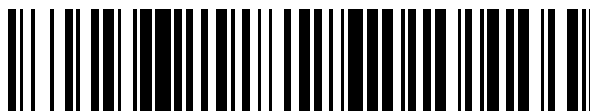


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 279**

51 Int. Cl.:

B01J 13/12 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

B01J 13/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2001** **E 01991188 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013** **EP 1345682**

54 Título: **Preparación de micropartículas con una fluidez mejorada**

30 Prioridad:

27.12.2000 US 748136

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

27.05.2013

73 Titular/es:

ALKERMES, INC. (100.0%)
852 Winter Street
Waltham, MA 02451-1420 , US

72 Inventor/es:

RAMSTACK, J., MICHAEL;
WRIGHT, STEVEN, G. y
DICKASON, DAVID, A.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 404 279 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

Preparación de micropartículas con una fluidez mejorada

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de micropartículas. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para la preparación de micropartículas con una fluidez mejorada.

Técnica relacionada

Se conocen varios métodos por los cuales se pueden encapsular compuestos en forma de micropartículas. Es particularmente ventajoso encapsular un agente farmacéutica o biológicamente activo en un material que forma una pared biodegradable, biocompatible (p. ej. un polímero) para proporcionar una liberación retardada o sostenida de fármacos o de otros agentes activos. En estos métodos, el material que se ha de encapsular (fármacos u otros agentes activos) generalmente se disuelve, dispersa o emulsiona en un disolvente que contiene el material que forma la pared. El disolvente se separa entonces de las micropartículas para formar el producto de micropartículas acabado.

En la patente de los EE. UU. número 3.737.337, donde se prepara una disolución de un material polimérico que forma una cáscara o una pared, se presenta un ejemplo de un proceso convencional de microencapsulación. El disolvente es solo parcialmente miscible en agua. Un material que actúa como núcleo o sólido se disuelve o dispersa en la solución que contiene al polímero y, a continuación, la solución que contiene el material que actúa como núcleo y el polímero se dispersa en un líquido acuoso que es inmiscible en el disolvente orgánico para poder separar el disolvente de las micropartículas.

Tice *et al.* en la patente de los EE. UU. número 4.389.330 describen la preparación de micropartículas que contienen un agente activo mediante un proceso de separación del disolvente de dos pasos. En el proceso de Tice *et al.* se disuelven el agente activo y el polímero en un disolvente. La mezcla de ingredientes en el disolvente se emulsiona entonces en un medio de procesamiento de fase continua que es inmiscible con el disolvente. Se forma una dispersión de micropartículas que contienen los ingredientes indicados en el medio de fase continua mediante la agitación mecánica de los materiales mezclados. El disolvente orgánico se puede separar parcialmente de esta dispersión en el primer paso del proceso de separación del disolvente. Después del primer paso, las micropartículas dispersadas se aíslan del medio de procesamiento de fase continua mediante cualquier medio de separación conveniente. Después de la separación, los restos de disolvente en las micropartículas se eliminan por extracción. Después de que el disolvente restante se haya eliminado de las micropartículas, estas se secan por exposición al aire o por otras técnicas de secado convencionales.

En la patente de los EE. UU. número 5.407.609, se presenta otro medio convencional para microencapsular un agente con el fin de formar un producto microencapsulado. Este método incluye: (1) disolver, o si no dispersar, uno o más agentes (líquidos o sólidos) en un disolvente que contenga uno o más materiales que forman la pared o excipientes disueltos (normalmente, el material que forma la pared o el excipiente es un polímero disuelto en un disolvente polimérico); (2) dispersar la mezcla de agente/polímero-disolvente (la fase discontinua) en un medio de procesamiento (la fase continua que preferentemente está saturada con el disolvente polimérico) para formar una emulsión; y (3) transferir inmediatamente toda la emulsión a un volumen grande de medio de procesamiento u otro medio de extracción adecuado, para extraer inmediatamente el disolvente de las microgotas de la emulsión con el fin de formar un producto microencapsulado, tal como microcápsulas o microesferas.

La patente de los EE. UU. número 5.650.173 presenta un proceso para preparar micropartículas biocompatibles, biodegradables que comprenden un aglutinante polimérico biocompatible, biodegradable y un agente biológicamente activo, donde se usa una mezcla de al menos dos disolventes sustancialmente atóxicos, exenta de hidrocarburos halogenados, para disolver tanto el agente como el polímero. La mezcla de disolventes que contiene el agente disuelto y el polímero se dispersa en una solución acuosa para formar gotas. La emulsión resultante se adiciona a un medio de extracción acuoso, que contenga preferentemente al menos uno de los disolventes de la mezcla, donde se controla la velocidad de la extracción de cada disolvente, con lo cual se forman las micropartículas biocompatibles, biodegradables que contienen el agente biológicamente activo. Los agentes activos adecuados para la encapsulación por este proceso incluyen, pero no se limitan a, noretindrona, risperidona y testosterona, y una mezcla preferida de disolventes es aquella que comprenda alcohol bencílico y acetato de etilo.

La patente de los EE. UU. número 5.654.008 describe un proceso de microencapsulación que usa un mezclador estático. Se bombean una primera fase, que comprende un agente activo y un polímero, y una segunda fase a través de un mezclador estático en un líquido de enfriamiento para formar micropartículas que contienen el agente activo.

Todos los documentos descritos anteriormente presentan métodos que pueden usarse para preparar micropartículas que contienen un agente activo. Sin embargo, la fluidez de estas micropartículas inmediatamente después del procesamiento y recuperación puede ser pobre. Una buena fluidez se caracteriza por un flujo controlado y estable, similar al de la arena seca. En cambio, una fluidez pobre se caracteriza por un flujo errático y no controlado, similar al de la arena húmeda. En este caso todo el cuerpo trata de moverse como una masa sólida. Esta última condición se denomina flujo "de inundación" y es lo más característico de los polvos pegajosos y cohesivos. La fluidez es una consideración importante en el procesamiento a gran escala cuando, invariablemente, estos polvos o micropartículas deben moverse de un lugar a otro. Es una consideración particularmente importante cuando se usa equipamiento de llenado automático donde el material debe fluir desde una tolva. Las micropartículas con unas propiedades de fluidez pobres tienden a formar un "arco" o un "puente" y, entonces, pueden limitar o parar completamente el flujo cuando se liberan de la tolva. En este caso se debe renunciar al procesamiento adicional. Ninguno de los documentos anteriormente discutidos muestra un método específico para preparar micropartículas que tengan una fluidez mejorada.

Notablemente, ninguno de los documentos anteriormente descritos aborda los problemas de la fluidez mejorada para micropartículas que contienen un agente activo, o para micropartículas que no tienen un agente activo encapsulado. En la presente las micropartículas desprovistas de un agente activo se pueden denominar "micropartículas placebo". Las micropartículas placebo se usan en estudios clínicos de micropartículas que contienen un agente activo, tal como en los estudios clínicos con ocultación. Como con las micropartículas que contienen un agente activo, es importante controlar la fluidez de las micropartículas placebo para procesarlas con equipamiento de llenado de polvo automático. Es más, es preferible que los métodos de manufactura y las características de calidad de las micropartículas placebo sean similares a las de las micropartículas cargadas con el fármaco para evitar diferencias perceptibles en los estudios clínicos con ocultación.

Por consiguiente, en la técnica se necesita un método para preparar micropartículas con una fluidez mejorada. En la técnica se necesita además un método para preparar micropartículas con una fluidez mejorada de modo que tales micropartículas puedan procesarse en equipamiento de llenado de polvo automático. En la técnica también se necesita un modo de preparación de micropartículas con una fluidez mejorada que sea aplicable tanto a las micropartículas que contengan un agente activo como a las micropartículas placebo. La presente invención, cuya descripción está completamente detallada a continuación, responde a la necesidad que hay en la técnica de dichos métodos.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un método para la preparación de micropartículas que tienen una fluidez mejorada. En un aspecto, la invención proporciona un método para procesar micropartículas secas con el fin de mejorar la fluidez que comprende:

(a3) mantener las micropartículas secas en un recipiente cerrado a una temperatura de acondicionamiento durante al menos cinco días para formar micropartículas acondicionadas, donde la temperatura de acondicionamiento y el período de tiempo se seleccionan de modo que el índice de fluidez de las micropartículas acondicionadas sea mayor de alrededor de 60, y donde las micropartículas secas comprenden un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido d,l-poliláctico, ácido poli-1-láctico y copolímeros de estos.

El método comprende el acondicionamiento de las micropartículas de modo que el índice de fluidez de estas sea mayor de 60. En un aspecto adicional de la invención, el acondicionamiento se lleva a cabo de modo que un ángulo de reposo de las micropartículas sea menor de alrededor de 37. El paso (a3) se puede llevar a cabo en una cámara de temperatura controlada.

