

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 383**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09784672 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2320872**

54 Título: **Proceso para preparar micropartículas**

30 Prioridad:

**11.07.2008 GB 0812742**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.05.2016**

73 Titular/es:

**CRITICAL PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)  
BioCity Nottingham Pennyfoot Street  
Nottingham NG1 1 GF, GB**

72 Inventor/es:

**NAYLOR, ANDREW;  
LEWIS, ANDREW, LESTER y  
ILLUM, LISBETH**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 569 383 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**

Proceso para preparar micropartículas

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición que comprende un material biológicamente activo. Más particularmente, la invención se refiere a un proceso para producir micropartículas que comprenden un material biológicamente activo y un polímero. Las micropartículas producidas usando el proceso de la presente invención pueden usarse para administrar el material biológicamente activo a un ser humano o animal.
- 10 El proceso de la invención usa un fluido supercrítico en la preparación de las micropartículas y es particularmente adecuado para producir micropartículas que comprenden materiales biológicamente activos lábiles a temperatura o lábiles en disolvente.
- 15 En el pasado se han descrito métodos para la producción de composiciones que comprenden un material biológicamente activo y un polímero usando un fluido supercrítico.
- 20 Los documentos US5.340.614, WO91/09079 y US4.598.006 describen métodos para proporcionar material bioactivo en un polímero biodegradable usando fluidos supercríticos (FSC) para otorgar porosidad durante el procesamiento del polímero.
- 25 El documento US5.340.614 describe un método que comprende la disolución de un aditivo en un disolvente portador (líquido por ejemplo agua o etanol). Un fluido supercrítico (FSC) se usa a continuación para permitir la penetración de la solución de líquido portador/aditivo en el polímero.
- 30 El documento WO91/09079 describe el uso de FSC para introducir porosidad en polímeros biodegradables. Si un material bioactivo está presente, se requiere un disolvente portador para disolver el bioactivo y para impregnarlo.
- 35 El documento US4.598.006 describe un método para impregnar un polímero termoplástico con un material de impregnación en un agente de hinchado volátil en o cerca de condiciones supercríticas, hinchando el polímero y reduciendo las condiciones, de modo que el agente de hinchado se difunde.
- 40 El documento WO 98/51347 describe un método para la encapsulación de un material biológicamente activo dentro de una matriz de polímero biodegradable, sin el uso de disolventes o altas temperaturas. Un fluido supercrítico se usa para rebajar la temperatura de fusión o de transición vítrea del polímero, de modo que el material biológicamente activo pueda mezclarse con el polímero a bajas temperaturas y en ausencia de disolventes orgánicos o acuosos. Este documento no describe maneras de optimizar el procesamiento de los materiales.
- 45 El documento WO03/013478 también describe un método de encapsulación de una sustancia activa en un complejo interpolimérico usando fluidos supercríticos. Se describen métodos que implican la disolución de un complejo interpolimérico, o componentes del mismo, en un fluido supercrítico, o la disolución de un fluido supercrítico en un complejo interpolimérico, en ambos de estos sistemas a continuación se encapsula una sustancia activa.
- 50 El documento WO 2004/043437 fue publicado el 27 de mayo de 2004 y se refiere a un proceso para la preparación de una dispersión sólida de paclitaxel, proceso que requiere pulverizar una mezcla de paclitaxel y disolvente en un reactor que contiene un fluido supercrítico.
- 55 La enumeración o descripción de un documento publicado en apariencia anteriormente en esta memoria descriptiva no debería considerarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es conocimiento general común.
- 60 El proceso de la técnica anterior puede asociarse con problemas tales como bajo rendimiento. Mediante esto se quiere decir que el uso de los procesos de la técnica anterior puede dar como resultado un nivel más bajo del deseado de recuperación de un producto que comprende el material biológicamente activo. Esto puede dar como resultado un alto nivel de despilfarro de materiales biológicamente activos, a menudo caros.
- 65 Los productos sólidos de los procesos de la técnica anterior a menudo tienen una forma y/o un tamaño irregulares y/o un área superficial indeseablemente elevada. Esto puede hacer que la recuperación del producto, que a menudo da como resultado rendimientos bajos y el uso y/o el procesamiento adicional del producto, difícil.
- Es un objetivo de la presente invención proporcionar procesos que aborden uno o más de estos problemas y/u otras desventajas que pueden estar asociadas con los procesos de la técnica anterior.
- Se ha descubierto sorprendentemente que el uso de ciertos adyuvantes de procesamiento en un proceso para la incorporación de un material biológicamente activo en un polímero usando un fluido supercrítico puede abordar uno o más de estos problemas.

La presente invención proporciona un proceso para preparar micropartículas que comprenden un material biológicamente activo y un polímero y que tienen un tamaño medio de partícula expresado como el diámetro medio en volumen (DMV) de 10 a 500  $\mu\text{m}$ , en el que el material biológicamente activo es sustancialmente insoluble en el polímero, proceso que comprende:

5 a. poner en contacto una mezcla del material biológicamente activo o un precursor del mismo, el polímero o un precursor del mismo y un adyuvante de procesamiento con un fluido supercrítico que es capaz de hinchar el polímero en condiciones de temperatura y presión necesarias para mantener al fluido en un estado supercrítico;  
 10 b. permitir que el fluido supercrítico penetre en y licue el polímero, mientras se mantienen las condiciones de temperatura y presión, de modo que el fluido se mantenga en un estado supercrítico;  
 c. retirar la mezcla combinada de una cámara de mezcla que está en condiciones supercríticas al interior de un recipiente independiente que no está en condiciones supercríticas a través de una boquilla u orificio similar, en el que el adyuvante de procesamiento se selecciona entre:

15 (i) ésteres de ácido graso que consisten en mono y diésteres poliglicólicos de ácido 12-hidroxiesteárico y en aproximadamente el 30 % de polietilenglicol libre, y monooleato de sorbitán;  
 (ii) 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y polímeros de pirrolidonas;  
 (iii) polipropilenglicol;  
 20 (iv) mono-, di- y triglicéridos de cadena media que tienen una fórmula  $(\text{CH}_2\text{OR}_1)(\text{CH}_2\text{OR}_2)(\text{CH}_2\text{OR}_3)$  en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente H o  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  (donde  $n = 6$  a  $8$ ), siempre que no todos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3 = \text{H}$ ; y  
 (v) poloxámeros que tienen una fórmula general  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ , en la que  $a$  es normalmente de 2 a 130 y  $b$  es normalmente de 15 a 67.

25 Cuando se usa un material biológicamente activo (en lugar de un precursor del mismo), las micropartículas producidas comprenden el material biológicamente activo en forma química sustancialmente sin cambios, y opcionalmente en forma física sustancialmente sin cambios.

30 El proceso se lleva a cabo preferentemente sustancialmente en ausencia de portadores o disolventes adicionales. Más preferentemente, el proceso se lleva a cabo en ausencia de portadores o disolventes adicionales.

35 Sin desear quedar limitado por la teoría, se cree que la ausencia de portadores y disolventes adicionales ayuda a garantizar que el material biológicamente activo está sustancialmente sin cambios en forma química y preferentemente también en forma física durante el proceso de la invención. Esto significa que el material biológicamente activo conserva su actividad/rendimiento.

40 En la etapa b del proceso de la invención, el polímero se hincha. Esto significa que el fluido supercrítico se disuelve en o penetra en el polímero, causando un descenso del punto de fusión del polímero. Este descenso del punto de fusión del polímero permite que se licue (es decir, se vuelva fluido sin disolverse) a una temperatura por debajo de su punto de fusión. Por lo tanto, es importante que el polímero y el fluido supercrítico se seleccionen de modo que el fluido hinche pero no disuelva el polímero. Referencias tales como Shine, Capítulo 18: Polymers and Supercritical Fluids in Physical Properties of polymers Handbook, 249-256 (pássim) (James E Mark ed. 1993), que se incorpora en el presente documento como referencia, pueden usarse para determinar combinaciones adecuadas de polímero y fluido supercrítico.

45 En la etapa b, la mezcla puede combinarse o mezclarse, aunque esto no es esencial. Esto puede conseguirse usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante agitación con comportamiento pseudoplástico asociado, por ejemplo con aireación o flujo de gas fluidizante, agitación o similares, más preferentemente de acuerdo con el proceso del documento US5.548.004 (Ferro Corp) cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

50 La etapa b se lleva a cabo normalmente durante un periodo de tiempo de 1 minuto a varias horas, por ejemplo de 5 minutos a 3 horas, se prefieren periodos de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 2 horas, por ejemplo aproximadamente 1 hora.

