser determinados en la invención en diversas fases del método. Por ejemplo, los tamaños de partículas pueden ser determinados en las partículas hinchadas usadas como materiales de partida para la etapa i). Alternativamente, los

40 tamaños de partículas pueden ser medidos en los productos rehidratados del método de la invención.

Preferentemente, el método de la invención conviene etapas preliminares de cargas en las que las partículas de polímero no cargado son cargadas con el compuesto biológicamente activo. En este método, las partículas de polímero no cargadas tienen generalmente tamaños en el intervalo anteriormente definido cuando son hinchadas hasta equilibrio a temperatura ambiente, en NaCl al 0,9% p. La invención, como se indicó anteriormente, es de valor particular cuando las partículas van a ser rehidratadas para formar una suspensión acuosa que finalmente es usada mediante administración directa a un animal, por ejemplo, mediante inyección directa en un tumor u otra diana para una administración local del componente activo. Un uso preferido es como material embólico. De utilidad particular, los materiales embólicos son utilizados para embolizar tumores sólidos, particularmente tumores malignos, aunque pueden ser usados también para embolizar tumores benignos como fibromas uterinos. Los materiales

45 biológicamente activos son preferentemente compuestos anti-tumorales, especialmente compuestos que son inestables en presencia de agua u otros disolventes. La invención es de valor particular cuando el compuesto biológicamente activo es un agente anti-neoplástico o a menudo anti-proliferación, anti-migratorio, inmunosupresor, analgésico, antiinflamatorio, antipirético, antibacteriano o anestésico.

55 La invención es de valor particular para formular anti-neoplásticos e inmunosupresores, como angiopéptina y estatinas como sandostatina. Otros fármacos adecuados incluyen azacitidina, bleomicina y sulfato de bleomicina, carboplatino, cisplatino, estreptosotocina, capecitavina, binorelbina, ciclosporina, citabanina, decarbazina, antraciclina como daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, nitoxantrona y benoxantrona. Otros componentes quimioterapéuticos adecuados incluyen fluorouracilo, gencitavina, ifosfamida, metotrepato, mitomicina,

5 hidrocloruro de mustina, lomustina, carmustina/BCNU, mecloretamina, vincristina, vinblastina, citosar/citarabina, placlitaxel, docetaxel, rapamicina y derivados como tacrolimus, everolimus, biolimus, zotarolimus y RAD001. Otros fármacos adecuados incluyen tirfostina, ácido tetradecilcelonoacético, ácido tetradeciltioacético, etilisopropilaminorida, antitrombina, aggrastat, ciclostazol, clexano, clopidogrel, dipiridamol, perzantina, integrilina, abciximab, tapidil, VEGF, carvedilol, estradiol y otros estrógenos, L-arginina, donantes de óxido nítrico, probucol, quinaprilat, ácido tióctico, telmilsartan, zoledronato e inhibidores de metaloproteinasas de matriz como batimastat y marimastat.

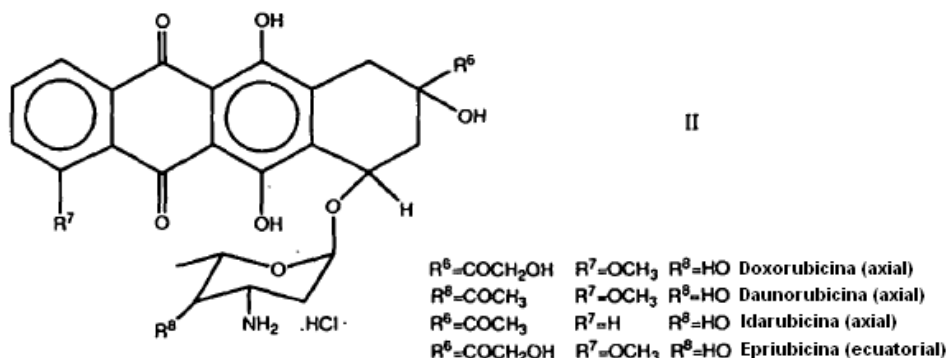
10 Otra clase de compuestos para los que la invención es de utilidad incluyen analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, como sulfato de codeína, dihidrocloruro de diamorfina, fentanilo, hidrocloruro de hidromorfona, indometacina, hidrocloruro de morfina e hidrocloruro de petidina.