El método de la presente invención puede comprender antes del paso (a3): (a1) preparar una emulsión que comprende una primera fase y una segunda fase, donde la primera fase comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido d,l-poliláctico, ácido 1-poliláctico y copolímeros de estos y un disolvente para el polímero; (a2) extraer el disolvente de la emulsión para formar micropartículas. La primera fase puede comprender adicionalmente un agente activo.

En el método de la presente invención, la temperatura de acondicionamiento puede ser menor que la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero, y puede estar comprendida entre 20 °C y 25 °C.

Cada una de las micropartículas puede comprender un agente activo, que puede seleccionarse del grupo que consiste en risperidona, 9-hidroxirisperidona y sales farmacéuticamente aceptables de estas.

Características y ventajas

Una característica de la presente invención es que proporciona micropartículas con una fluidez mejorada. Más particularmente, la presente invención proporciona ventajosamente micropartículas con una fluidez

significativamente mejorada para mejorar el procesamiento en cierto equipamiento automático, tal como ciertas máquinas de llenado de viales automáticas y máquinas de elaboración de comprimidos.

Otra característica del método de la presente invención es que produce micropartículas en una forma estable que debería permanecer invariante durante unas condiciones de almacenamiento normales. Ventajosamente, la presente invención puede facilitar el crecimiento cristalino de los agentes activos en la superficie de las micropartículas.

Una característica adicional de la presente invención es que puede usarse para aumentar la dureza de las micropartículas, y de este modo, mejorar la fluidez de las micropartículas. Los métodos de la presente invención también reducen ventajosamente la cohesión interparticular entre las micropartículas.

Una característica adicional de la presente invención es que puede usarse con micropartículas que contienen un agente activo u otra sustancia, así como con micropartículas placebo. Como tal, los procesos pueden usarse ventajosamente con micropartículas cargadas con el fármaco y micropartículas placebo en estudios clínicos con ocultación.

Una ventaja de la presente invención es que el proceso puede llevarse a cabo en recipientes completamente cerrados, fácilmente que se pueden adquirir, eliminando la necesidad de un procesamiento adicional o transferencias de productos, preservando de este modo la esterilidad de las micropartículas.

Otra ventaja de la presente invención es que el proceso puede llevarse a cabo a una temperatura mucho menor que la temperatura de transición vítrea T_g del polímero. El procesamiento a tal temperatura minimiza ventajosamente la aglomeración del producto y la inestabilidad que típicamente ocurre a temperaturas cercanas o superiores a la T_g del polímero.

Otra ventaja más de la presente invención es que los cambios en la fluidez de las micropartículas son reversibles. La fluidez de las micropartículas que contienen un agente activo y de micropartículas placebo se puede mejorar con el proceso de la presente invención, y tales cambios son reversibles.

Las técnicas de procesamiento y formulación de micropartículas convencionales a menudo dan como resultado una fluidez pobre. Resolviendo el problema de la fluidez pobre como un paso final del procesamiento, la presente invención evita ventajosamente la reformulación o rediseño de formulaciones, procesos y equipamiento establecidos.

Breve descripción de las figuras

La presente invención se describe haciendo referencia a los dibujos que la acompañan. En los dibujos, los mismos números de referencia indican elementos funcionalmente similares o idénticos. Adicionalmente, el dígito de la izquierda de un número de referencia identifica el dibujo en el cual el número de referencia aparece por primera vez.

La FIG. 1 representa la medida del ángulo de reposo de las micropartículas;

Las FIGS. 2A y 2B muestran micrografías de las micropartículas antes de llevar a cabo una realización de un proceso de la presente invención; y

Las FIGS. 3A y 3B muestran micrografías de las micropartículas después de llevar a cabo una realización de un proceso de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Resumen

La presente invención se refiere a métodos para la preparación de micropartículas con una fluidez mejorada. "Fluidez" se refiere a la capacidad de las micropartículas para fluir. Las micropartículas que muestran una fluidez pobre se adhieren unas a otras y forman "puentes", tal como cuando son procesadas a través de ciertos equipamientos de llenado automáticos y tolvas. En cambio, las micropartículas que muestran una buena fluidez fluyen libremente y pueden procesarse en equipamientos de formación de comprimidos o de llenado automático sin una aparición significativa de formación de puentes o de retención.

El ángulo de reposo de las micropartículas se puede usar para caracterizar la fluidez de las micropartículas. Como sabrá un experto en la técnica, "ángulo de reposo" se refiere al ángulo limitante de inclinación θ_r , al cual un cuerpo inclinado permanecerá en reposo. Para el cuerpo inclinado en reposo, la fuerza de fricción f puede tener cualquier valor hasta un máximo de $\mu_s N$, donde μ_s es el coeficiente de fricción estática y N es la fuerza normal. El ángulo de reposo θ_r está relacionado con μ_s por la ecuación:

$$\tan \theta_r = \mu_s$$

Con respecto a la presente invención, se puede considerar el ángulo de reposo como el ángulo constante respecto a la horizontal asumido por una pila de micropartículas de forma cónica. La pila se construye dejando caer las micropartículas desde un punto que está por encima de la horizontal, hasta que se mide un ángulo constante.

En una realización de la presente invención, se lleva a cabo un proceso de acondicionamiento de las partículas. El proceso de acondicionamiento se lleva a cabo sobre el producto de micropartículas acabado, antes de cualquier operación de llenado. Debe ser evidente a primera vista para alguien experto en la técnica, que la presente invención no se limita a ningún método particular para preparar un producto de micropartículas acabado. Por ejemplo, se pueden preparar micropartículas acabadas usando métodos de preparación de micropartículas basados en emulsiones. Como alternativa, se pueden usar métodos de separación de fases para preparar micropartículas acabadas. Se presentan métodos adecuados para la preparación de productos de micropartículas acabados en, por ejemplo, las siguientes patentes de los EE. UU.: 3.737.337; 4.389.330; 5.019.400; 5.407.609; 5.650.173; 5.654.008; 5.792.477; 5.916.598 y 6.110.503.

En un aspecto, el método de la presente invención comprende colocar un lote u otra cantidad de micropartículas en un recipiente cerrado. El recipiente cerrado se mantiene a una temperatura de acondicionamiento durante un período de al menos 5 días. La temperatura de acondicionamiento y el período se seleccionan de modo que el índice de fluidez del lote de micropartículas sea mayor de alrededor de 60. Preferentemente, el recipiente cerrado se rota o invierte durante el período para proporcionar el mezclado y, de este modo, reducir o eliminar cualquier gradiente de temperatura que pueda estar presente. Después del período, el lote de micropartículas se puede transferir a una máquina de llenado de viales para llenar los viales con las micropartículas, o a una máquina de formación de comprimidos o similares para un procesamiento adicional.

En una realización preferida de la presente invención, las micropartículas se hacen usando un proceso basado en una emulsión. En una realización preferida de este tipo, el método de la presente invención incluye preparar una emulsión que comprende una primera fase y una segunda fase. La primera fase comprende preferentemente un polímero y un disolvente para el polímero. Cuando se preparan micropartículas que contienen un agente activo, la primera fase comprende adicionalmente el agente activo. La segunda fase es una fase continua, preferentemente una fase acuosa. El disolvente se extrae de la emulsión para formar las micropartículas. Las micropartículas se acondicionan de modo que el índice de fluidez de las micropartículas sea mayor de alrededor de 60. El acondicionamiento se lleva a cabo manteniendo las micropartículas a una temperatura de acondicionamiento durante un período de tiempo de al menos 5 días.

Para asegurar la claridad de la descripción que sigue, se proporcionan las siguientes definiciones. Por "micropartículas" o "microesferas" se quiere dar a entender partículas sólidas que incluyen un polímero que sirve como matriz o aglutinante de la partícula. Un agente activo u otra sustancia se pueden dispersar o disolver en la matriz polimérica. Tal y como se usa en la presente, la expresión "agente activo" se refiere a un agente que posee propiedades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas *in vivo*, por ejemplo, cuando se administra a un animal, incluidos mamíferos, tales como seres humanos. Tal y como se usa en la presente, el término "micropartículas" se pretende que incluya micropartículas que contienen un agente activo así como las micropartículas desprovistas de un agente activo, denominadas en la presente "micropartículas placebo". El polímero es preferentemente biodegradable y biocompatible. Por "biodegradable" se quiere dar a entender un material que debería degradarse por los procesos corporales en productos fácilmente desechables por el cuerpo y que no deberían acumularse en el cuerpo. Los productos de la biodegradación también deben ser biocompatibles con el cuerpo. Por "biocompatible" se quiere dar a entender no tóxico para el cuerpo, farmacéuticamente aceptable, no carcinogénico y que no induce de manera significativa la inflamación de los tejidos corporales. Tal y como se usa en la presente, "cuerpo" se refiere preferentemente al cuerpo humano, pero debe sobreentenderse que cuerpo se pueda referir también a cuerpos animales no humanos. Por "%p" o "% en peso" se quiere dar a entender las partes en peso por 100 partes totales en peso de micropartículas. Por ejemplo, un agente activo al 10% en peso se quiere dar a entender 10 partes de agente activo en peso y 90 partes de polímero en peso. A menos que se indique de otra manera lo contrario, los porcentajes (%) indicados en la presente son en peso. Por "liberación controlada de la micropartícula" o "liberación sostenida de la micropartícula" se quiere dar a entender una micropartícula desde la cual se libera un agente activo u otro tipo de sustancia en función del tiempo. Por "diámetro medio másico" se quiere dar a entender el diámetro al cual la mitad de la distribución (porcentaje en peso) tiene un diámetro mayor y la mitad tiene un diámetro menor.

