

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 877**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2001 E 06010734 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 1754469**

54 Título: **Suspensiones inyectables con propiedades de inyectabilidad mejoradas**

30 Prioridad:

25.05.2000 US 577875

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

02.06.2016

73 Titular/es:

**ALKERMES CONTROLLED THERAPEUTICS, INC.
(50.0%)
852 Winter Street
Waltham, MA 02451, US y
ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RAMSTACK, J. MICHAEL;
RILEY, M. GARY;
ZALE, STEPHAN E.;
HOTZ, JOYCE M. y
JOHNSON, OLUFUNMI L.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 572 877 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

Suspensiones inyectables con propiedades de inyectabilidad mejoradas

Antecedentes de la invención

Sector técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones inyectables. Más particularmente, la presente invención se refiere a suspensiones inyectables con inyectabilidad mejorada, y a procedimientos para la preparación de dichas suspensiones inyectables.

Técnica relacionada

- 10 Las suspensiones inyectables son sistemas heterogéneos que consisten habitualmente en una fase sólida dispersa en una fase líquida, siendo la fase líquida acuosa o no acuosa. Para ser eficaces y farmacéuticamente aceptables, las suspensiones inyectables deberían ser preferentemente: estériles; estables; resuspendibles; manipulables en jeringa; inyectables; isotónicas; y no irritantes. Las características anteriores tienen como resultado requisitos de fabricación, almacenamiento y utilización que hacen de las suspensiones inyectables una de las formas de dosificación más difíciles de desarrollar.

- 15 Las suspensiones inyectables son composiciones parenterales porque se introducen en un organismo o huésped por una vía diferente al tubo digestivo. Particularmente, las suspensiones inyectables se introducen en un huésped mediante inyección subcutánea (SC) o intramuscular (IM). Las suspensiones inyectables se pueden formular como una inyección lista para su utilización, o requerir una etapa de reconstitución antes de su utilización. Las suspensiones inyectables contienen habitualmente entre el 0,5% y el 5,0% de sólidos, con un tamaño de partículas de menos de 5 µm para administración IM o SC. Las suspensiones parenterales se administran frecuentemente a través de agujas de aproximadamente 1,27 cm a 5,08 cm (de media a dos pulgadas) de longitud, calibre 19 a 22, con un diámetro interno comprendido en el intervalo de 700 a 400 micras, respectivamente.

- 20 Para desarrollar una suspensión inyectable eficaz y farmacéuticamente aceptable, es necesario evaluar una serie de características. Estas características incluyen la capacidad de manipulación en jeringa, la inyectabilidad, la obstrucción, la capacidad de resuspensión y la viscosidad. Tal como resultará evidente para los expertos en la materia, se deberían tener en cuenta otros factores y características en el desarrollo de una suspensión inyectable (ver, por ejemplo, Floyd, A.G. y Jain, S., "Injectable Emulsions and Suspensions" ("Emulsiones y suspensiones inyectables"), capítulo 7, en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Vol. 2*, editado por Lieberman, H.A., Rieger, M.M., y Banker, G.S., Marcel Dekker, New York (1996) denominado en la presente memoria "el capítulo de Floyd et al.").

- 25 La capacidad de manipulación en jeringa describe la capacidad de una suspensión inyectable para pasar fácilmente a través de una aguja hipodérmica en la transferencia desde un vial antes de la inyección. Incluye características tales como la facilidad de extracción, las tendencias a la obstrucción y a la formación de espuma, y la precisión en las mediciones de dosis. Tal como se describe en el capítulo de Floyd et al., el aumento de la viscosidad, de la densidad, del tamaño de partículas y de la concentración de sólidos en suspensión dificulta la capacidad de manipulación en jeringa de las suspensiones.

- 30 La inyectabilidad se refiere al comportamiento de la suspensión durante la inyección. La inyectabilidad incluye factores tales como la presión o la fuerza requeridas para la inyección, la homogeneidad del flujo, las calidades de aspiración y la ausencia de obstrucción.