15 La invención puede ser también de utilidad para formular antibacterianos, por ejemplo, que pueden ser administrados en el sistema arteriovenoso y/o pueden ser administrados en formulaciones de liberación prolongada/controlada que comprenden formulaciones de matrices polímeras. Ejemplos de estos antibacterianos incluyen ampicilina, bencil-penicilina, ceftazidima, ceftriaxona sodio, sulfato de gentamicina, tetraciclina e hidrocloruro de vancomicina.

20 El método para introducir el compuesto activo biológico en la matriz polímera para formar el material de partida para la etapa i) de la invención se selecciona según la solubilidad del componente activo en disolventes compatibles con la matriz polímera y/o la capacidad de hinchamiento del polímero en estos disolventes. Por ejemplo, en una combinación preferida de componentes, el polímero generalmente tiene carga iónica y es introducido mediante un procedimiento de tipo de intercambio iónico con un compuesto activo con carga iónica contraria. Cuando el componente activo es hidrocloruro de doxorubicina, por ejemplo, que tiene carga iónica, la matriz polímera preferentemente tiene carga aniónica.

25 Según un aspecto preferido de la invención, el componente activo terapéutico usado en la presente invención es un compuesto de antraciclina, que comprende un grupo antraquinona al que está unido un azúcar de amina. El grupo amino en el azúcar se cree que se asocia con grupos aniónicos en la matriz polímera, para permitir niveles elevados de carga y un suministro controlado después de la administración. Alternativamente, los grupos amino pueden ser grupos colgantes en el anillo de antraciclina como para mitoxantrona y benoxantrona.

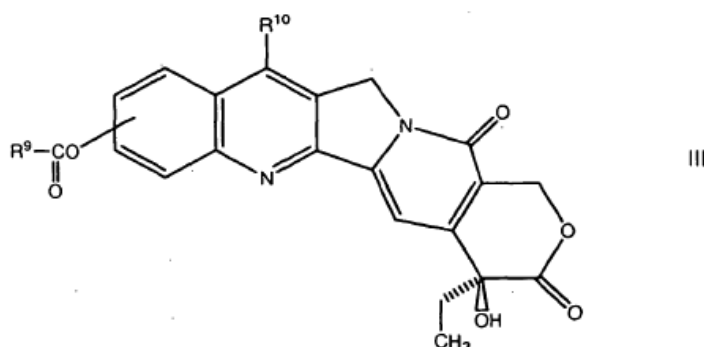
Ejemplos de antraciclinas adecuadas tienen la fórmula general II



30 Adicionalmente, una matriz polímera que permita buenos niveles de carga y liberación es un material basado en poli(alcohol vinílico) aniónico, formado preferentemente copolimerizando el macrómero de PVA anteriormente descrito con un monómero iónico de fórmula general I en la que Q es un grupo aniónico cuyo ácido conjugado tiene preferentemente un pKa de 5 o menos.

35 Se ha encontrado que la doxorubicina, que ha sido ensayada a fondo en cuanto a la eficacia sobre diversos tumores, tiene característica de carga y liberación particularmente interesante. El fármaco parece que tiene una afinidad particular por poli(alcohol vinílico-injerto-ácido acrilamido-propano-sulfónico), por lo que es posible la incorporación de niveles elevados de doxorubicina en el polímero y una liberación durante muchos días.