Métodos de la presente invención

La presente invención proporciona un método tal y como se define en la reivindicación 1 que puede mejorar la fluidez de un producto de micropartículas.

La fluidez del producto de micropartículas se mejora para permitir el procesamiento en tolvas y equipamiento de llenado de viales automático convencionales. Sin el método de la presente invención, las características de fluidez pobres de las micropartículas dan lugar a la formación de puentes en el polvo de las tolvas y a una incapacidad posterior para procesar el producto de micropartículas en el equipamiento automático.

De acuerdo con la presente invención, se lleva a cabo un proceso de acondicionamiento en un producto de micropartículas acabado, tal como un lote o una cantidad de micropartículas preparados por el proceso presentado y descrito en las patentes de los EE. EE. números 5.654.008 y 5.650.173. El lote de micropartículas se acondiciona manteniendo el lote a una temperatura de acondicionamiento durante un período de al menos 5 días. La temperatura de acondicionamiento y el período se seleccionan de manera que el índice de fluidez del lote de micropartículas sea mayor de alrededor de 60. Este proceso de acondicionamiento es preferentemente llevado a cabo a una temperatura por debajo de la Tg del polímero para evitar la aglomeración del producto. El uso de un recipiente abierto y la exposición de las micropartículas al vapor de humedad pueden comprometer la esterilidad y estabilidad del producto final. Por tanto, para garantizar la esterilidad y estabilidad de las micropartículas, el proceso de acondicionamiento se lleva a cabo en un recipiente cerrado con un producto seco. Por ejemplo, el proceso de acondicionamiento puede llevarse a cabo en un recipiente completamente cerrado, que se coloca en una cámara de temperatura controlada. La temperatura en la cámara, y la duración del tiempo que el recipiente está en la cámara, están ambos controlados. Preferentemente, el recipiente se rota o invierte mientras está en la cámara para proporcionar el mezclado. El procesamiento del material en un recipiente cerrado preserva la esterilidad del producto de micropartículas, evita las pérdidas de rendimiento y contaminación asociadas con la manipulación y las transferencias de producto, y minimiza la captura de la humedad evitando el contacto atmosférico.

Se prepararon lotes de micropartículas que contenían risperidona a una escala de veinte kilogramos siguiendo el siguiente proceso. El proceso de 20 kg (8 kg de agente activo y 12 kg de polímero) proporciona una carga de fármaco teórica de las micropartículas del 40% (8 kg/20 kg x 100%).

Se preparó una solución de polímero al 16.7% en peso disolviendo 12 kg del polímero DL 7525 de MEDISORB® (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en acetato de etilo. Se preparó una disolución al 24% en peso disolviendo 8 kg de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en alcohol bencílico. Se preparó una disolución del agente activo/polímero (fase orgánica) mezclando la disolución del fármaco en la disolución del polímero. La solución del agente activo/polímero se mantuvo a una temperatura de 25±5 °C.

La segunda fase continua se preparó preparando una disolución de 600 litros de PVA al 1%, actuando el PVA como un emulsionante. A esta se añadieron 42 kg de acetato de etilo para formar una disolución al 6.5% en peso de acetato de etilo. Se combinaron las dos fases utilizando un mezclador estático tal como el mezclador estático 1" de Kenics comercializado por Chemineer, Inc., North Andover, MA.

Se transfirió la emulsión a un medio de extracción del disolvente. El medio de extracción del disolvente fue una solución al 2.5% de acetato de etilo y agua para inyección (WFI, por sus siglas del inglés) a 5-10 °C. El volumen del medio de extracción del disolvente es de 0,25 L por gramo de la cantidad del lote.

Después de completar el paso de la extracción del disolvente, se recolectaron las micropartículas, se eliminó el agua y se secaron. La temperatura se mantuvo a menos de alrededor de 15 °C.

Se formó entonces otra suspensión con las micropartículas en un tanque de resuspensión usando una disolución de etanol al 25%. La temperatura en el tanque de resuspensión estaba comprendida en el intervalo de alrededor de 0 °C a alrededor de 15 °C. Las micropartículas se transfirieron a continuación de nuevo al tanque de extracción del disolvente para un lavado con otro medio de extracción (solución de etanol al 25%) que se mantuvo preferentemente a 25 °±1 °C.

Las micropartículas se recolectaron, se eliminó el agua y se secaron. La temperatura se incrementó hasta una temperatura superior a alrededor de 20 °C pero por debajo de 40 °C.

Como se demostrará a continuación, el proceso de acondicionamiento de la presente invención, donde las micropartículas se mantienen a una temperatura de acondicionamiento durante un período de tiempo de al menos 5 días, mejora la fluidez de las micropartículas. La tabla 1 a continuación muestra el efecto del proceso de acondicionamiento sobre el ángulo de reposo para muestras de micropartículas de risperidona preparadas de la manera descrita anteriormente.

El ángulo de reposo se midió de la siguiente manera. Se colocó un embudo Nalgene de 100 mm estándar en un soporte de anillo de modo que la salida del embudo estuviera a una altura de aproximadamente tres pulgadas por encima de una superficie horizontal nivelada. Se pesaron aproximadamente 100 g de las micropartículas. Las micropartículas se colocaron en el embudo, provisto de un tapón para bloquear la descarga. Se quitó el tapón y se permitió que las micropartículas fluyeran a través del embudo hasta que se descargó todo el material. Las micropartículas descargadas formaron una pila con un ángulo de reposo característico de las micropartículas que forman la pila. En la FIG. 1 se describe una pila 100 de micropartículas. Se registraron la altura de la pila (h), el diámetro de la pila (d) y la anchura (w) donde se midió la altura de la pila. El ángulo de reposo se calculó a partir de las dimensiones registradas de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\theta_r = \tan^{-1} \left(\frac{\text{altura } (h)}{\text{anchura } (w)} \right)$$

θ_r es el ángulo de inclinación al cual las micropartículas que forman la pila 100 permanecen en reposo. Las micropartículas que tienen una fluidez pobre tienen un ángulo de reposo más elevado (es decir, forman una pila más alta con una altura (h) mayor) que las micropartículas que tienen una fluidez mayor. Al contrario, las micropartículas con una fluidez mejorada tienen un ángulo de reposo más bajo (es decir, forman una pila más baja y más ancha con una altura (h) menor) que las micropartículas con una fluidez más pobre.

Aunque no se necesitó el diámetro de la pila (d) para calcular θ_r , el parámetro (d) proporcionó información cualitativa adicional sobre la fluidez. Como puede verse en la FIG. 1, si (d) no es igual al doble de la anchura (w), entonces se forma un cono truncado (se trunca la parte superior puntiaguda del cono). Se observó que las micropartículas con una buena fluidez tendían a formar un cono truncado, mientras que las micropartículas con una fluidez peor tendían a formar un cono más definido con (d) sustancialmente igual al doble de la anchura (w).

TABLA 1

Muestra	Tratamiento	Ángulo de reposo (°)	Propiedad de flujo
(no cribada)	Ninguno	38,7	Pobre
(cribada) ¹	Ninguno	37,5	Pobre
		36,9	
(no cribada)	24 horas a 72 °F	25,6	Buena
		27,6	
(cribada) ¹	1 semana a 72 °F	21,3	Excelente
		23,7	

¹ tamiz de 150 micrones

La tabla 1 muestra el tratamiento o proceso de acondicionamiento al que sometió la muestra de micropartículas, el ángulo de reposo (tal como se midió por el proceso descrito anteriormente con respecto a la FIG. 1) y una evaluación de la fluidez o propiedad de flujo para cada muestra. Las dos primeras muestras que mostraron una fluidez pobre no se sometieron al proceso de acondicionamiento de la presente invención. El ángulo de reposo para estas micropartículas fue mayor de 35°. La muestra que mostró una buena fluidez se mantuvo a una temperatura de acondicionamiento de 72 °F durante un período de 24 horas; el ángulo de reposo para estas micropartículas estaba comprendido entre alrededor de 25.6° y alrededor de 27.6°. La fluidez de las micropartículas mejoró hasta llegar a ser excelente manteniendo las micropartículas durante una semana a 72 °F, como muestra la última muestra de la tabla 1. El ángulo de reposo para la última muestra de la tabla 1 estaba comprendido entre alrededor de 21.3° y 3.7°.