55 Los ingredientes usados en la presente invención pueden combinarse en cualquier orden deseado, antes de, o durante la aplicación de condiciones supercríticas. Por ejemplo, antes de la etapa a, el polímero y el material biológicamente activo y opcionalmente el adyuvante de procesamiento pueden mezclarse. Como ejemplo no limitante particular, el material biológicamente activo puede mezclarse con el polímero usando una técnica de liofilización. Usar este método puede producir una mezcla del material biológicamente activo y el polímero, en la que el material biológicamente activo se distribuye sobre la superficie del polímero.

60 El proceso de la invención puede llevarse a cabo como un proceso discontinuo o como uno continuo.

65 Se desvela en el presente documento que la etapa c puede llevarse a cabo usando cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo *in situ*, despresurizando un recipiente a presión en el que el proceso se lleva a

5 cabo, y simultáneamente o en caso contrario dejando de mezclar. Como alternativa, el contenido del recipiente a presión en el que se lleva a cabo el proceso puede descargarse en un segundo recipiente a presión a menor presión con lo que se obtiene un polvo poroso homogéneo de polímero como se ha definido anteriormente en el presente documento, mediante medios conocidos. También pueden usarse métodos que comprenden pulverización en nitrógeno líquido.

La etapa c puede llevarse a cabo usando técnicas para retirar un gas, que son similares técnicas de secado por pulverización. Aparatos adecuados para estas técnicas y las propias técnicas, son bien conocidos.

10 La etapa c puede usarse para facilitar el control del tamaño de las micropartículas. La mezcla combinada se retira de la cámara de mezcla (que está en condiciones supercríticas) en un recipiente independiente (que no está en condiciones supercríticas y puede estar, por ejemplo, en condiciones atmosféricas) a través de una boquilla u orificio similar. El tamaño de la abertura de la boquilla u orificio puede estar controlado opcionalmente para controlar el tamaño de las micropartículas. Alterar las condiciones en las que el material combinado se retira del fluido supercrítico o la velocidad de retirada también puede afectar a ese tamaño de partícula.

15 En la etapa c, la presión puede liberarse durante un periodo de tiempo de fracciones de un segundo a varios días. Actualmente se prefiere liberar la presión rápidamente. Por rápidamente, se entiende durante un periodo de 5 minutos o menos, más preferentemente 1 minuto o menos, más preferentemente un segundo o menos, por ejemplo medio segundo o menos.

20 El polímero usado en la presente invención puede ser un único polímero o una mezcla de dos o más polímeros. Por ejemplo, pueden usarse dos, tres, cuatro o más polímeros. En el presente documento, la referencia a "el polímero" o "un polímero" pretende abarcar el plural, a menos que el contexto indique lo contrario.

25 Cualquier polímero que esté sujeto a hinchado por un fluido supercrítico y que sea adecuado para introducción en o asociación con el cuerpo humano o animal o materia viva de manera no tóxica puede usarse en el proceso de la invención. Los materiales poliméricos adecuados incluyen polímeros biodegradables sintéticos tales como los desvelados en el documento "Polymeric Biomaterials" ed. Severian Dumitriu, ISBN 0-8247-8969-5, Publ. Marcel Dekker, Nueva York, EE. UU., 1994 (incorporado en el presente documento como referencia), polímeros no biodegradables sintéticos; y polímeros naturales. El polímero puede seleccionarse entre homopolímeros, copolímeros de bloque y aleatorios, mezclas poliméricas y compuestos de monómeros que pueden ser de cadena lineal, (hiper)ramificados o reticulados.

30 Ejemplos no limitantes de polímeros que pueden usarse en el proceso de la invención incluyen los enumerados a continuación.

35 Polímeros biodegradables sintéticos tales como poliésteres, incluyendo ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), copolímeros de ácido láctico y glicólico (PLGA), copolímeros de ácido láctico y glicólico con poli(etilenglicol), poli(e-caprolactona) (PCL), poli(3-hidroxi butirato) (PHB), poli(p-dioxanona), fumarato de polipropileno; poliésteres modificados tales como copolímeros multibloque de éster de poliéter, tales como los basados en poli(etilenglicol) y tereftalato de polibutileno; poli(ortoésteres) incluyendo polímeros de adición de poliol/dicetona acetales según lo descrito por Heller en: ACS Symposium Series 567, 292-305, 1994 (incorporado en el presente documento como referencia); Polianhídridos incluyendo anhídrido polisebácico (PSA), poli(carboxibiscarboxi fenoxifenoxihexano) (PCPP), poli[bis(p-carboxifenoxi) metano] (PCPM), copolímeros de SA, CPP y CPM, según lo descrito por Tamada y Langer en Journal of Biomaterials Science- Polymer Edition, 3, 315-353, 1992 y por Domb en el capítulo 8 del Handbook of Biodegradable Polymers, ed. Domb A.J. and Wiseman R.M., Harwood Academic Publishers (ambos de los cuales se incorporan en el presente documento como referencia); Poli(aminoácidos); Poli(seudoaminoácidos) incluyendo los descritos por James y Kohn en las páginas 389-403 de Controlled Drug Delivery Challenges and Strategies, American Chemical Society, Washington DC. (incorporado en el presente documento como referencia); Polifosfacenos incluyendo derivados de poli[(dicloro) fosfaceno], poli[(organo) fosfacenos], polímeros descritos por Schacht en Biotechnology and Bioengineering, 52, 102-108, 1996 (incorporado en el presente documento como referencia); y polímeros Azo incluyendo los descritos por Lloyd en International Journal of Pharmaceutics, 106, 255-260, 1994 (incorporado en el presente documento como referencia).

40 Polímeros no biodegradables sintéticos tales como polímeros de vinilo incluyendo polietileno, acetato de polietileno-co-vinilo), polipropileno, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico), poliacrilamidas, polimetacrilamidas, poliacrilatos, poli(etilenglicol), poli(dimetilsiloxano), poliuretanos, policarbonatos, poliestireno y derivados.

45 Polímeros naturales tales como carbohidratos, polipéptidos y proteínas que incluyen almidón, celulosa y derivados que incluyen etilcelulosa, metilcelulosa, etilhidroxi-etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; colágeno; gelatina; dextrano y derivados; alginatos; quitina; y quitosano.

50 Una mezcla de uno o más de los polímeros expuestos anteriormente puede usarse como el componente polimérico. Para evitar dudas, puede usarse una mezcla de una o más clases de polímeros (por ejemplo un poliéster y un

polianhídrido) y/o uno o más polímeros particulares en una clase.

5 Los polímeros preferidos incluyen polímeros no biodegradables tales como uretanos éster o epoxi, bis-maleimidadas, metacrilatos, tales como metacrilato de metilo o de glicidilo, carbonato de tri-metileno, carbonato de tri-metilen-di metileno; polímeros sintéticos biodegradables tales como ácido poliglicólico, poliglicólida, ácido poliláctico, poliláctida, poli(p-dioxanona), polidioxepanona, poli(oxalatos de alquileo), poliésteres modificados tales como poli(éster éter) copolímeros multibloque, tales como los basados en poli(etilenglicol) y tereftalato de polibutileno; y poli(caprolactonas), tales como poli(gamma-caprolactona).

10 En una realización adicional, el componente polimérico comprende PCL, PHB, copolímeros multibloque de éster de poliéter, PLGA, PLA, o una combinación de los mismos, por ejemplo PLGA, PLA, o una combinación de PLA y PLGA.

15 PLGA es ácido poliláctico-co-glicólico. La cantidad de comonómeros ácido láctico y ácido glicólico presentes en el PLGA que puede usarse puede variar en un amplio intervalo. El PLGA puede tener una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 10:90, tal como de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 25:75, por ejemplo aproximadamente 50:50.

20 El peso molecular de un polímero está relacionado con su viscosidad inherente. La viscosidad inherente de los polímeros que pueden usarse en el proceso de la invención (por ejemplo PLGA y PLA) normalmente es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 dl/g, tal como de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 1 o de aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,5, por ejemplo de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,30 o de aproximadamente 0,16 a aproximadamente 0,24.

25 En un aspecto de la invención, el componente polimérico biodegradable comprende tanto PLGA como PLA. La relación (en peso) de PLGA:PLA, cuando ambos están presentes en el componente polimérico biodegradable, normalmente es de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 5:95. Preferentemente, hay aproximadamente el mismo o más PLGA presente que PLA, por ejemplo la relación en peso de PLGA:PLA es de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 40:60, tal como de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 50:50, por ejemplo de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 60:40.

Normalmente, se usará un polímero o combinación de polímeros que es inerte para la sustancia biológicamente activa a usar.