40 Según otra realización preferida, el componente farmacéutico activo es camptotecina, preferentemente camptotecina con carga catiónica usada en combinación con un polímero con carga iónica. Ejemplos de estas camptotecinas tienen la fórmula general III

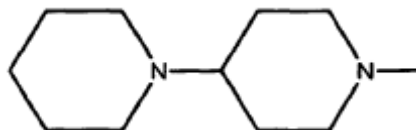


en la que R^{10} es H, alquilo C_{1-6} inferior, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilamino, alcoxi, halógeno, acilo o aciloxi o halógeno; y

5 R^9 es cloro o $NR^{11}R^{12}$ en que R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir o un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir, o R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que puede estar interrumpido por $-O-$, $-S-$ o $>NR^{13}$ en que R^{13} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido o sin sustituir o un grupo fenilo sustituido o sin sustituir;

10 y en que la agrupación $-O-CO-R^9$ está unida a un átomo de carbono ubicado en cualquiera de las posiciones 9, 10 o 11 en el anillo A del compuesto de camptotecina, que incluye sus sales.

Preferentemente R^9 es $NR^{11}R^{12}$ en que R^{11} y R^{12} conjuntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. Lo más preferentemente R^9 es



Preferentemente R^9 está sustituido en la posición 10 en la camptotecina. Preferentemente R^{10} es etilo.

15 El componente activo terapéutico puede ser incorporado en la matriz polímera mediante una diversidad de técnicas. En un método, el componente activo terapéutico puede ser mezclado con un precursor del polímero, por ejemplo, un monómero o mezcla de macrómeros o un polímero reticulable y una mezcla reticulante, antes de la polimerización o reticulación. Alternativamente, el componente activo puede ser introducido en el polímero después de que haya sido reticulado. Por ejemplo, el polímero seco en forma de partículas puede ser hinchado en una solución de componente activo terapéutico, preferentemente en agua, opcionalmente con una separación posterior de agente no absorbido y/o evaporación de disolvente. Una solución del componente activo, en un disolvente orgánico como un alcohol o, más preferentemente, en agua, puede ser pulverizado sobre un lecho móvil de partículas con lo que el fármaco es absorbido en la estructura de las partículas con separación simultánea de disolvente. Los más convenientemente, se ha encontrado que es posible poner meramente en contacto las partículas hinchadas en suspensión en un vehículo líquido continuo como agua, con una solución de fármaco, durante un período prolongado, con lo que el fármaco resulta absorbido en la estructura de las partículas. Se cree que esto es análogo a un procedimiento de tipo de intercambio de cationes. El vehículo de hinchamiento puede ser sustancialmente separado o, convenientemente puede ser retenido con las partículas como parte del producto para un uso posterior como un agente embólico.

30 Las partículas con contenido de fármacos son seguidamente recuperadas de la solución o disolvente de carga en exceso y son sometidas al procedimiento de secado y envasado anteriormente descrito.

35 La presente invención comprende adicionalmente un método para preparar una suspensión farmacéuticamente aceptable para una administración a un animal en el que el producto del método de la invención anteriormente definido es rehidratado añadiendo al envase de producto seco un líquido acuoso esterilizado farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente un medio de contraste, para formar una suspensión de partículas hinchadas en un líquido acuoso continuo.

El líquido acuoso esterilizado farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, solución salina fisiológica, agua desionizada o, preferentemente, solución salina tamponada con fosfato. Preferentemente, el líquido acuoso esterilizado es añadido directamente al envase hermético al aire perforando este con una aguja hipodérmica a través de la cual es dirigido el líquido sin permitir el ingreso de gases, como aire u oxígeno. Una vez que el líquido

rehidratante acuoso y las partículas han formado una suspensión estable, esta es preferentemente combinada con medio de contraste y se mezcla, para formar una suspensión lista para una administración a un paciente.

5 Se proporciona también en la invención un método de tratamiento de un animal en el que la suspensión formada en el párrafo anterior es administrada a un animal, preferentemente mediante administración en una arteria para embolizar vasos sanguíneos, preferentemente para embolizar un tumor sólido.

Según la invención, se proporciona también un nuevo envase hermético al aire que contiene bajo vacío, partículas liofilizadas de polímero biocompatible insoluble en agua e hinchable en agua en el que está adsorbido un compuesto biológicamente activo y farmacéuticamente aceptable, en que las partículas son hinchable en solución salina al 0,9% p a temperatura ambiente hasta tamaños en el intervalo de 40 a 2.000 μm .