Se preparó otro lote de micropartículas de risperidona de la manera anteriormente descrita. El efecto del tiempo de acondicionamiento sobre el ángulo de reposo para este lote de micropartículas se muestra en la tabla 2 a continuación.

TABLA 2

Días a 20-25 °C	Ángulo de Reposo (°)	Propiedad de flujo
0	41,9	Pobre
2	24,8	Buena
3	23,2	Buena
4	23,2	Buena
5	21,8	Excelente
6	18,4	Excelente

La tabla 2 muestra el ángulo de reposo (como se midió por el proceso descrito anteriormente con respecto a la FIG. 1) y la propiedad de flujo como una función del número de días que se mantuvieron las micropartículas a una temperatura de acondicionamiento en el intervalo de 20-25 °C. En el día cero (0), que se corresponde con ningún proceso de acondicionamiento, la fluidez de las micropartículas fue pobre, y el ángulo de reposo fue de alrededor de 42°. Al incrementar la duración del período de acondicionamiento (días a 20-25 °C), mejoró la fluidez de las micropartículas. La fluidez mejorada se caracteriza por un descenso en el ángulo de reposo.

Para caracterizar más detalladamente las micropartículas que mostraban una fluidez mejorada, se prepararon micrografías de las micropartículas con microscopios de fuerza atómica (AFM, por sus siglas en inglés) antes del proceso de acondicionamiento de la presente invención y para las mismas partículas después de llevar a cabo el proceso de la presente invención. En AFM, una aguja con un diámetro de punta del orden de 10-20 nm y una longitud de alrededor de 10 μ, barre a través de la superficie de una muestra mientras oscila verticalmente o "golpetea". Los datos de refracción de la aguja proporcionan tanto información geométrica como de la composición de la superficie de la muestra.

Se prepararon micrografías de AFM para muestras de micropartículas de los lotes indicados en la tabla 1 y de otro lote de micropartículas de risperidona preparadas de la manera anteriormente descrita. Se preparó un conjunto de micrografías de micropartículas "preacondicionadas", es decir, antes de llevar a cabo el proceso de

acondicionamiento de la presente invención. Las micrografías precondicionadas se muestran en las FIGS. 2A y 2B. Las micrografías de las FIGS. 2A y 2B exhiben áreas de fase oscura grandes 200 de lo que parece ser un material amorfo o nanocristalino.

5 Se preparó otro conjunto de micrografías en micropartículas “posacondicionamiento”, es decir, después de llevar a cabo el proceso de acondicionamiento de la presente invención. Las micrografías posacondicionadas se muestran en las FIGS. 3A y 3B. Las micrografías de las FIGS. 3A y 3B muestran cristales 300 mucho más numerosos y mayores (de una longitud de hasta varios micrones) que los presentes en las micrografías preacondicionadas de las FIGS. 2A y 2B.

10 Como se evidencia en las micrografías preacondicionadas de las FIGS. 2A y 2B, las micropartículas incluían un agente activo (en este caso risperidona) en la superficie, mayoritariamente en su forma amorfa. Como se evidencia en las micrografías posacondicionadas de las FIGS. 3A y 3B, a través del proceso de acondicionamiento de la presente invención, el agente activo de la superficie de las micropartículas se ha convertido mayoritariamente en su forma cristalina. Las micropartículas posacondicionadas con el agente activo de la superficie en forma cristalina mostraron una fluidez mejorada tal como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, se pueden preparar micropartículas con una fluidez mejorada de acuerdo a la presente invención, permitiendo el crecimiento cristalino del agente activo presente en la superficie de las micropartículas.

20 Como se evidencia en las FIGS. 2A-3B, el crecimiento cristalino de la risperidona de la superficie de las micropartículas ocurrió durante el proceso de acondicionamiento de la presente invención. El proceso de acondicionamiento se llevó a cabo a una temperatura de acondicionamiento en el intervalo comprendido entre alrededor de 20 °C y alrededor de 25 °C. Estas temperaturas son también mucho menores que la Tg del polímero (aproximadamente 45 °C), lo que se prefiere ya que evita la posibilidad de la aglomeración del producto.

25 Se llevaron a cabo ensayos adicionales para determinar el efecto del acondicionamiento en las micropartículas placebo. Se prepararon lotes de micropartículas placebo a una escala de 20 kg usando un proceso similar al descrito anteriormente para las micropartículas de risperidona. Se mejoró la fluidez de las micropartículas placebo acondicionando las micropartículas placebo manteniéndolas a la temperatura de acondicionamiento durante un período de tiempo. Este resultado se puede observar en la tabla 3, descrita en más detalle a continuación.

30 Unos ensayos adicionales revelaron, inesperadamente, que los cambios en la fluidez son reversibles. Particularmente, se pueden revertir las mejoras en la fluidez y empeorar la fluidez reprocesando las micropartículas usando vacío o acciones mecánicas. A continuación, se puede revertir el empeoramiento y restaurar la fluidez mejorada reacondicionando las micropartículas manteniéndolas a la temperatura de acondicionamiento durante un período de tiempo.

40 El efecto del reprocesamiento y reacondicionamiento de las micropartículas placebo y de las micropartículas que contienen un agente activo, se ilustra en la tabla 3 a continuación. Se prepararon lotes de micropartículas placebo y micropartículas de risperidona de acuerdo con el proceso de 20 kg descrito anteriormente. Para cada lote, se anotó el régimen de tratamiento, junto con el ángulo de reposo tal como se midió por el proceso descrito anteriormente con respecto a la FIG. 1. “Acondicionado”, como se usa en la tabla 3, se refiere a micropartículas que se han mantenido a una temperatura de acondicionamiento durante un período de tiempo, principalmente mantenidas a 25 °C durante al menos cinco días. Como se puede ver a partir de los lotes A y B, el reprocesamiento haciendo girar las micropartículas en un tamiz vibratorio a vacío, incrementó el ángulo de reposo, y de este modo empeoró la fluidez. Se puede ver un empeoramiento similar en la fluidez del lote C reprocesado en el tamiz vibratorio sin vacío. Cuando las micropartículas de los lotes A y B se reacondicionaron manteniéndolas a 25 °C durante un período de al menos cinco días, el ángulo de reposo disminuyó, y de este modo mejoró la fluidez.

TABLA 3

Lote	Tratamiento	Ángulo de reposo (grados)
A	Secado en un tamiz	25,1
	Secado a vacío en un tamiz vibratorio	35,7
	Acondicionado 5 d/25 °C	23,7
B	Acondicionado	22,7
	Reprocesado en un tamiz vibratorio con vacío durante 2 d	43,8
	Reacondicionado 8 d/25 °C	32,0
	Reacondicionado 39 d/25 °C	24,2
C	Acondicionado	22,2
	Reprocesado en un tamiz vibratorio (sin vacío) durante 1 d	45,9
D (Placebo)	Congelado 3 años	40,7
	Secado 15 d con aire seco a 50 scfh (temp. ambiente)	41,1
	Acondicionado 10 d/45 °C	29,1
E (Placebo)	3 años a temperatura ambiente	19,1
	24 horas a vacío	26,5
	Haciendo girar las micropartículas a 45 000 revoluciones en un friabilizador	31,6
F	Acondicionado	19,7
	24 horas a vacío	24,1
	Haciendo girar las micropartículas a 45 000 revoluciones en un friabilizador	34,5
	Acondicionado 5 h/45 °C	22,0
	Acondicionado 10 d/temperatura ambiente	20,7

5 Exponer las micropartículas placebo (lote D) a aire seco a temperatura ambiente durante 15 días no fue suficiente para mejorar la fluidez. Sin embargo, se observó una mejora en la fluidez de estas micropartículas después de exponerlas a 45 °C durante 10 días. En la tabla 3, en los datos del lote E, se puede ver el empeoramiento en la fluidez de las micropartículas placebo resultante de hacer girar las partículas y de aplicar vacío por separado.

10 En la tabla 3, en los datos del lote F, se puede ver el empeoramiento en la fluidez de las micropartículas que contienen un agente activo resultante de aplicar vacío y de hacer girar las micropartículas por separado. Los datos del lote F también muestran la mejora posterior en la fluidez a través del reacondicionamiento.