35 El polímero se usa normalmente en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 98 % en peso del peso total del polímero, el material biológicamente activo y el adyuvante de procesamiento, tal como de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 96,5 %, o de aproximadamente el 45 a aproximadamente el 93 % o de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 85 %.

40 Sin estar limitados por la teoría, se cree que el componente polimérico puede ayudar a reducir la "liberación en estallido" de la composición producida por el proceso de la invención cuando ésta se inyecta en el cuerpo. Por "liberación en estallido", se entiende la cantidad de hormona somatotrópica, como un porcentaje de la cantidad total de material biológicamente activo en la composición, que es liberada inmediatamente o de forma sustancialmente inmediata (por ejemplo en el plazo de aproximadamente 1 hora) después de la administración *in vivo* o disolución *in vitro* usando ensayos de disolución estándar (por ejemplo tal como se describe en la Farmacopea europea, que se incorpora en el presente documento como referencia).

50 Normalmente, la liberación en estallido de las composiciones preparadas mediante el proceso de la invención es menor de aproximadamente el 80 %, preferentemente, menos del 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 %.

También se cree que el componente polimérico ayuda a controlar/prolongar/retardar la liberación del material biológicamente activo después del "estallido". De hecho, se cree que la liberación de material biológicamente activo después del estallido en algunos casos puede ser demasiado lenta usando un polímero en solitario. Se cree que el adyuvante de procesamiento en las composiciones preparadas mediante el proceso de la invención ayuda a incrementar la velocidad de liberación de la proteína después del estallido.

60 Se desvela en el presente documento que adyuvantes de procesamiento que son adecuados para uso en el proceso de la presente invención incluyen oligómeros o polímeros de ácidos grasos, ésteres de ácido graso, hidroxísteres de ácido graso, pirrolidonas o poliésteres, triglicéridos de cadena media y larga, poloxámeros, fosfolípidos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

65 Los ácidos grasos que son adecuados para uso como adyuvantes de procesamiento incluyen ácidos grasos lineales y cíclicos (preferentemente lineales), ácidos grasos saturados e insaturados que comprenden de 6 a 40, preferentemente de 9 a 30 y de la forma más preferente de 11 a 18 átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados tienen la fórmula general  $C_nH_{2n}O_2$ , en la que n es de 7 a 40, preferentemente de 9 a 30 y de la forma más preferente de 11 a 18. Los ácidos grasos insaturados pueden tener la fórmula  $C_nH_{2n-2}O_2$ , o  $C_nH_{2n-4}O_2$  o  $C_nH_{2n-6}O_2$  en

la que n es de 7 a 40, preferentemente de 9 a 30 y de la forma más preferente de 11 a 18. También pueden usarse ácidos grasos insaturados con 4 o más dobles enlaces. Opcionalmente, los ácidos grasos pueden estar hidroxilados (por ejemplo ácido 12-hidroxiesteárico). El uno o varios grupos hidroxilo puede estar, además, esterificado con otro ácido graso (es decir, oligómeros o polímeros de ácido graso). Los ácidos grasos insaturados pueden estar en las configuraciones cis- o trans- o pueden usarse mezclas de ambas configuraciones.

Los ejemplos de ácidos grasos preferidos incluyen ácido esteárico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido caprílico y ácido cáprico. Los aceites que contienen estos y cualquiera de los ácidos grasos anteriores también pueden usarse como adyuvante de procesamiento, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y aceite de oliva.

Los derivados de ácido graso adecuados (por ejemplo ésteres) incluyen aquellos que pueden derivarse de los ácidos grasos y ácidos grasos de hidroxilo definidos anteriormente. Los ésteres de ácido graso preferidos son monoésteres y diésteres de ácidos grasos, y derivados de los mismos, tales como monoésteres y diésteres de polietilenglicol (PEG) de ácidos grasos. Los PEG adecuados incluyen aquellos que tienen de 2 a 200 unidades monoméricas, preferentemente de 4 a 100 unidades monoméricas, por ejemplo de 10 a 15 unidades monoméricas. Los ejemplos incluyen estearato de PEG y diestearato de PEG, cada uno disponible con longitudes de cadena de PEG variables por ejemplo estearato de polioxil 40 (Crodet S40, Croda) y diestearato de PEG-8 (Lipopeg 4-DS, Adina).

Un éster de ácido graso particularmente preferido para uso en el proceso de la invención es Solutol® HS 15, que está disponible de BASF. Solutol® consiste en mono- y diésteres poliglicólicos de ácido 12-hidroxiesteárico y en aproximadamente el 30 % de polietilenglicol libre y es un material anfífilo que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo de aproximadamente 14 a aproximadamente 16.

Ejemplos adicionales de derivados de ácidos grasos incluyen ácidos grasos esterificados con compuestos de polioxietileno sorbitán, tales como los compuestos "Tween" (por ejemplo monooleato de polioxietileno (20) sorbitán, también conocido como Tween 80) y ácidos grasos esterificados con compuestos de sorbitán, tales como los compuestos "Span" (por ejemplo monooleato de sorbitán, también conocido como Span 80).

Las pirrolidonas adecuadas incluyen 2-pirrolidona, tal como Soluphor® (BASF) y N-metil-2-pirrolidona.

Los poliéteres adecuados incluyen aquellos que comprenden monómeros que comprenden de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG).

Los poloxámeros son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Estos tienen la fórmula general  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$  en la que a es normalmente de 2 a 130 y b es normalmente de 15 a 67. Varios tipos diferentes de poloxámero están disponibles en el mercado, de proveedores tales como BASF, y varían con respecto a peso molecular y las proporciones de unidades "a" de óxido de etileno y unidades "b" de óxido de propileno. Los poloxámeros adecuados para uso en la presente invención normalmente tienen un peso molecular de 2.500 a 18.000, por ejemplo de 7.000 a 15.000 Da. Ejemplos particulares de poloxámeros disponibles en el mercado incluyen poloxámero 188, que contiene estructuralmente 80 unidades "a" y 27 unidades "b", y tiene un peso molecular en el intervalo de 7680 a 9510 y poloxámero 407 que contiene estructuralmente 101 unidades "a" y 56 unidades "b", y tiene un peso molecular en el intervalo de 9840 a 14600 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, editor A. H. Kippe, tercera edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido, 2000, que se incorpora en el presente documento como referencia).

Los triglicéridos adecuados incluyen mono-, di- y triglicéridos de cadena media y larga, saturados e insaturados.

Normalmente, los mono-, di- y triglicéridos de cadena media tienen una fórmula  $(\text{CH}_2\text{OR}_1)(\text{CH}_2\text{OR}_2)(\text{CH}_2\text{OR}_3)$  en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son independientemente H o  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  (donde n = 6 a 8), siempre que no todos de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3 = \text{H}$ . Los mono-, di- y triglicéridos de cadena media preferibles consisten en una mezcla de ésteres de ácidos grasos saturados principalmente de ácido caprílico y ácido cáprico por ejemplo Crodamol GTC/C (Croda), Miglyol 810, Miglyol 812, Neobee M5.

Normalmente, los mono-, di- y triglicéridos de cadena larga tienen una fórmula  $(\text{CH}_2\text{OR}_1)(\text{CH}_2\text{OR}_2)(\text{CH}_2\text{OR}_3)$  en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son independientemente H o  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$  (donde m = 7 a 17), siempre que no todos de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3 = \text{H}$ . Un mono-, di- y triglicérido de cadena larga preferido es Witepsol.

Un adyuvante de procesamiento particularmente preferido que puede usarse en la presente invención es Solutol® HS 15 (disponible de BASF).

Los agentes de procesamiento preferidos para uso en la invención son anfífilos. Los compuestos anfífilos adecuados normalmente tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferentemente de aproximadamente 5 a 30 y de la forma más preferente de aproximadamente 12 a aproximadamente 24. Los valores de HLB pueden calcularse usando el método de Griffin publicado en los documentos Griffin W.C., 1954, Calculation of HLB values of non-ionic surfactants, J. Soc. Cosmet. Chem. 5, 249-

256 y Griffin W.C., 1955, Calculation of HLB values of non-ionic surfactants, Am. Perf. Essent. Oil Rev., 26-29 (ambos de los cuales se incorporan en el presente documento como referencia).

El polietilenglicol (PEG) no puede usarse como el único adyuvante de procesamiento en el proceso de la invención.

Los adyuvantes de procesamiento enumerados anteriormente pueden usarse en solitario o en combinación.