10 En este aspecto de la invención, el polímero y el compuesto biológicamente activo tienen las propiedades preferidas anteriormente definidas en relación con el primer aspecto de la invención.

La Figura 1 es una representación diagramática del aparato en el que se llevan a cabo los ejemplos mostrando el modo en que los viales son tapados sin permitir el ingreso de aire.

La invención se ilustra adicionalmente en los dibujos que se acompañan.

15 **Ejemplo 1**

Producción de microesferas

Las esferas son sintetizadas mediante un método de polimerización en suspensión en el que una fase acuosa que comprende una solución (aproximadamente 700 g) que contiene macrómero de PVA, nefilcon A (aproximadamente 80 g), sal de sodio de 2-acrilamido-2-metil-propano-sulfonato (70 g) e iniciador de persulfato potasio (aproximadamente 5 g) se pone en suspensión en una fase orgánica de acetato de butilo (31) y 5 g de acetato-butirato de celulosa (solución en acetato de etilo) en un reactor agitado. Empleando una mezcladura rápida, la fase acuosa puede ser dispersada para formar gotitas, cuyo tamaño y estabilidad pueden ser controlados mediante factores como las velocidades de agitación, viscosidad y relación de fase acuosa/orgánica. La polimerización de la solución dispersada de monómero/macrómero es iniciada mediante la adición de TMEDA y elevando la temperatura hasta por encima de 50°C durante varias horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto es purificado separando el acetato de butilo mediante filtración seguida de etapas de lavado con disolvente, secado a vacío para separar los disolventes y seguidamente las microesferas son equilibradas a 60°C en agua hasta rehidratar completamente. Las esferas son tamizadas usando una unidad de tamizado con agitación de acero inoxidable 316L (MM industries, Salem Ohio) con bandejas de tamizado de acero inoxidable con tamaños de malla que varían en el intervalo de 32 a 1.200 μm que incluyen tamaños de aproximadamente 100 μm , 300 μm , 500 μm , 700 μm y 900 μm . Las esferas recogidas en el tamiz de 32 μm fueron desechadas.

Carga del fármaco

Para cada tamaño de microesfera utilizada, se transfirieron 0,5 ml a jeringuillas de 2,1 ml, una para la absorción de fármaco y la segunda para actuar como testigo. Los tamaños escogidos para el experimento fueron 100-300 μm , 300-500 μm , 500-700 μm y 850-1.000 μm . Adicionalmente se prepararon 3 jeringuillas adicionales de 500-700 μm con el fin de validar el procedimiento. Se cubrieron viales de vidrio de 11 y 10 ml en una hoja, para evitar la degradación de doxorubicina por la luz durante el transcurso del experimento. Se creó una curva estándar. Usando la solución de fármaco de 80 ml, 20 mg/ml, se prepararon las siguientes concentraciones y se midieron sus absorbancias (a 483 nm): 100 $\mu\text{g/ml}$, 500 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$, 12,5 $\mu\text{g/ml}$, 6,25 $\mu\text{g/ml}$ y 3,125 $\mu\text{g/ml}$. Las absorbancias resultantes se representaron gráficamente y se usó la ecuación de la línea para calcular la concentración de fármaco que fue absorbido por los gránulos en el experimento. Cuatro de los viales fueron rellenados con 5 ml de agua destilada (ROMIL) para ser usados como testigos cuando fueron añadidos los gránulos. A los 7 viales restantes se añadieron 5 ml de la solución de fármaco a la concentración deseada. La absorbancia de partida y, por lo tanto, la concentración de la solución era ya conocida a partir de la preparación de la curva estándar (Con el fin de medir la absorbancia de la solución de 20 mg/ml fue necesario diluirla 200 veces usando la concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$. Esta dilución de 1:200 se llevó a cabo en toda la duración de la medición de la absorción de la solución por los gránulos). El cronómetro se puso en marcha tan pronto como fue añadido el primer conjunto de microesferas al primer vial que contenía fármaco, las microesferas fueron añadidas a cada uno de los seis viales restantes procediendo desde el más pequeño hasta el más grande. Una vez sellados usando los tapones, pudieron ser colocados en el mezclador rotatorio. El procedimiento fue repetido para las muestras testigos. Las absorbancias se midieron en el mismo orden en que fueron establecidos los viales a intervalos de tiempo de 1,167 h (10 min), 0,5 h, 1 h, 2h, 24h, y 96 h. A partir de los datos se pudo calcular la cantidad de fármaco (en mg) por 1 ml de microesferas y el % de absorción de fármaco por 1 ml de microesferas.