15 La cohesión interparticular es un factor que afecta a la fluidez del polvo a granel. La cohesión interparticular aumenta con el aumento de la cohesión termodinámica (determinada por la energía superficial), la disminución de la dureza, el aumento de la tensión de almacenamiento (tendencia al apelmazamiento) y el aumento de la afinidad por la humedad. Se llevaron a cabo varios ensayos (ver la tabla 4 a continuación) para caracterizar estos parámetros en muestras de micropartículas expuestas a varios pasos de procesamiento y acondicionamiento.

TABLA 4

Técnica	Propiedad particular
Cromatografía de gases inversa (IGC)	Química superficial o energía de cohesión (Wc)
Compactación uniaxial	Dureza o rigidez
Dilatometría	Temp. de ablandamiento térmico (temp. máx. de almacenamiento)
Adsorción/Desorción de humedad	Interacción con la humedad

20 Los ensayos dilatométricos produjeron unas temperaturas de ablandamiento térmico similares a las temperaturas de transición vítrea (Tg) de las muestras respectivas. Como el almacenamiento se lleva a cabo a temperaturas claramente inferiores a estas temperaturas, no parece que la tensión de almacenamiento sea un factor que afecte a la fluidez.

25 La cromatografía de gases inversa (IGC) se basa en los mismos principios físicos que la cromatografía de gases estándar. Sin embargo, la fase estacionaria en la IGC es una columna empaquetada con el polvo de interés. La fase móvil comprende moléculas de un gas sonda que se mueve a través de la columna empaquetada y se adsorbe y desorbe del polvo. La velocidad y grado de absorción/desorción están determinadas por la densidad superficial de las moléculas de gas sonda y el polvo. La química superficial (energías superficiales) del polvo se puede calcular, ya que la química superficial de las moléculas sonda es conocida.

30 La compactación uniaxial determina las propiedades mecánicas particulares, incluida la dureza. Las medidas de compresibilidad se llevaron a cabo por compactación uniaxial. Se aplicó una tensión axial a una velocidad especificada a una celda de compactación que contenía las micropartículas. Al incrementar la tensión, la muestra se

asienta, se vuelve más densa, y finalmente cede y se compacta a través de la deformación o fractura de las partículas. Una vez que se elimina la tensión, la muestra se recupera (o vuelve a la situación anterior) parcialmente. El grado en el que ocurre la recuperación depende de las propiedades elásticas/plásticas del material. A través del análisis de compactación de la respuesta a la tensión ejercida/deformación, se pueden calcular las características elásticas/plásticas del material en términos de las propiedades mecánicas tales como el límite elástico, la dureza, la resistencia y la rigidez.

La dilatometría es la medida primaria usada para evaluar la tendencia al apelmazamiento, midiendo las propiedades mecánicas y físicas de un polvo en unas condiciones ambientales fijas. Un tipo de dilatometría es la dilatometría condicionada o apelmazante que se usa para identificar los límites críticos de temperatura y humedad combinadas que previenen la compactación y apelmazamiento de la muestra. Este tipo de dilatometría se lleva a cabo generalmente como un ciclo térmico a un nivel de humedad especificado que se correlaciona con condiciones típicas de almacenamiento. Un segundo tipo de dilatometría es la dilatometría con una velocidad de calentamiento constante (CHR). La dilatometría CHR se usa para determinar las características de ablandamiento térmico del polvo y la temperatura máxima de almacenamiento. Las muestras deben almacenarse a una temperatura por debajo de la "temperatura de sinterización", la temperatura a la cual el polvo comienza a mostrar las características del ablandamiento. Como sabrá un experto en la técnica, se puede usar un dilatómetro que incluya una celda de muestra con el polvo de interés para determinar la temperatura de sinterización.

Se pueden usar los cambios de peso en muestras pequeñas de mg, para medir la adsorción/desorción de la humedad. Por ejemplo, se puede usar una electrobalanza de tipo Kohn para medir cambios de peso en la muestra en polvo según se va sometiendo a cambios progresivos del 5% de la humedad relativa (HR). Se puede monitorizar el cambio de peso por adsorción hasta un 95% de HR, seguido por desorción, para producir un ciclo adsorción/desorción del 5 al 95% de HR.

La tabla 5, a continuación, muestra los resultados de la caracterización de las isothermas de contenido de humedad, trabajo de cohesión superficial (Wc) y la dureza de las partículas para cuatro lotes de micropartículas preparadas de acuerdo con el proceso descrito anteriormente. Los resultados de la dureza de las partículas se correlacionan bien con la fluidez relativa a lo largo de toda la gama de las muestras, aumentando con la fluidez mejorada. El Wc, que tiende a disminuir con la fluidez mejorada, no se correlaciona de una manera tan fuerte con la fluidez. Los resultados de la isoterma de adsorción/desorción de la humedad no tuvieron nada de extraordinario para la mayoría de las muestras. Sin embargo, se observó una gran histéresis en la muestra preacondicionada (lote II).

TABLA 5

Lote	I (Placebo)	II	III	IV		
Tratamiento	Preacondicionado ¹	Preacondicionado	Acondicionado ²	Acondicionado	Reprocesado (2 días) ³	Reprocesado (1 día) ⁴
Fluidez observada	La peor: se pega a las superficies	2. ^a peor: apelmazamiento significativo	2. ^a mejor: apelmazamiento significativo	La mejor	Mala	Mala
Trabajo de cohesión, Wc (dina/cm)	379	291	207	253	245	300
Dureza de la partícula, H (MPa)	0,24	0,28	0,41	0,55	0,26	0,22
Cohesión normalizada (Wc/H) (dina/cm MPa)	1547	1048	511	459	933	1390
Histéresis de la isoterma del contenido de humedad	Ninguna	Grande	Pequeña	Pequeña	Pequeña	Pequeña

¹ Material recién descargado del secador y conservado congelado (-16 °C)

² Material expuesto más de 5 días a 25 °C

³ Material acondicionado expuesto durante 2 días al tamiz vibratorio con vacío

⁴ Material acondicionado expuesto durante 1 día al tamiz vibratorio sin vacío

Parece desprenderse de este estudio que el proceso de acondicionamiento sirve para endurecer las superficies de las micropartículas. Al endurecer las micropartículas, se mejoró la fluidez. Como se muestra en la tabla 5, las

micropartículas con una dureza mayor de alrededor de 0,4 MPa mostraron la mejor fluidez. Los procesos físicos (de acción mecánica y vacío) sirven para revertir los efectos del acondicionamiento, presumiblemente al provocar la producción de una superficie defectuosa.

5 Como se muestra y describe con más detalle a continuación, se apreciaron las mismas observaciones generales para las micropartículas placebo que para las micropartículas que contenían el agente activo. Como tales, es altamente improbable que las observaciones de endurecimiento/ablandamiento estén relacionadas con la disposición de las cadenas del polímero en la superficie de la micropartícula. El acondicionamiento puede servir con un proceso de recocido que da como resultado una disposición de la cadena polimérica más relajada, que da como resultado micropartículas menos cohesivas y más duras. La acción mecánica puede servir para alterar esta disposición.

15 El W_c (definido como el trabajo termodinámico requerido para separar dos partículas) fue significativamente mayor para el placebo (lote I comparado con los lotes cargados con el fármaco). Entre los lotes cargados con el fármaco, el W_c disminuyó durante el acondicionamiento (lote II). Adicionalmente, se observó una gran histéresis de la isoterma de adsorción en las muestras preacondicionadas (lote II) que prácticamente desapareció después del acondicionamiento. Esta observación es consecuente con un cambio en la forma del fármaco de la superficie y concuerda con observaciones anteriores del crecimiento cristalino del fármaco de la superficie durante el acondicionamiento.

20 Sobre la base de estos resultados, parece que la sola superficie del polímero puede comunicar una energía superficial elevada que se enmascara o disminuye con la presencia del fármaco. Adicionalmente, según la forma del fármaco de la superficie cambia de amorfa (o semicristalina) a predominantemente cristalina, la energía superficial disminuye de nuevo. El reprocesamiento no afecta significativamente al W_c , lo que es esperable, ya que los cambios en la forma del fármaco han finalizado y no se espera que se vean afectados por el reprocesamiento por la acción mecánica y/o el vacío.

30 Sobre la base de estos resultados, el aumento de la fluidez se puede atribuir principalmente a aumentos en la dureza de las partículas y, en menor medida, a disminuciones en el trabajo de cohesión. Como se ve en la tabla 5, se halló que un parámetro de cohesión normalizado (W_c dividido por la dureza de las partículas) que representa la cohesión interparticular aparente se correlaciona bien con la fluidez aparente.