La cantidad total de adyuvante de procesamiento usada en el proceso de la invención es normalmente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99,9 %, preferentemente de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 30 % y de la forma más preferente de aproximadamente el 0,5 % al 5 % del peso total del material biológicamente activo, el polímero y el adyuvante de procesamiento.

Sin desear quedar limitado por la teoría, se cree que el adyuvante de procesamiento puede actuar como un "lubricante molecular", reduciendo la interacción entre cadenas poliméricas y el volumen entre cadenas, incrementando la fluidez entre cadenas. Se cree que esto tiene el efecto de reducir efectos tales como agregación del polímero, lo que puede permitir una mejor mezcla del material biológicamente activo dentro del polímero y la producción de micropartículas más pequeñas y/o dimensionadas de forma más regular.

Se ha descubierto sorprendentemente que, mediante el uso de uno o más de estos adyuvantes de procesamiento en el proceso de la invención, puede conseguirse uno o más de los siguientes: un incremento del rendimiento, reducción del tamaño de partícula, distribución de partículas más estrecha, morfología de partículas más esférica.

La naturaleza del material biológicamente activo usado en el proceso de la invención no está particularmente limitada. Sin embargo, el material biológicamente activo no debe ser soluble en el fluido supercrítico. El material biológicamente activo puede ser soluble o insoluble en el polímero o el adyuvante de procesamiento. El material biológicamente activo puede ser un producto farmacéutico o veterinario, es decir como cualesquiera compuestos farmacológicamente activos que alteran procesos fisiológicos con el objetivo de tratar, prevenir, curar, mitigar o diagnosticar una enfermedad.

Los ejemplos de materiales biológicamente activos que pueden usarse incluyen fármacos de bajo peso molecular, péptidos y proteínas y antígenos.

Por la expresión "fármaco de bajo peso molecular" se entiende un fármaco con un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 Da. Los ejemplos de dichos fármacos incluyen, aunque sin limitarse a, acitretina, albendazol, albuterol, amiodarona, amlodipina, anfetamina, anfotericina B, atorvastatina, atovacuona, azitromicina, baclofeno, beclometasona, benezepiril, benzonatato, betametasona, bicalutanida, budesonida, bupropiona, busulfán, butenafina, calcifediol, calciprotieno, calcitriol, camptotecina, candesartán, capsaicina, carbamazepina, carotenos, celecoxib, cerivistatina, cetirizina, clorfeniramina, colecalciferol, cilostazol, cimetidina, cinarizina, ciprofloxacina, cisaprida, claritromicina, clemastina, clomifeno, clomipramina, clopidogrel, codeína, coenzima Q10, ciclobenzaprina, ciclosporina, danazol, dantroleno, dexclufeniramina, diclofenaco, dicumarol, digoxina, dihidroepiandrosterona, dihidroergotamina, dihidrotaquisterol, diritromicina, donepezilo, efavirenz, eposartán, ergocalciferol, ergotamina, fuentes de ácidos grasos esenciales, etodolac, etopósido, famotidina, fenofibrato, fentanilo, fexofenadina, finasterida, flucanazol, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfenitiol, frovatriptán, furazolidona, gabapentina, gemfibrozilo, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimeprida, griseofulvina, halofantrina, ibuprofeno, irbesartán, irinotecán, dinitrato de isosorbida, isotreinoína, itraconazol, ivermectina, quetoconazol, quetorolaco, lamotrigina, lanosprazol, leflunomida, lisinopril, loperamida, loratadina, lovastatina, L-trioxina, luteína, licopeno, medroxiprogesterona, mefepristona, mefloquina, acetato de megestrol, metadona, metoxsaleno, metronidazol, miconazol, midazolam, miglitol, minoxidil, mitoxantrona, montelukast, nabumetona, nalbufina, naratriptán, nefnavir, nifedipina, nilsolidipina, nilutanida, nitrofurantoina, nizatidina, omeprazol, oprevelquina, osteradiol, oxaprozina, paclitaxel, paricalcitol, paroxetina, pentazocina, pioglitazona, pizofetina, pravastatina, prednisolona, probucol, progesterona, pseudo-efedrina, piridostigmina, rabeprazol, raloxifeno, refocoxib, repaglinida, rifabutina, rifapentina, rimexolona, risperidona, ritanovir, rizatriptán, rosigiltazona, saquinavir, sertralina, sibutramina, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, espirolactona, sumatriptán, tacrina, tacrolimus, tamoxifeno, tamsulosina, targetin, tazaroteno, telmisartán, tenipósido, terbinafina, terzosin, tetrahidrocannabinol, tiagabina, ticlidopina, tirofibrán, tizanidina, topiramato, topotecán, toremifeno, tramadol, tretinoína, troglitazona, trovafloxacina, ubidecarenona, valsartán, venlafaxina, vertoporfín, vigabatrina, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, zafirlukast, zileuton, zolmitriptán, zolpidem y zopiclona; acarbosa; aciclovir; acetil cisteína; cloruro de acetilcolina; alatrofloxacino; alendronato; alglucerasa; clorhidrato de amantadina; ambenomio; amifostina; clorhidrato de amilorida; ácido aminocaproico; anfotericina B; factor antihemofílico (humano); factor antihemofílico (porcino); factor antihemofílico (recombinante); aprotinina; asparaginasa; atenolol; besilato de atracurio; atropina; azitromicina; aztreonam; vacuna BCG; bacitracina; becalermine; belladona; clorhidrato de bepridilo; sulfato de bleomicina; calcitonina humana; calcitonina de salmón; carboplatino; capecitabina; sulfato de capreomicina; nafato de cefamandol; cefazolina sódica; clorhidrato de cefepima; cefixima; cefonicida sódica; cefoperazona; cefotetán disódico; cefotoxima; cefoxitina sódica; ceftaxim; ceftriaxona; cefuroxima axetilo; cefalexina; cefapirina sódica; vacuna del cólera; gonadotropina coriónica; cidofovir; cisplatino; cladribina; bromuro de clidinio; derivados de clindamicina y clindamicina; ciprofloxacina; clondronato; colistimetato sódico; sulfato de colistina; cortocotropina; cosintropina; cromalina sódica; citarabina; daltaperina

sódica; danaproid; deforoxamina; Denileukin Diftitox; desmopresina; diatrizoato de meglumina y diatrizoato sódico; dicitromina; didanosina; diritromicina; clorhidrato de dopamina; domasa alfa; cloruro de doxacurio; doxorubicina; editronato disódico; elanaprilat; encefalina; enoxacina; enoxaprina sódica; efedrina; epinefrina; epoetina alfa; eritromicina; clorhidrato de esmolol; factor IX; famciclovir; fludarabina; fluoxetina; foscarnet sódico; ganciclovir; factor estimulante de colonias de granulocitos; factor estimulante de granulocitos-macrófagos; hormonas de crecimiento humanas recombinantes; hormona bovina del crecimiento; gentamicina; glucagón; glucopirolato; hormona liberadora de gonadotropina y análogos sintéticos de la misma; GnRH; gonadorelina; grepafloxacin; vacuna conjugada para *Haemophilus B*; vacuna contra el virus de la hepatitis A inactivado; vacuna contra el virus de la hepatitis B inactivado; heparina sódica; sulfato de indinavir; vacuna contra el virus de la gripe; interleuquina-2; interleuquina-3; insulina humana; insulina Lispro; insulina Procine; insulina NPH; insulina Aspart; insulina glargina; insulina detemir; interferón alfa; interferón beta; bromuro de ipratropio; isofosfamida; vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa; lamivudina; leucovorina cálcica; acetato de leuprolide; levofloxacin; derivados de la lincomicina y lincomicina; lobucavir; lomefloxacin; loracarbef; manitol; vacuna contra el virus del sarampión; vacuna meningocócica; menotropinas; bromuro de mepenzolato; mesalmina; metanamina; metotrexato; metescopolamina; clorhidrato de metformina; metoprolol; mezocilina sódica; cloruro de mivacurio; vacuna contra el virus de las paperas; nedocromil sódico; bromuro de neostigmina; metilsulfato de neostigmina; neutontina; norfloxacin; acetato de octreotida; ofloxacin; olpadronato; oxitocina; pamidronato disódico; bromuro de pancuronio; paroxetina; pefloxacin; isotionato de pentamindina; pentostatina; pentoxifilina; periciclovir; pentagastrina; mesilato de fentolamina; fenilalanina; salicilato de fisostigmina; vacuna contra la peste; piperacilina sódica; factor de crecimiento humano derivado de plaquetas; vacuna polivalente contra el neumococo; vacuna inactivada de poliovirus; vacuna antipoliomielítica (OPV); sulfato de polimixina B; cloruro de praildoxina; pramlintida; pregabalina; propofenona; bromuro de propentalina; bromuro de piridostigmina; vacuna contra la rabia; residronato; ribavirina; clorhidrato de rimantadina; vacuna contra el rotavirus; xinafoato de salmeterol; sincalide; vacuna contra la viruela; solatol; somatostatina; sparfloxacin; espectinomina; estavudina; estreptoquinasa; estreptozocina; succinilcolina; clorhidrato de tacrina; sulfato de terbutalina; tiopeta; ticarcilina; tiludronato; timolol; activador del plasminógeno de tipo tisular; TNFR: Fc; TNK-tPA; trandolapril; gluconato de trimetrexato; trospectinomina; trovafloxacin; cloruro de tubocurarina; factor de necrosis tumoral; vacuna viva contra la fiebre tifoidea; urea; uroquinasa; vancomicina; valaciclovir; valsartán; vacuna viva contra el virus de la varicela; derivados de vasopresina y la vasopresina; bromuro de vecoronio; vinblastina; vincristina; vinorelbina; vitamina B12; warfarina sódica; vacuna contra la fiebre amarilla; zalcitabina; zanamivir; zolandonato; zidovudina