- 35 La obstrucción se refiere al bloqueo de las agujas de jeringa durante la administración de una suspensión. Se puede producir debido a una única partícula grande, o a un agregado que bloquea el lumen del agujero debido a un efecto de aglomeración de las partículas. La obstrucción en, o cerca del extremo del agujero puede estar provocada por estrechamientos en el flujo desde la suspensión. Esto puede implicar una serie de factores, tales como el vehículo de inyección, la humectación de las partículas, el tamaño y la distribución de las partículas, la forma de las partículas, la viscosidad, y las características de flujo de la suspensión.

- 40 La capacidad de resuspensión describe la capacidad de la suspensión para dispersarse uniformemente con agitación mínima después de que ha reposado durante algún tiempo. La capacidad de resuspensión puede ser un problema para suspensiones que experimentan una sedimentación compacta ("caking") con el reposo, debido a la decantación de partículas defloculadas. La sedimentación compacta se refiere a un proceso mediante el que las partículas experimentan crecimiento y fusión para formar una masa no dispersable de material.

- 45 La viscosidad describe la resistencia que un sistema líquido presenta al flujo cuando se somete a una tensión de cizalladura aplicada. Un sistema más viscoso requiere una fuerza o tensión mayor para hacer que fluya a la misma velocidad que un sistema menos viscoso. Un sistema líquido presentará flujos newtoniano o bien no newtoniano en base a un aumento lineal o no lineal, respectivamente, en el régimen de cizalladura con la tensión de cizalla. Los vehículos estructurados utilizados en suspensiones presentan flujo no newtoniano y son habitualmente plásticos,

seudoplásticos o adelgazan en cizalladura con cierta tixotropía (presentando una reducción en la viscosidad al aumentar el régimen de cizalladura).

5 En el diseño de los vehículos de inyección, se añaden potenciadores de la viscosidad para retardar la decantación de las partículas en el vial y la jeringa. Sin embargo, habitualmente la viscosidad se mantiene baja, para facilitar el mezclado, la resuspensión de las partículas con el vehículo, y para hacer la suspensión más fácil de inyectar (es decir, menos fuerza en el émbolo de la jeringa). Por ejemplo, Lupron Depot, de la firma TAP Pharmaceuticals (tamaño medio de las partículas de aproximadamente 8 μm) utiliza un vehículo de inyección con una viscosidad de aproximadamente 5,4 cp. La fase fluida de una suspensión de Decapeptyl, de la firma DebioPharm (tamaño medio de partículas de aproximadamente 40 μm), cuando se prepara según prescripción, tiene una viscosidad de aproximadamente 19,7 cp. Las suspensiones parenterales convencionales son diluidas, con limitaciones en viscosidad debidas a limitaciones en la capacidad de manipulación en jeringa y en la inyectabilidad. Ver, por ejemplo, el capítulo de Floyd, et al. indicado anteriormente.

15 En la técnica anterior, la memoria WO99/25354 da a conocer suspensiones acuosas de ésteres de ácidos grasos de 9-hidroxisperidona cristalina que tienen un surfactante absorbido en la superficie de los mismos. La memoria WO97/44039 da a conocer una suspensión de un éster de ácido graso de 9-hidroxisperidona y agua. La memoria WO96/01652 da a conocer una solución acuosa que comprende agua, risperidona y un tampón. La memoria WO94/25460 da a conocer una sal de adición de ácido pamóico de risperidona. La memoria WO95/13799 da a conocer un proceso para preparar micropartículas biodegradables, así como suspensiones de estas micropartículas en vehículos de inyección acuosos. La memoria US5654010 da a conocer suspensiones de micropartículas que contienen hormona del crecimiento humano en un vehículo de inyección acuoso. La memoria WO97/14408 da a conocer un procedimiento de preparación de micropartículas de liberación prolongada administrables parentalmente.

20 Las composiciones inyectables que contienen preparaciones de micropartículas son particularmente sensibles a problemas de inyectabilidad. Las suspensiones de micropartículas pueden contener del 10 al 15% de sólidos, en comparación con el intervalo del 0,5 al 5% de sólidos en otros tipos de suspensiones inyectables. Las micropartículas, en particular las micropartículas de liberación controlada que contienen un agente activo u otro tipo de sustancia a liberar, están comprendidas en un tamaño de hasta aproximadamente 250 μm , en comparación con el tamaño de partículas de menos de 5 μm recomendado para la administración IM o SC. Las mayores concentraciones de sólidos, así como los tamaños mayores de partículas sólidas, hacen más difícil inyectar satisfactoriamente suspensiones de micropartículas. Esto es particularmente cierto dado que se desea asimismo inyectar las suspensiones de micropartículas utilizando una aguja lo más pequeña posible con el fin de minimizar las molestias del paciente.