35 El ángulo de reposo es un parámetro que se puede usar para caracterizar la fluidez. Como se indica en R.L. Carr, "Evaluating Flow Properties of Solids," CHEMICAL ENGINEERING, 18 de enero de 1965, pp. 163-168; y R.L. Carr, "Classifying Flow Properties of Solids," CHEMICAL ENGINEERING, 1 de febrero de 1965, pp. 69-72, la evaluación de las características de flujo de un polvo seco implica el uso de cuatro propiedades: (1) el ángulo de reposo; (2) el ángulo de espátula; (3) la compresibilidad; y (4) la cohesión. Como sabe un experto en la técnica, los cuatro parámetros anteriores pueden denominarse los "parámetros de Carr". El ángulo de espátula se define como el ángulo que se forma cuando un material se eleva en una superficie plana fuera del volumen de una pila. El ángulo de espátula da un ángulo relativo de fricción interna o un ángulo de ruptura para un material seco. La compresibilidad se calcula a partir de medidas de la densidad aparente suelta y compactada. El porcentaje de compresibilidad se calcula a partir de la siguiente fórmula:

40 $\% \text{ de compresibilidad} = 100 (P-A)/P$

45 Donde P = densidad aparente compactada y A = densidad aparente suelta. La cohesión se refiere a la cantidad de energía necesaria para separar agregados de partículas cohesivas en un tiempo especificado. La cohesión puede determinarse haciendo vibrar el material en polvo a través de tamices y determinando el porcentaje en peso de material retenido en cada tamiz.

50 Cada uno de los cuatro parámetros de Carr se puede convertir en un índice usando una puntuación. Un ejemplo de una tabla de conversión de puntuaciones se muestra a continuación como la tabla 6. El valor de cada parámetro de Carr se convierte en un valor numérico, y los valores numéricos de los cuatro parámetros se suman para dar el índice de fluidez. Por ejemplo, los siguientes valores medidos de los parámetros de Carr se convirtieron en un índice de fluidez de 65.5 usando las puntuaciones de la tabla 6.

TABLA 6

<u>Fluidez y comportamiento</u>		<u>Ángulo de reposo</u>		<u>Compresibilidad</u>		<u>Ángulo de espátula</u>		<u>Cohesión</u>	
Clasificación	Puntos totales	Grados	Puntos	%	Puntos	Grados	Puntos	%	Puntos
Excelente (no se necesita ayuda, no formarán arcos)	90-100	25	25	5	25	25	25		
		26-29	24	6-9	23	26-30	24		
		30	22,5	10	22,5	31	22,5		
Bueno (no se necesita ayuda, no formarán arcos)	80-89	31	22	11	22	32	22		
		32-34	21	12-14	21	33-37	21		
		35	20	15	20	38	20		
Relativamente bueno (no se necesita ayuda, pero hacerlo vibrar si es necesario)	70-79	36	19,5	16	19,5	39	19,5		
		37-39	18	17-19	18	40-44	18		
		40	17,5	20	17,5	45	17,5		
Pasable (en el límite, el material puede colgar)	60-69	41	17	21	17	46	17		
		42-44	16	22-24	16	47-59	16		
		45	15	25	15	60	15	<6	15
Pobre (debe agitarse y hacerlo vibrar)	40-59	46	14,5	26	14,5	61	14,5	6-9	14,5
		47-54	12	27-30	12	62-74	12	10-	12
		55	10	31	10	75	10	29	10
								30	
Muy pobre (agitar con más vigor)	20-39	56	9,5	32	9,5	76	9,5	31	9,5
		57-64	7	33-36	7	77-89	7	32-	7
		65	5	37	5	90	5	54	5
				38				55	
Extremadamente pobre (agitación especial, tolva o ing.)	0-19	66	4,5	39-45	4,5	91	4,5	56	4,5
		67-89	2 0	>45	2 0	92-99	2 0	51-	2 0
		90				>99		79	
								>79	

<i>Parámetro de Carr</i>	<i>Valor medido</i>	<i>Puntuación</i>
Ángulo de reposo	37,3°	18
Ángulo de espátula	51,3°	16
Compresibilidad	15,6%	19,5
Cohesión	19,4%	12
Puntuación total = Índice de fluidez =		65,5

- 5 Usando un equipo medidor de las características del polvo se pueden medir los parámetros de Carr y se puede calcular el índice de fluidez. Un equipo medidor de las características del polvo de este tipo es el modelo PT-N Powder Characteristics Tester, comercializado por Hosokawa Micron Powder Systems, Summit, Nueva Jersey. El PT-N proporciona siete medidas mecánicas (ángulo de reposo, compresibilidad, ángulo de espátula, cohesión, ángulo de caída, dispersabilidad y ángulo de diferencia) y tres medidas de apoyo (densidad aparente suelta, densidad aparente compactada y uniformidad) de muestras de polvo seco. El PT-N incluye un microordenador que incluye la programación para calcular el índice o puntuación de cada parámetro de Carr, así como para calcular el índice global de fluidez.
- 10
- 15 El efecto del acondicionamiento y reprocesamiento sobre la fluidez, los parámetros de Carr y la temperatura de transición vítrea Tg del polímero se pueden ver en la tabla 7, a continuación. Se muestran el tiempo de flujo, los cuatro parámetros de Carr, el índice de fluidez y la Tg para cuatro lotes de micropartículas acondicionadas y reprocesadas. El lote I fueron micropartículas placebo; los lotes restantes fueron micropartículas de risperidona. Las micropartículas acondicionadas se mantuvieron a 25 °C durante un período de, al menos, cinco días. Las micropartículas reprocesadas se expusieron a un tamizado con vibración a vacío durante 24 horas. Se midieron los parámetros de Carr y el índice de fluidez con el modelo PT-N Powder Characteristics Tester descrito anteriormente.
- 20

TABLA 7

Lote	Descripción	Tiempo (s) ¹	Parámetros de Carr ⁴				Índice de fluidez ⁴	Tg (°C)	Relajación entálpica (J/g)
			Ángulo de reposo (grados)	Ángulo de espátula (grados)	Compresibilidad (%)	Cohesión (%)			
G	Acondicionado ²	12,5	37,3	51,3	15,6	19,4	65,5	42,1	1,83
	Reprocesado ³	24,2	46,4	70,5	19,5	34,5	51,0	45,2	1,61
H	Acondicionado	11,3	32,7	61,0	16,1	24,9	67,0	45,3	2,08
	Reprocesado	12,2	39,7	63,9	15,7	18,9	61,0	45,6	1,63
I (placebo)	Acondicionado	13,1	33,5	66,9	16,3	19,9	64,5	51,8	9,47
	Reprocesado	15,6	42,8	70,7	26,0	31,5	49,5	51,5	8,26
J	Acondicionado	10,7	33,9	60,1	15,1	24,5	68,0	44,1	2,29
	Reprocesado	>300	49,0	76,0	24,0	79,2	39,5	41,0	1,29

¹ Medido con el sistema medidor de polvo de Pharma Test
² Material expuesto a más de 5 días a 25 °C
³ Material expuesto a tamizado con vibración a vacío durante 24 horas
⁴ Medido con el medidor de polvo de Hosokawa (PT-N)

5 Como se puede ver a partir de la tabla 7, las micropartículas acondicionadas tuvieron un ángulo de reposo de menos de alrededor de 37 °C. Se observó que el índice de fluidez resultó ser una buena predicción del flujo del material a granel. Cuando el índice de fluidez fue mayor de alrededor de 60, se obtuvo una fluidez de las micropartículas aceptable. La transición vítrea del polímero se midió también en estas muestras usando un calorímetro diferencial de barrido modulado. Aunque la temperatura de transición vítrea (Tg) varió poco, la entalpía de relajación (J/g) se redujo significativamente con el reprocesamiento. Estos datos apoyan la teoría de que la dureza está relacionada con la disposición de las cadenas superficiales del polímero. Las cadenas poliméricas de las micropartículas acondicionadas están en un estado más relajado, lo que se refleja en una mayor entalpía de relajación. Las cadenas poliméricas en las micropartículas reprocesadas están menos relajadas, lo que se refleja en una menor entalpía de relajación.

15 Los agentes activos preferidos que pueden encapsularse por el proceso de la presente invención incluyen 1,2-benzazoles, más particularmente, 1,2-benzisoxazoles y 1,2-benzisotiazoles sustituidos con piperidinilo en la posición 3. Los agentes activos más preferidos para este tipo de tratamiento por el proceso de la presente invención son 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("risperidona") y 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("9-hidroxirisperidona") y las sales farmacéuticamente aceptables de estas. El más preferido es la risperidona (dicho término, como se usa en la presente, se pretende que incluya sus sales farmacéuticamente aceptables). La risperidona se puede preparar de acuerdo con lo que muestra la patente de los EE. UU. número 4.804.663. La 9-hidroxirisperidona se puede preparar de acuerdo con lo que muestra la patente de los EE. UU. número 5.158.952.