Los péptidos y proteínas que pueden usarse en la invención normalmente tienen un peso molecular de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 kDa, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 kDa, más preferentemente de aproximadamente 1 a 100 kDa y de la forma más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 kDa. Los ejemplos de péptidos y proteínas que pueden usarse incluyen, aunque sin limitarse a, insulina, hormonas del crecimiento tal como hormona de crecimiento humana (hGH), glucagón, leuprolide, hormona del crecimiento, hormona paratiroidea, calcitonina, factor de crecimiento del endotelio vascular, eritropoyetina, heparina, ciclosporina, oxitocina, tirosina, encefalina, hormona liberadora de tiotropina, hormona estimulante del folículo, hormona luteinizante, vasopresina, y análogos de vasopresina, catalasa, superóxido dismutasa, interleuquina-II, interferones, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral, hormona estimulante de melanocitos, péptido similar al glucagón-1, péptido similar al glucagón-2, catacalcina, colecistocinina-12, colecistocinina-8, exendina, péptido relacionado con gonadoliberina, proteína similar a insulina, leucina-encefalina, metionina-encefalina, leumorfina, neurofina, copeptina, neuropéptido Y, neuropéptido AF, péptido relacionado con PACAP, hormona pancreática, péptido YY, urotensina, péptido intestinal, péptido adrenocorticotrópico, factor de crecimiento epidérmico, prolactina, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), agonistas de LHRH, factor de liberación de hormona de crecimiento, somatostatina, gastrina, tetragastrina, pentagastrina, endorfinas, angiotensinas. Hormona liberadora de tiotropina, factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y de macrófagos, factor estimulante de colonias de macrófagos, heparinasa, factor de crecimiento endotelial vascular, enzimas y glucoproteínas.

Como alternativa, el material biológicamente activo puede ser un absorbente de venenos, toxinas y similares y puede definirse como cualesquiera productos naturales o sintéticos capaces de inmovilizar por absorción, reacción de interacción o de otro modo, venenos o toxinas de origen natural o introducidos artificialmente.

El material biológicamente activo usado en la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, puede estar en una forma adecuada para la función a realizar, por ejemplo en forma sólida, semisólida tal como tixotropo o de gel, semifluida o fluida tal como pasta de forma líquida. Aunque se prefiere que el material biológicamente activo no experimente ningún cambio físico durante el proceso de la invención, es posible que el material biológicamente activo pueda experimentar cambios físicos durante el proceso. En este caso, el material biológicamente activo a usar en el proceso de la invención puede estar en cualquier forma adecuada siempre que cualquier cambio físico durante el proceso de la invención de cómo resultado que el material biológico esté en una forma adecuada para su fin pretendido.

Se prefiere que el material biológicamente activo esté en forma de un sólido, por ejemplo como partículas o un polvo. El tamaño de las partículas sólidas dependerá de factores tales como la naturaleza del material

biológicamente activo y el uso pretendido del material biológicamente activo. Normalmente, las partículas sólidas tienen un tamaño de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

5 El material biológicamente activo puede ser miscible o inmiscible con el polímero y el fluido supercrítico pero es insoluble en el fluido supercrítico.

10 La cantidad del material biológicamente activo usada en el proceso de la invención no está particularmente limitada y, como apreciará el experto en la materia, la cantidad de material activo dependerá de diversos factores incluyendo la naturaleza del material activo, el uso pretendido, la forma de dosificación pretendida y el régimen de dosificación pretendido. Normalmente, el material biológicamente activo es al menos aproximadamente el 0,01 % en peso de la cantidad total del polímero, el adyuvante de procesamiento y el material biológicamente activo, preferentemente al menos aproximadamente el 0,1 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 1 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 5 %. La cantidad del material biológicamente activo normalmente no supera aproximadamente el 95 % en peso de la cantidad total del polímero, el adyuvante de procesamiento y el material biológicamente activo y es preferentemente el 50 % o menos, por ejemplo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 40 %, tal como de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30 % o de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20 % en peso.

20 El fluido supercrítico usado en la invención puede ser cualquier fluido que se pueda llevar a un estado supercrítico. Tal como se conoce en la técnica, dichos fluidos pueden someterse a condiciones de temperatura y presión hasta un punto crítico en el que la línea de equilibrio entre líquido y vapor desaparece. Los fluidos supercríticos se caracterizan por propiedades que son tanto similares a gas como similares a líquido. En particular, las propiedades de densidad y solubilidad del fluido se asemejan a las de los líquidos, mientras que la viscosidad, la tensión superficial y la velocidad de difusión del fluido en cualquier medio se asemejan a las de un gas, dando penetración del medio similar a un gas.

30 Los fluidos supercríticos que pueden usarse incluyen dióxido de carbono, dióxido de nitrógeno, disulfuro de carbono, hidrocarburos  $\text{C}_{2-10}$  alifáticos tales como etano, propano, butano, pentano, hexano, etileno y derivados halogenados de los mismos tales como, por ejemplo, tetrafluoruro o cloruro de carbono y trifluoruro de monocloruro de carbono, y fluoroforno o cloroformo, aromáticos  $\text{C}_{6-10}$  tales como benceno, tolueno y xileno, alcoholes  $\text{C}_{1-3}$  tales como metanol y etanol, haluros de azufre tales como hexafluoruro de azufre, amoniaco, xenón, criptón y similares. Preferentemente, el fluido es dióxido de carbono en solitario o en combinación con uno o más de los fluidos enumerados anteriormente.

35 Opcionalmente, el fluido supercrítico puede comprender un codisolvente tal como acetona o un alcohol.

40 Normalmente estos fluidos pueden llevarse a condiciones supercríticas a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 300  $^{\circ}\text{C}$  y una presión de aproximadamente  $7 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$  a aproximadamente  $1 \times 10^8 \text{ Nm}^{-2}$ , preferentemente de aproximadamente  $12 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$  a aproximadamente  $8 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$  (7-1000 bar, preferentemente 12-800 bar).

45 Se apreciará que la elección del fluido dependerá de diversos factores incluyendo la naturaleza del material biológicamente activo y el polímero. La naturaleza del polímero es particularmente importante en la selección del fluido supercrítico. El fluido debe hinchar el polímero a una medida suficiente de modo que, cuando la presión sobre la mezcla se libera, el fluido ocupará la abrumadora mayoría del volumen total de la mezcla (normalmente mayor del 90 % del volumen total). En términos prácticos, esto significa que el fluido debe tener una combinación apropiada de alta densidad (es decir mucho mayor que la densidad a temperatura y presión atmosférica) y alta solubilidad en el polímero.

50 La cantidad de fluido supercrítico usada en el proceso de la invención puede variar dentro de amplios límites y puede depender de factores tales como la naturaleza del polímero y la naturaleza del recipiente de reacción.

55 Tal como se usa en el presente documento, debe entenderse que la expresión "fluido supercrítico" abarca fluidos cercanos a supercríticos. Es decir, fluidos altamente comprimidos que están por debajo del punto de temperatura crítica pero muestran muchas de las mismas propiedades que los auténticos fluidos supercríticos. De forma correspondiente, se considera que la expresión "estado supercrítico" abarca un estado cercano al supercrítico.

60 Los componentes adicionales que pueden usarse en el proceso de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, iniciadores, acelerantes, endurecedores, estabilizantes, antioxidantes, promotores de la adhesión, cargas y similares pueden incorporarse dentro del polímero. Marcadores y etiquetas y similares pueden incorporarse para rastrear o detectar la administración o el consumo de la composición de acuerdo con técnicas conocidas.