Se usó un liofilizador Epsilon 1-6D en la siguiente etapa de producción de 100-300, 300-500, 500-700 y 700-900 μm

(1,5 ± 0,1 ml) previamente cargados con 37,5 mg de doxorubicina por vial. Los viales son viales de 10 ml de vidrio neutro tubular de tipo 1 y las tapaderas son tapones de liofilización igloo de caucho de butilo. El programa de liofilización fue diseñado para funcionar cuando se hubieran introducido 345 viales de microesferas.

5 Liofilizador Epsilon 1-6D con panel de control Lyo Screen Control (LSC) y bomba a vacío Pfeiffer DUO 10 Rotary Vane Vacuum. El aparato es controlado mediante un programa de ordenador de documentación Lyolog LL-1.

10 El dispositivo Epsilon 1-6D es un liofilizador a escala piloto. El sistema consiste en una cámara con tres estanterías enfriadas/calentadas controladas con líquidos con un intervalo de temperatura de -40 a 80°C en el que las muestras fueron congeladas. El condensador de hielo, cuya temperatura mínima es -60°C, está ubicado en una cámara adyacente separada por una válvula intermedia. Las estanterías y el condensador de hielo fueron enfriados usando dos máquinas de enfriamiento. La presión de la cámara se consigue usando una bomba a vacío Pfeiffer DUO 10 rotary vane vacuum pump.

El dispositivo Epsilon 1-6D puede liofilizar un máximo de 345 viales (10 ml) por ciclo, es decir, 115 viales por estantería.

15 Las microesferas son liofilizadas congelando a aproximadamente -30°C con un vacío, al menos 1 h, y reduciendo seguidamente la presión de forma gradual durante un período de aproximadamente media hora aun presión en el intervalo de 0,35-0,40 mbar, mientras se permitía que la temperatura se elevara hasta aproximadamente -20°C y manteniendo las condiciones a esta temperatura y presión durante una noche, seguido de una elevación de la temperatura hasta temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 1-2 horas a la misma presión en el tiempo, seguido de un período a temperatura ambiente con la presión reducida hasta aproximadamente 0,05 mbar, hasta un tiempo de ciclo total de 24 horas.

Al final del ciclo y sustancialmente sin permitir el ingreso de aire a los viales son tapados bajo vacío haciendo girar el mecanismo de cierre de los viales que baja las estanterías para tapar los viales en la estantería de debajo. La cámara es seguidamente aireada para permitir que la cámara alcance la presión atmosférica. Las estanterías se hacen volver seguidamente a su posición original y la cámara se abre.

25 Como un testigo, el procedimiento es repetido pero se permite que la cámara se equilibre a presión atmosférica permitiendo el ingreso de aire a presión atmosférica antes de que los viales sean tapados.

30 Los productos del método de la invención cargados con doxorubicina (normalmente 25 a 40 mg por ml de gránulo) y del método de comparación son seguidamente rehidratados mediante la inyección de 3 ml de agua y 3 ml de agente de contraste (por ejemplo, lipiodiol) usando una aguja hipodérmica convencional unida a una jeringuilla para perforar el tapón. Los viales son agitados durante 3 minutos manualmente o usando una agitación mecánica. El método de la invención permite por tanto, una rehidratación más rápida y un manejo más fácil, haciendo posible ambas cosas un mayor control de la dosificación, que es todo y elevada importancia para un cirujano que desee administrar inmediatamente la suspensión a un paciente que esté experimentando cirugía. Incluso después de períodos más largos de agitación, las microesferas testigos incluyen una fracción que flota en la superficie.