30 Los materiales matriciales poliméricos son el ácido poliglicólico, el ácido d,l-poliláctico, el ácido 1-poliláctico o copolímeros de los anteriores. En el método de la presente invención se pueden usar varios materiales de tipo poli(láctida-co-glicólido) (PLGA) comercializados. Por ejemplo, el ácido poli(d,l-láctico-co-glicólico) es comercializado por Alkermes, Inc. (Blue Ash, OH). Un producto adecuado comercializado por Alkermes, Inc. es un ácido poli(d,l-láctico-co-glicólico) 50:50, conocido como MEDISORB® 5050 DL. Este producto tiene un porcentaje de composición molar del 50% de lactida y 50% de glicólido. Otros productos comercializados adecuados son MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL y el ácido poli(d,l-láctico) (100 DL). Boehringer Ingelheim (Alemania) también comercializa los poli(láctida-co-glicólidos) bajo su marca Resomer®, p. ej., PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 72:25 (Resomer® RG 752) y d,l-PLA (Resomer® RG 206), así como Birmingham Polymers

(Birmingham, Alabama). Estos copolímeros están disponibles en una amplia gama de pesos moleculares y proporciones de ácido láctico respecto a ácido glicólico.

El polímero más preferido para usar en la práctica de la presente invención es el copolímero poli(d,l-lactida-co-glicólido). Se prefiere que la relación molar de lactida respecto a glicólido en tal copolímero esté comprendida en el intervalo de alrededor de 85:15 a alrededor de 50:50.

El peso molecular del material matricial polimérico tiene cierta importancia. El peso molecular debe ser lo suficientemente alto como para permitir la formación de recubrimientos poliméricos satisfactorios, es decir, el polímero debe formar una buena película. Normalmente, un peso molecular satisfactorio está en el intervalo de 5000 a 500 000 daltons, preferentemente alrededor de 150 000 daltons. Sin embargo, ya que las propiedades de la película también dependen parcialmente del material matricial polimérico que se está usando, es muy difícil especificar un intervalo apropiado de pesos moleculares para todos los polímeros. El peso molecular del polímero también es importante desde el punto de vista de su influencia en la velocidad de biodegradación del polímero. Para una liberación del fármaco a través de un mecanismo de difusión, el polímero está intacto mientras se libera el fármaco de las micropartículas. El fármaco puede liberarse también de las micropartículas al bioerosionarse los excipientes poliméricos. Seleccionando de manera apropiada los materiales poliméricos se puede hacer una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes muestran propiedades tanto de una liberación difusional como de una liberación por biodegradación. Esto es útil cuando se establecen patrones de liberación multifásicos.

La formulación preparada por el proceso de la presente invención puede contener un agente activo disperso en el material matricial polimérico de las micropartículas. La cantidad de tal agente incorporado a las micropartículas normalmente varía desde alrededor del 1% en peso a alrededor del 90% en peso, preferentemente del 30 al 50% en peso, más preferentemente del 35 al 40% en peso.

Otros agente biológicamente activos incluyen agentes anticonceptivos no esteroides; agentes parasimpatomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes; descongestionantes; sedantes hipnóticos; esteroides; sulfonamidas; agentes simpatomiméticos; vacunas; vitaminas; antimaláricos; agentes antimigraña; agentes antiparkinsonianos como la L-dopa; antiespasmódicos; agentes anticolinérgicos (p. ej., oxibutinina); antitusivos; broncodilatadores; agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; narcóticos como la codeína, dihidrocodeína, meperidina, morfina y similares; analgésicos no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno y similares; antagonistas del receptor opioide, tales como naltrexona y naloxona; antibióticos tales como la gentamicina, tetraciclina y penicilinas; agentes anticancerosos; anticonvulsivos; antieméticos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agente no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y fármacos citotóxicos.

Otros agentes activos adecuados más incluyen estrógenos, antibacterianos; antifúngicos; antivirales; anticoagulantes; anticonvulsivos; antidepresivos; antihistamínicos y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen péptidos y proteínas, análogos, muteínas y fragmentos activos de estos, tales como inmunoglobulinas, anticuerpos, citocinas (p. ej., linfocinas, monocinas, quimocinas), factores de coagulación sanguínea, factores hematopoyéticos, interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones (β -IFN, α -IFN y γ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor necrótico tumoral, factores estimuladores de colonias (p. ej., GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, enzimas (p. ej., superóxido dismutasa, activador tisular del plasminógeno), supresores tumorales, proteínas de la sangre, hormonas y análogos de hormonas (p. ej., la hormona del crecimiento, la hormona adrenocorticotropa y la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vacunas (p. ej., antígenos víricos, bacterianos y tumorales); somatostatina; antígenos; factores de coagulación de la sangre; factores de crecimiento (p. ej., el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento similar a la insulina), inhibidores proteicos, antagonistas proteicos y agonistas proteicos; ácidos nucleicos, tales como moléculas antisentido; oligonucleótidos y ribozimas. Los agentes de peso molecular bajo adecuados para usar en la invención incluyen agentes antitumorales tales como el clorhidrato de bleomicina, el carboplatino, el metotrexato y la adriamicina; agentes analgésicos y antipiréticos; antitusivos y expectorantes como el clorhidrato de efedrina, clorhidrato de metilefedrina, clorhidrato de noscapina y fosfato de codeína; sedantes tales como el clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de procloroperazina y sulfato de atropina; relajantes musculares tales como el cloruro de tubocurarina; antiepilépticos tales como la fenitoína sódica y etosuximida; agentes antiulcerosos tales como la metoclopramida; antidepresivos tales como la clomipramina; agentes antialérgicos tales como la difenhidramina; cardiotónicos tales como el teofilol; agentes antiarrítmicos tales como el clorhidrato de propanolol; vasodilatadores tales como el clorhidrato de diltiazem y el sulfato de bamestán; diuréticos hipotensores tales como el pentolinio y el clorhidrato de ecarazina; agentes antiuréticos tales como la metformina; anticoagulantes tales como el citrato sódico y la heparina; agentes hemostáticos tales como la trombina, el bisulfito sódico de la menadiona y acetomenaftona; agentes antituberculosos tales como la isoniazida y el etanbutol; hormonas tales como el fosfato sódico de la prednisolona y el metimazol.

Conclusión.

- 5 Aunque se han descrito varias realizaciones de la presente invención anteriormente, debe sobreentenderse que se han presentado solo a modo de ejemplo, y no como una limitación. La presente invención no se limita a los métodos para procesar micropartículas que contienen un agente activo, a micropartículas placebo o a un agente activo particular o disolvente, ni está la presente invención limitada a una escala o tamaño de lote particular. Así, la amplitud y el alcance de la presente invención no se deben limitar a ninguna de las realizaciones ilustrativas descritas anteriormente, sino que deben definirse solo de acuerdo con las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para procesar micropartículas secas con el fin de mejorar la fluidez, que comprende:
(a3) mantener las micropartículas secas en un recipiente cerrado a una temperatura de acondicionamiento durante al menos cinco días para formar las micropartículas acondicionadas, donde la temperatura de acondicionamiento y el período de tiempo se seleccionan de modo que el índice de fluidez de las micropartículas acondicionadas sea mayor de alrededor de 60, y donde las micropartículas secas comprenden un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido d,1-poliláctico, el ácido 1-poliláctico y copolímeros de los anteriores.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende antes del paso (a3):
(a1) preparar una emulsión que comprende una primera fase y una segunda fase, donde la primera fase comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido d,1-poliláctico, ácido 1-poliláctico y copolímeros de los anteriores, y un disolvente para el polímero;
(a2) extraer el disolvente de la emulsión para formar las micropartículas.
3. El método de la reivindicación 1, donde el paso (a3) se lleva a cabo en una cámara con la temperatura controlada.
4. El método de cualquier reivindicación precedente, donde la temperatura de acondicionamiento es menor que la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero.
5. El método de cualquier reivindicación precedente, donde la temperatura de acondicionamiento está comprendida entre 20 °C y 25 °C.
6. El método de cualquier reivindicación precedente, donde cada una de las micropartículas comprende un agente activo.
7. El método de la reivindicación 6 cuando se anexa a la reivindicación 2, donde la primera fase además comprende un agente activo.
8. El método de la reivindicación 6 o de la reivindicación 7, donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en risperidona, 9-hidroxirisperidona y sales farmacéuticamente aceptables de estas.