65 Si se desea introducir un promotor de la adhesión en la composición polimérica, el promotor puede usarse para impregnar o revestir partículas de material biológicamente activo antes de la introducción en la composición polimérica, por medio de mezcla simple, pulverización u otras técnicas de revestimiento conocidas, en presencia o ausencia de un fluido, tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, el revestimiento se realiza junto con

la mezcla con fluido tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, el promotor de la adhesión puede disolverse en fluido, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento y la solución poner en contacto con las partículas de material biológicamente activo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Como alternativa, el promotor de la adhesión puede introducirse en el autoclave durante la etapa de mezcla y/o polimerización, con lo que se fija a las partículas de material biológicamente activo de manera deseada.

El material biológicamente activo puede tratarse antes de o durante la incorporación en el polímero con cualesquiera materiales adecuados adaptados para mejorar el rendimiento o las propiedades mecánicas del mismo. El material biológicamente activo puede tratarse, por ejemplo, con componentes tales como aglutinantes adaptados para promover la adhesión al polímero, dispersantes para incrementar la dispersión por todo el polímero e impedir la formación de agregados, para incrementar la dispersión como una suspensión por todo un fluido supercrítico, activadores para acelerar cualquier efecto biofuncional in situ y similares. Preferentemente, un material biológicamente activo que comprende hidroxiapatita puede tratarse con especies de unión tales como silanos y similares para incrementar la adhesión de partículas al polímero.

Los promotores de la adhesión preferidos son solubles en el fluido, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento. Esto significa que cualquier promotor residual que no se une al material biológicamente activo o al polímero es retirado cuando las micropartículas se retiran del fluido supercrítico.

La morfología de las micropartículas de la invención no está particularmente limitada. Por ejemplo, el material biológicamente activo puede distribuirse por todo el sustrato polimérico que se asemeja a una morfología (co-)continua. La transición de partículas revestidas o encapsuladas a mezclas distribuidas puede ser meramente una gradación de orden de magnitud, con lo que las micropartículas pueden comprender efectivamente una pluralidad de partículas de material biológicamente activo revestidas independientemente con o encapsuladas por una fase continua de polímero. Esto se denomina convenientemente morfología particulada.

Es una característica importante de la invención que se producen micropartículas de tamaño relativamente uniforme.

Las micropartículas producidas usando el proceso de la invención tienen un tamaño medio de partícula expresado como el diámetro medio en volumen (DMV) de aproximadamente 10 a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 o 250  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , aún más preferentemente de aproximadamente 40 a 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ . El diámetro medio en volumen de las micropartículas puede medirse mediante técnicas bien conocidas en la técnica tales como difracción láser.

Normalmente no más del 10 % de las micropartículas tienen un diámetro ( $D_{10\%}$ ) menor que el límite inferior de cada uno de los intervalos de tamaño indicados anteriormente respectivamente y al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro ( $D_{90\%}$ ) que no supera el límite superior de cada uno de los intervalos de tamaño indicados anteriormente, respectivamente.

Tal como se ilustra en los ejemplos a continuación, el uso de un adyuvante de procesamiento, tal como se ha descrito anteriormente en el proceso de la invención, incrementa significativamente el rendimiento de micropartículas. Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de un adyuvante de procesamiento, tal como se ha descrito anteriormente, para incrementar o mejorar el rendimiento de micropartículas que comprenden un material biológicamente activo y un polímero en un proceso, tal como se ha descrito anteriormente, en el que el incremento de rendimiento es relativo al rendimiento obtenido usando el mismo proceso en ausencia de un adyuvante de procesamiento. Normalmente el uso de un adyuvante de procesamiento, tal como se ha definido anteriormente, puede incrementar el rendimiento en al menos un 20 %, preferentemente al menos un 50 %, más preferentemente al menos un 100 % o al menos un 200 %.

Las micropartículas obtenidas usando el proceso del polímero de la invención pueden caracterizarse por su morfología, que puede determinarse mediante análisis de una sección transversal del mismo.

Las micropartículas producidas por el proceso de la invención tiene una superficie relativamente lisa y un área superficial que es normalmente menor que la de micropartículas producidas mediante procesos con fluido supercrítico de la técnica anterior.

Un área superficial promedio ideal (IASA) para las partículas de la invención puede calcularse tomando como base el diámetro medio en volumen (DMV) usando la siguiente ecuación.

$$IASA = 4(\pi)r^2$$

En la que r es el radio medio en volumen (es decir, la mitad del DMV)

Por supuesto, este cálculo supone que las micropartículas son esferas. Idealmente, las micropartículas producidas en el proceso de la invención serán esferas. Sin embargo, es improbable que todas las micropartículas producidas sean esféricas (aunque pueden ser sustancialmente esféricas). Adicionalmente, aunque la superficie de las micropartículas producidas mediante el proceso de la invención es normalmente más lisa que la de partículas producidas mediante métodos usados previamente, no todas las partículas tendrán una superficie perfectamente lisa.

Esto significa que  $4(\pi)r^2$  es el área superficial más baja posible para las micropartículas de la invención. Las micropartículas de la invención normalmente tienen un área superficial que es de aproximadamente  $4(\pi)r^2$  a aproximadamente  $10.000 \times 4(\pi)r^2$ , preferentemente de aproximadamente  $4(\pi)r^2$  a aproximadamente  $1000 \times 4(\pi)r^2$ , más preferentemente de aproximadamente  $4(\pi)r^2$  a aproximadamente  $100 \times 4(\pi)r^2$ , por ejemplo de aproximadamente  $4(\pi)r^2$  a aproximadamente  $10 \times 4(\pi)r^2$ , en la que  $r$  es la mitad del DMV.

Preferentemente, las composiciones producidas mediante el proceso de la invención son "mezclas auténticas" en oposición a mezclas separadas por fases. Por "mezclas auténticas" se incluye el significado de que las composiciones están bien combinadas en una única etapa libre de disolvente. Puede usarse calorimetría diferencial de barrido (DSC) para determinar si se obtiene una mezcla auténtica o una mezcla separada por fases. Esto se explica con más detalle a continuación.

El o cada polímero presente en las composiciones producidas mediante el proceso de la invención tendrá una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), una temperatura de fusión ( $T_m$ ) o tanto una  $T_g$  como una  $T_m$ . El o cada componente que compone el adyuvante de procesamiento tendrá una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) o una temperatura de fusión ( $T_m$ ) si se trata de un sólido.

En una composición mezclada auténticamente, la o cada  $T_g$  del componente polimérico tenderá a confluir con la  $T_g$  del o cada adyuvante de procesamiento (para mostrar una  $T_g$ ), tal como se muestra mediante DSC. En contraste, en una mezcla separada en fases típica de la técnica anterior, la  $T_g$  del o cada componente polimérico tenderá a seguir siendo distinta de la o cada  $T_g$  del adyuvante de procesamiento, tal como se muestra mediante DSC.

En las figuras adjuntas:

La figura 1 muestra: - imágenes SEM de partículas producidas en ausencia de adyuvante de procesamiento (parte superior), usando Solutol HS15 como adyuvante de procesamiento (centro) y usando Kolidon como adyuvante de procesamiento (parte inferior). Todas las imágenes se tomaron a 90 aumentos.

La figura 2 muestra: imágenes SEM de partículas representativas producidas en ausencia de adyuvante de procesamiento (parte superior), usando Solutol HS15 como adyuvante de procesamiento (centro) y usando Kolidon como adyuvante de procesamiento (parte inferior).

La figura 3 muestra: imágenes SEM de partículas representativas producidas en el ejemplo 3.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

#### **Ejemplo de referencia 1 - Procesamiento en ausencia de un adyuvante de procesamiento**

PLGA ( $M_w$  11kDa, medido en THF con respecto a estándares de PS, 2,0 g) se mezcló previamente con albúmina de suero bovino (0,2 g, 10 % en peso, de Sigma Aldrich) y esta mezcla se cargó en el equipo de procesamiento PGSS de fluido supercrítico. El sistema se selló y se presurizó con  $CO_2$ . La temperatura y la presión se elevaron a aproximadamente 40 °C y 2000 psi convirtiendo al  $CO_2$  en un fluido supercrítico. Mientras se mantenían estas condiciones, PLGA/BSA se agitaron durante 60 min. La mezcla se expandió a continuación en un recipiente de recogida usando un separador ciclónico y se recogió dando un polvo grueso que fluye libremente. Se prepararon tres lotes repetidos.