35 Por tanto, el método de la invención permite un manejo más fácil, un control mejorado de la dosificación y una rehidratación más rápida, todo ello de elevada importancia para un cirujano o radiólogo de intervención que desee administrar inmediatamente la suspensión a un paciente que esté experimentando cirugía.

Ejemplo 2

40 Los gránulos producidos como en el ejemplo 1 se introducen con contenido de irinotecano a un nivel de aproximadamente 50 mg de fármaco por ml de gránulos. El ciclo de liofilización fue el mismo que el usado en el Ejemplo 1. Los gránulos pudieron ser fácilmente rehidratados tras la adición de solución salina al recipiente bajo una presión inferior a la atmosférica, hundiéndose rápidamente los gránulos y siendo capaces de formar una suspensión homogénea.

Ejemplo 3

45 Las microesferas de alginato se forman como sigue. Una solución acuosa de alginato G elevado (recuperado como se describe en el documento WO-A-00/09566) es reticulado pulverizando gotitas de la solución al 2% en un baño de precipitación que comprende una solución de iones de calcio, seguido de recogida de las microesferas formadas. Las microesferas tienen un tamaño medio de 215 µm (desviaciones típicas de 3 µm). Después de enfriar, se transfieren 0,2 ml de la suspensión de microesferas de alginato al 2% a un vial. El líquido en exceso se separa por decantación, seguidamente se añaden 1,39 ml de 10,07 mg por solución de doxorubicina acuosa a las microesferas. 50 La mezcla se agita durante una noche. Después de este tiempo, se determina la capacidad de carga midiendo la concentración de una parte de la solución de carga en exceso decantada. Esto pone de manifiesto una capacidad de carga de aproximadamente 50 a 60 mg de doxorubicina por ml de suspensión de gránulos. La solución de carga en

ES 2 403 645 T3

exceso es separada y la suspensión de gránulos es sometida a liofilización en el vial.

El ciclo de liofilización es sustancialmente como se describe en el ejemplo 1. Al final del ciclo, los viales fueron tapados bajo el vacío final.