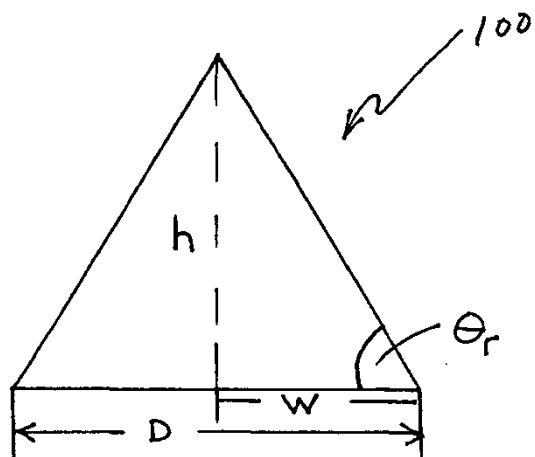


FIG. 1

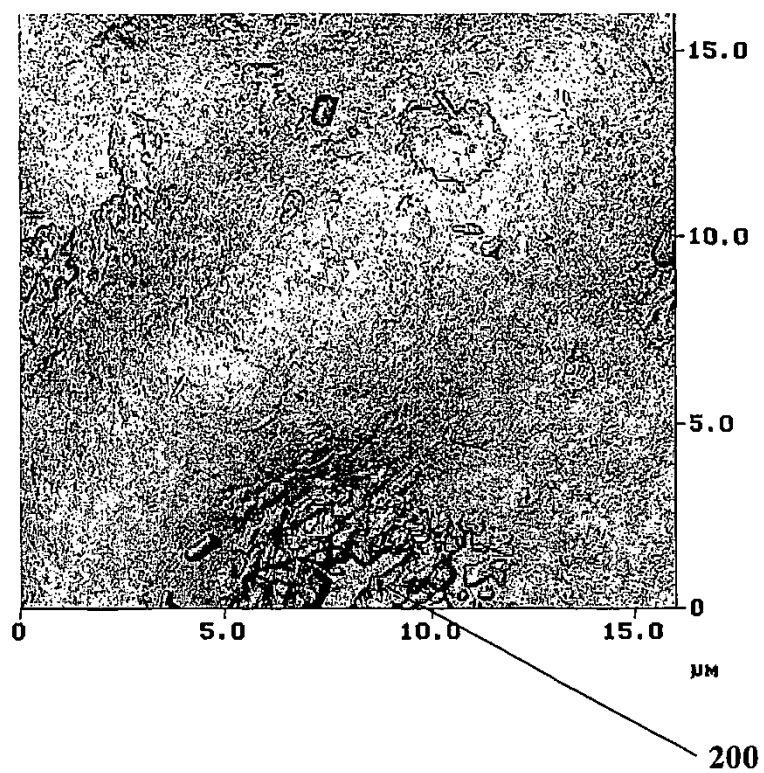


FIG. 2A

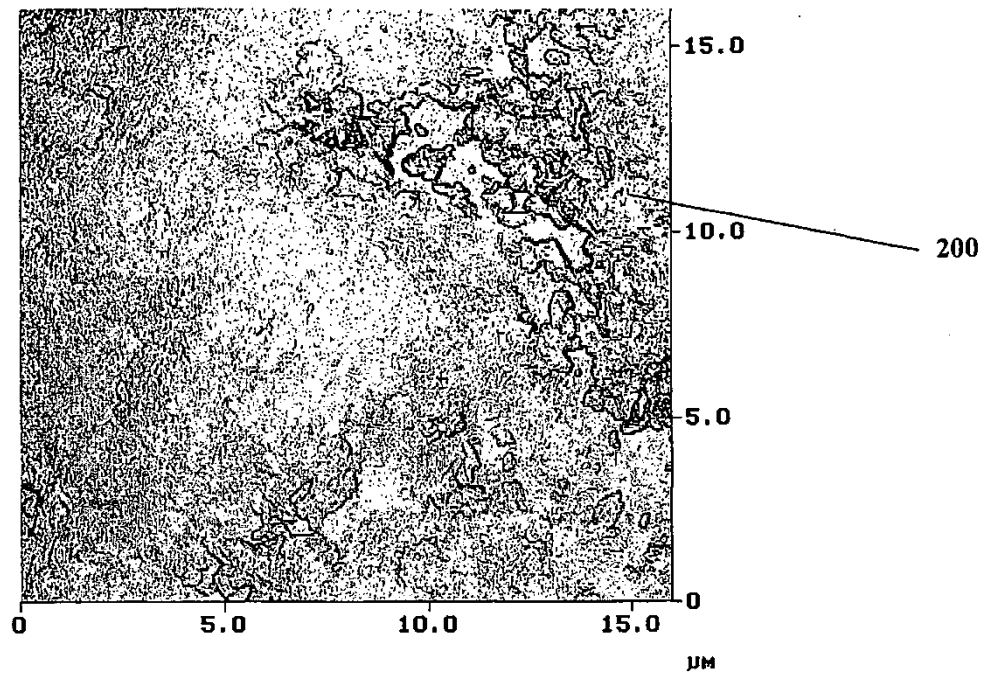


FIG. 2B

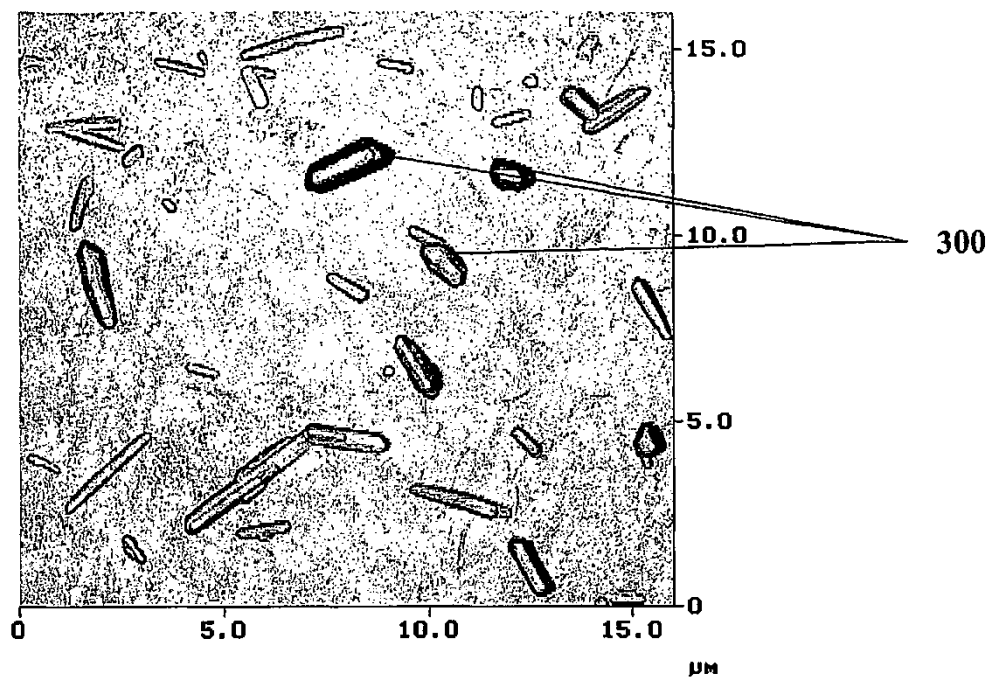


FIG. 3A

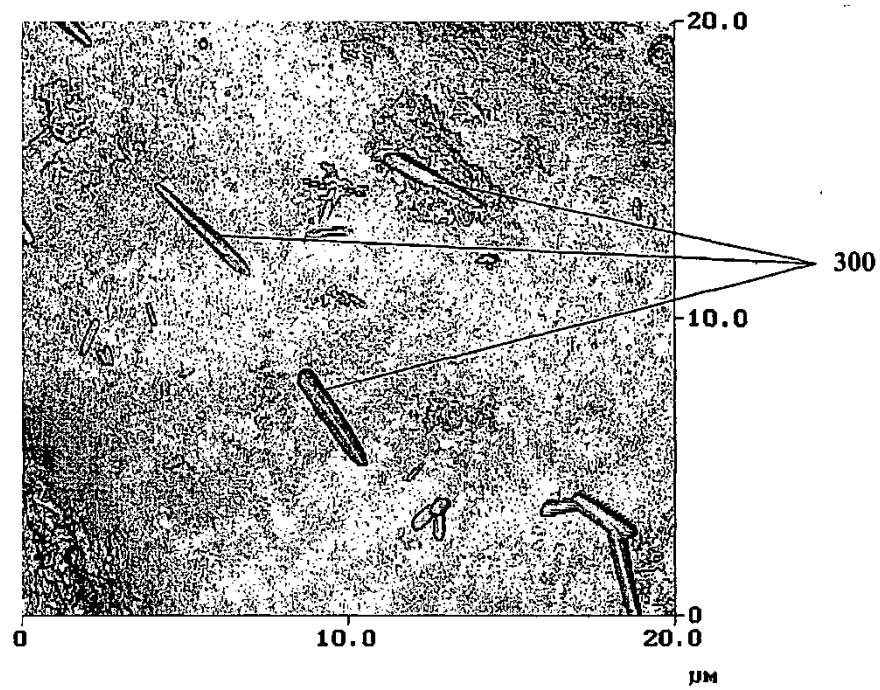


FIG. 3B