#### **Ejemplo 1 - Procesamiento con Solutol HS15**

PLGA ( $M_w$  11 kDa; medido en THF con respecto a estándares de PS, 2,0 g) se mezcló previamente con solutol HS15 (0,2 g, 10,0 % en peso, de BASF) y albúmina de suero bovino (0,2 g, 10 % en peso). Esta mezcla se cargó en el equipo de procesamiento PGSS de fluido supercrítico. El sistema se selló y se presurizó con  $CO_2$ . La temperatura y la presión se elevaron a aproximadamente 40 °C y 2000 psi convirtiendo al  $CO_2$  en un fluido supercrítico. Mientras se mantenían estas condiciones, PLGA / Solutol HS15 / BSA se mezclaron durante 60 min. La mezcla se expandió a continuación en un recipiente de recogida usando un separador ciclónico y se recogió como a polvo fino que fluye libremente de color blanco. Se prepararon tres lotes repetidos

**Ejemplo 2 - Procesamiento con Kolidon 12**

PLGA (M<sub>w</sub> 11 kDa, medido en THF con respecto a estándares de PS, 2,00 g) se mezcló previamente con Kolidon 12 (0,03 g, 2 % en peso, de BASF) y albúmina de suero bovino (0,2 g, 10 % en peso). Esta mezcla se cargó en el equipo de procesamiento PGSS de fluido supercrítico. El sistema se selló y se presurizó con CO<sub>2</sub>. La temperatura y la presión se elevaron a aproximadamente 40 °C y 2000 psi convirtiendo al CO<sub>2</sub> en un fluido supercrítico. Mientras se mantenían estas condiciones, PLGA/ Kolidon 12 / BSA se mezclaron durante 60 min. La mezcla se expandió a continuación en un recipiente de recogida usando un separador ciclónico y se recogió fácilmente como un polvo grueso que fluye libremente de color blanco. Se prepararon tres lotes repetidos.

Tabla 1 - Datos de rendimiento por lotes y tamaño de partícula promedio para tres réplicas de cada uno del Ejemplo de referencia 1, el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2.

Ejemplo	Polímero	BAM	Adyuvante de procesamiento	Incremento del rendimiento %	DMV	d90	d50	d10	
Ref. 1	PLGA 11kDa	BSA 10 % en peso		-	126 18	248 27	110 19	27 10	Promedio Desv. est.
1	PLGA 11kDa	BSA 10 % en peso	Solutol 10 %	243	129 13	279 33	98 11	30 5	Promedio Desv. est.
2	PLGA 11kDa	BSA 10 % en peso	Kolidon 12,2 %	0	103 20	201 26	90 23	23 8	Promedio Desv. est.

**Ejemplo 3**

PLGA (M<sub>w</sub> 11 kDa, medido en THF con respecto a estándares de PS, 2,0 g) se mezcló previamente con Solutol HS15 (0,06 g, 3,0 % en peso) y albúmina de suero bovino (0,2 g, 10 % en peso). Esta mezcla se cargó en el equipo de procesamiento PGSS de fluido supercrítico. El sistema se selló y se presurizó con CO<sub>2</sub>. La temperatura y la presión se elevaron a aproximadamente 40 °C y 2000 psi convirtiendo al CO<sub>2</sub> en un fluido supercrítico. Mientras se mantenían estas condiciones, PLGA /Solutol HS15/BSA se mezclaron durante 60 min. El producto se recogió fácilmente como un polvo fino que fluye libremente de color blanco.

Tabla 2 - Solutol HS15 reduce el tamaño de partícula y mejora la morfología

	Formulación	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	DMV (µm)
A	90 % p/p de RG502H 10 % de BSA (media ± Desv. Est.)	27±18	110±19	248±27	126±18
B	87 % p/p de RG502H 3 % p/p de Solutol HS15 10 % p/p de BSA	11	42	145	63

**Ejemplo 4 - Procesamiento con Span 80**

PLGA (M<sub>w</sub> 11kDa, medido en THF con respecto a estándares de PS, 0,73 g) se mezcló previamente con Span 80 (0,53 g, 25 % en peso, de Sigma) y Risperidona (0,84 g, 40 % en peso). La mezcla se cargó en el equipo de procesamiento PGSS de fluido supercrítico. El sistema se selló y se presurizó con CO<sub>2</sub>. La temperatura y la presión se elevaron a aproximadamente 40 °C y 2000 psi convirtiendo al CO<sub>2</sub> en un fluido supercrítico. Mientras se mantenían estas condiciones, PLGA/Span 80/Risperidona se mezclaron durante 60 min. La mezcla se expandió a continuación en un recipiente de recogida usando un separador ciclónico y recogido como un polvo que fluye libremente de color blanco.

ES 2 569 383 T3

Tabla 3 - Datos de rendimiento por lotes y tamaño de partícula para el ejemplo 4.

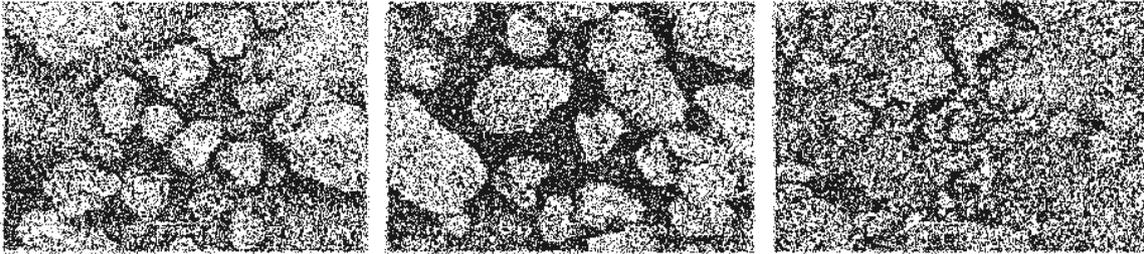
Ejemplo	Polímero	Contenido de adyuvante de procesamiento (% p/p)	Contenido de risperidona (%)	Rendimiento (%)	D10	D50	D90	DMV	
1	PLGA 11kDa	SPAN 80 25 %	40	44	37,12	102,3	304	138	
Ref 1	PLGA 11kDa	0	40	9 ± 2,9	27 ± 8,8	88 ± 22,1	258 ± 171,8	118 ± 54,1	Promedio Desv. Est. (n=6)