- 5 Cuando se volvieron a poner en suspensión en solución salina al 0,9% p, los gránulos se rehidrataron rápidamente y se hundieron en la suspensión.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formular un producto secado adecuado para una administración directa a un animal después de una rehidratación para formar una suspensión, que comprende:
 - 5 i) una etapa de congelación en la que las partículas de matriz polímera hinchada con agua y que tiene absorbida en la misma un compuesto biológicamente activo no volátil son enfriadas a una temperatura por debajo del punto de congelación del agua;
 - ii) una etapa de liofilización en la que las partículas enfriadas de la etapa i) son sometidas a una presión reducida a la que el hielo se sublima durante un período de tiempo en el transcurso del cual al menos una parte del hielo absorbido se sublima y el vapor de agua es separado; y
 - 10 iii) una etapa de envasado en la que las partículas secadas son envasadas;
 caracterizado porque la etapa de envasado se lleva a cabo bajo presión reducida y el envase que contiene las partículas es sustancialmente hermético al aire y tiene un interior bajo vacío.
2. Un método según la reivindicación anterior, en el que el envase comprende un recipiente que es sustancialmente rígido y tiene una boca cerrada mediante un tapón y en que la presión en el interior del envase es menor que la presión atmosférica, preferentemente menor que 0,95 bares.
3. Un método según la reivindicación 2, en el que las partículas de polímero hinchado están contenidas en el recipiente durante las etapas de congelación y liofilización y en el que el tapón es ajustado en la boca del recipiente en la etapa de envasado.
4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura a la que son enfriadas las partículas en la etapa de enfriamiento es de menos de -15°C, preferentemente menos de -20°C, preferentemente de aproximadamente -30°C.
5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de liofilización se lleva a cabo a una temperatura de menos de -15°C, preferentemente menos de -20°C.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la presión en la etapa de liofilización es reducida a menos de 0,1 bar, preferentemente menos de 100 mbar, por ejemplo, menos de 10 mbar, lo más preferentemente menos de 1 mbar.
7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero es un polímero insoluble en agua, preferentemente de forma sustancial no biodegradable y farmacéuticamente aceptable.
8. Un método según cualquier la reivindicación 7, en el que el polímero está reticulado, preferentemente covalentemente reticulado.
9. Un método según la reivindicación 7 y la reivindicación 8, en el que el polímero está basado en poli(alcohol vinílico).
10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el polímero se forma mediante polimerización de monómeros con insaturación etilénica que incluyen preferentemente un monómero di-, tri- u oligo-insaturado, preferentemente un macrómero, más preferentemente un macrómero que comprende una cadena principal de poli(alcohol vinílico) que está conectada, a través de un enlace acetal cíclico, a un resto (alc)acrilaminoalquilo.
11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los tamaños de partículas se seleccionan de forma que, tras la rehidratación en solución salina al 0,9% p a temperatura ambiente, el tamaño medio de partículas está en el intervalo de 40 a 2000 µm.
12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas son de forma sustancialmente esféricas.
13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que compuesto biológicamente activo se selecciona entre anti-proliferativos, que incluyen anti-neoplásticos y anti-migratorios, inmunosupresores, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, anestésicos y antibacterianos y es preferentemente un agente antineoplástico seleccionado entre angiopeptina, estatinas, como sandostatina, azacitidina, bleomicina y sulfato de bleomicina, carboplatino, cisplatino, estreptoizotocina, capecitavina, vinorelbina, ciclosporina, citavanina, dacarbazina, antraciclina como hidrocloreto de daunorubicina e hidrocloreto de doxorubicina, fluorouracilo, haropiridol, gencitavina, ifosfamida, metotrepato, mitoxantrona, banoxantrona, mitomicina, hidrocloreto de mustina, lomustina, carmustina/BCNU, mecloretamina, vincristina, vinblastina y citosar/citaravina, paclitaxel, docetaxel, rapamicina y

- 5 derivados como trifostina, tracrolimus, everolimus, biolimus, zotarolimus y RAD001, ácido tetradecilselonoacético, ácido tetradecil-tioacético, etilisopropilamilorida, antitrombina, aggrastat, cilostazol, clexano, clopidogrel, dipiridamol, persantina, integrilina, abciximab, trapidil, inhibidores de metaproteínasa de matriz como batimastat and marimastat, VEGF, carvedilol, estradiol y otros estrógenos, L-arginina, donantes de óxido nítrico, probucol, quinaprilac, ácido tióctico, telmisartan, zoledronato, hidrocloreuro de doxorubicina e irinotecano.
- 10 14. Un método para preparar una suspensión farmacéutica para una administración a un animal, en el que el producto de un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente después de un período de almacenamiento de 1 día a 10 años, es rehidratado añadiendo al envase el producto seco, un líquido acuoso esterilizado farmacéuticamente aceptable, sustancialmente sin permitir el ingreso de aire y opcionalmente, un de contraste para formar una suspensión de partículas hinchadas en el líquido acuoso continuo.
- 15 15. Un envase hermético al aire que contiene bajo vacío, partículas liofilizadas de polímero biocompatible insoluble en agua e hinchable en agua en el que es absorbido un compuesto biológicamente activo y farmacéuticamente aceptable, en que las partículas son hinchables en solución salina al 0,9% p a temperatura ambiente hasta tamaños en el intervalo de 40 a 2.000 μm .
- 15 16. Envase según la reivindicación 15, en que el envase es rígido y es preferentemente de vidrio cerrado con un cierre hermético al aire, que incluye un tapón penetrable por una aguja hipodérmica.
17. Envase según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, que tiene las características adicionales definidas en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, 12 y 13.