## REIVINDICACIONES

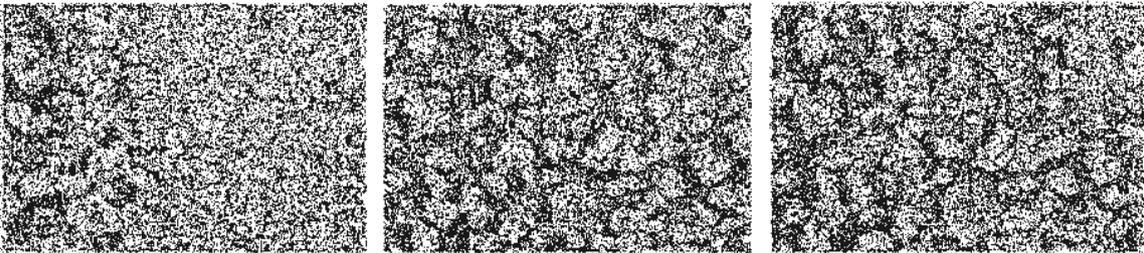
1. Un proceso para preparar micropartículas que comprenden un material biológicamente activo y un polímero y que tienen un tamaño medio de partícula expresado como el diámetro medio en volumen (DMV) de 10 a 500  $\mu\text{m}$ , en el que el material biológicamente activo es sustancialmente insoluble en el polímero, proceso que comprende:
- poner en contacto una mezcla del material biológicamente activo o un precursor del mismo, el polímero o un precursor del mismo y un adyuvante de procesamiento con un fluido supercrítico que es capaz de hinchar el polímero en condiciones de temperatura y presión necesarias para mantener al fluido en un estado supercrítico;
  - permitir que el fluido supercrítico penetre en y licue el polímero, mientras se mantienen las condiciones de temperatura y presión, de modo que el fluido se mantenga en un estado supercrítico, y combinar o mezclar el fluido supercrítico y el polímero licuado;
  - retirar la mezcla combinada desde una cámara de mezcla que está en condiciones supercríticas a un recipiente independiente, que no está en condiciones supercríticas, a través de una boquilla o un orificio similar, en donde el adyuvante de procesamiento se selecciona entre:
    - ésteres de ácido graso que consisten en mono y diésteres poliglicólicos de ácido 12-hidroxiesteárico y en aproximadamente el 30 % de polietilenglicol libre, y monooleato de sorbitán;
    - 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y polímeros de pirrolidonas;
    - polipropilenglicol;
    - mono-, di- y triglicéridos de cadena media que tienen una fórmula  $(\text{CH}_2\text{OR}_1)(\text{CH}_2\text{OR}_2)(\text{CH}_2\text{OR}_3)$  en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son independientemente H o  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  (donde  $n = 6$  a  $8$ ), siempre que no todos de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3 = \text{H}$ ; y
    - poloxámeros que tienen una fórmula general  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ , en la que  $a$  es normalmente de 2 a 130 y  $b$  es normalmente de 15 a 67.
2. El uso de un adyuvante de procesamiento seleccionado entre:
- ésteres de ácido graso que consisten en mono y diésteres poliglicólicos de ácido 12-hidroxiesteárico y en aproximadamente el 30 % de polietilenglicol libre, y monooleato de sorbitán;
  - 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y polímeros de pirrolidonas;
  - polipropilenglicol;
  - mono-, di- y triglicéridos de cadena media que tienen una fórmula  $(\text{CH}_2\text{OR}_1)(\text{CH}_2\text{OR}_2)(\text{CH}_2\text{OR}_3)$  en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son independientemente H o  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  (donde  $n = 6$  a  $8$ ), siempre que no todos de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3 = \text{H}$ ; y
  - poloxámeros que tienen una fórmula general  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ , en la que  $a$  es normalmente de 2 a 130 y  $b$  es normalmente de 15 a 67,
- para incrementar o mejorar el rendimiento de micropartículas que comprenden un material biológicamente activo y un polímero en un proceso supercrítico para incrementar el rendimiento de micropartículas en comparación con un rendimiento obtenido usando el mismo proceso en ausencia de un adyuvante de procesamiento.
3. Un uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el rendimiento se incrementa en al menos un 100 %.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que el proceso supercrítico se lleva a cabo sustancialmente en ausencia de portadores o disolventes adicionales.
5. Un proceso o un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que el adyuvante de procesamiento es un material anfífilo que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50.
6. Un proceso o un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el adyuvante de procesamiento es un éster de ácido graso, o en el que el adyuvante de procesamiento comprende mono- y diésteres poliglicólicos de ácido 12-hidroxiesteárico.
7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 6, para la preparación de micropartículas que tienen un diámetro medio en volumen de aproximadamente 20 a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que no más del 10 % de las micropartículas tienen un diámetro ( $D_{10}$  %) menor de 20  $\mu\text{m}$  y al menos el 90 % de las partículas tienen un diámetro ( $D_{90}$  %) de 100  $\mu\text{m}$  o menos.
9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 8, para la preparación de micropartículas que tienen un área superficial que es de aproximadamente  $4(\pi)r^2$  a aproximadamente  $1000 \times 4(\pi)r^2$ , por ejemplo de aproximadamente  $4(\pi)r^2$  a aproximadamente  $10 \times 4(\pi)r^2$ , en donde  $r$  es la mitad del DMV.

10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 9, en el que el fluido supercrítico es dióxido de carbono.
- 5 11. Un proceso o un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad del adyuvante de procesamiento es del 0,2 al 30 % en peso del peso total del material biológicamente activo, del polímero y del adyuvante de procesamiento.
- 10 12. Micropartículas que pueden obtenerse mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 11.
13. Las micropartículas de acuerdo con la reivindicación 12, en las que la composición es una mezcla auténtica según lo determinado mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- 15 14. Las micropartículas de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en las que el polímero comprende un polímero biodegradable sintético.
- 20 15. Las micropartículas de acuerdo con la reivindicación 14, en las que el polímero comprende poli(e-caprolactona) (PCL), poli(3-hidroxibutirato) (PHB), copolímeros multibloque de éster de poliéter, ácido poliláctico (PLA), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), o una combinación de los mismos.
- 25 16. Las micropartículas de acuerdo con la reivindicación 15, en las que el polímero comprende tanto PLA como PLGA.
17. Las micropartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en las que el adyuvante de procesamiento comprende un poloxámero.
18. Las micropartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en las que el material biológicamente activo es hormona del crecimiento humana (hGH).
- 30 19. Una composición que comprende micropartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18.

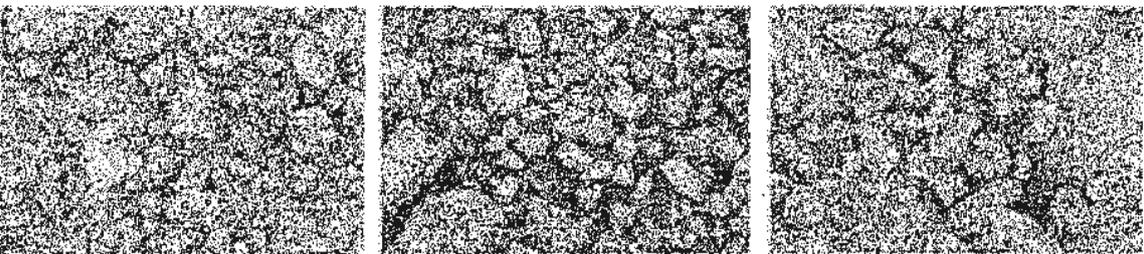
**Figura 1**



**Ejemplo 1 - PLGA / BSA al 10 % en peso**

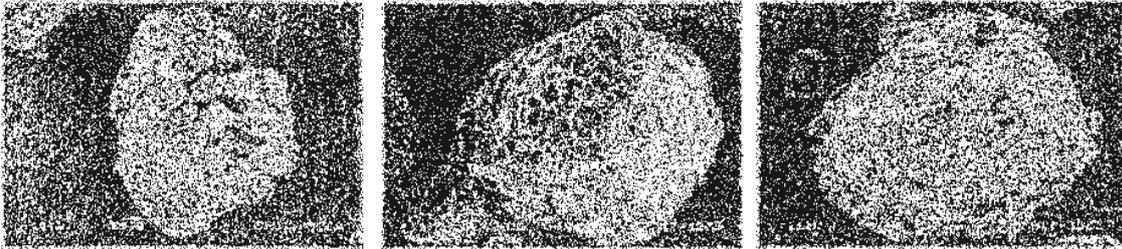


**Ejemplo 2 - PLGA / BSA al 10 % en peso / Solutol al 10 % en peso**

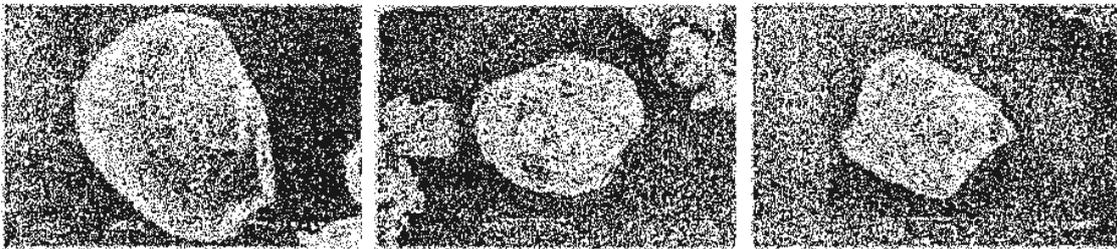


**Ejemplo 3 - PLGA / BSA al 10 % en peso / Kolidon al 12,2 % en peso**

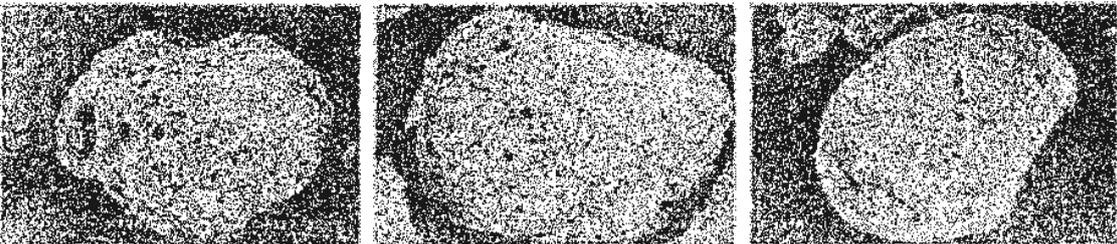
**Figura 2**



**Ejemplo 1 - PLGA / BSA al 10 % en peso**



**Ejemplo 2 - PLGA / BSA al 10 % en peso / Solutol al 10 % en peso**



**Ejemplo 3 - PLGA / BSA al 10 % en peso / Kolidon al 12,2 % en peso**

**Figura 3**

A) 90 % p/p de RG502H / 10% de BSA

B) 87 % p/p de RG502H / 3 % p/p de Solutol / 10 % p/p de HS15