25 Por lo tanto, existe en la técnica la necesidad de una composición inyectable con inyectabilidad mejorada. Existe en la técnica una necesidad particular de una composición inyectable que resuelva los problemas de inyectabilidad asociados con las suspensiones de micropartículas. La presente invención, cuya descripción se expone detalladamente a continuación, resuelve la necesidad en la técnica de dichas composiciones inyectables.

Resumen de la invención

30 La presente invención se refiere a composiciones inyectables con inyectabilidad mejorada, y a procedimientos para la preparación de dichas composiciones inyectables. En un aspecto de la invención, la presente invención da a conocer una composición adecuada para inyección a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22) en un huésped, que comprende:

micropartículas que comprenden un agente activo biológicamente, disperso o disuelto en el interior de un aglutinante polimérico en un vehículo de inyección acuoso, donde

(a) dichas micropartículas están suspendidas en dicho vehículo de inyección en una concentración mayor de 30 mg/ml para formar una suspensión y tienen un diámetro medio de masa de por lo menos 10 μm y menos de 250 μm ,

45 (b) una fase fluida de dicha suspensión tiene una viscosidad de por lo menos 50 cP a 20 °C,

(c) el agente activo biológicamente es un péptido,

(d) el aglutinante polimérico se selecciona del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, y copolímeros de los anteriores, y

50 (e) el vehículo de inyección acuoso comprende (i) un agente de incremento de la viscosidad seleccionado de carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona e

hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) un agente de ajuste de la tonicidad que comprende cloruro de sodio; y (iii) un agente humectante seleccionado de polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, pero no es el vehículo acuoso que consiste en el 3% en volumen de carboximetilcelulosa sódica, el 1% en volumen de polisorbato 20, el 0,9% en volumen de cloruro de sodio, y un porcentaje en volumen restante de agua.

En ciertas realizaciones, la fase fluida de la suspensión tiene una viscosidad a 20 °C de más de 50 cp y menos de 60 cp. La composición puede ser administrada a un huésped mediante inyección.

5 En otro aspecto, la invención da a conocer un procedimiento de fabricación de una composición adecuada para inyección a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22) en un huésped, que comprende:

(a) proporcionar micropartículas que comprenden un agente activo biológicamente disperso o disuelto en el interior de un aglutinante polimérico, teniendo las micropartículas un diámetro medio de masa de por lo menos 10 µm y de menos de 250 µm;

(b) proporcionar un vehículo de inyección acuoso con una viscosidad de por lo menos 50 cp a 20 °C; y

10 (c) suspender las micropartículas en el vehículo de inyección acuoso a una concentración de más de 30 mg/ml para formar una suspensión,

en el que

(i) el agente activo biológicamente es un péptido,

15 (ii) el aglutinante polimérico se selecciona del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, y copolímeros de los anteriores, y

20 (iii) el vehículo de inyección acuoso comprende (i) un agente de incremento de la viscosidad seleccionado de carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) un agente de ajuste de la tonicidad que comprende cloruro de sodio; y (iii) un agente humectante seleccionado de polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, pero que no es el vehículo acuoso que consiste en el 3% en volumen de carboximetilcelulosa sódica, el 1% en volumen de polisorbato 20, el 0,9% en volumen de cloruro de sodio, y un porcentaje en volumen restante de agua.

25 La invención da a conocer asimismo la utilización de una composición de la invención para la fabricación de un medicamento para su inyección en un huésped a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22), así como una composición de la presente invención para su utilización en inyección en un huésped a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22).

30 Se exponen características preferidas de la invención en las reivindicaciones dependientes de la presente memoria. En otro procedimiento para preparar una composición adecuada para inyección a través de una aguja en un huésped, se mezclan micropartículas secas con un vehículo de inyección acuoso para formar una primera suspensión. La primera suspensión se mezcla con un agente de incremento de la viscosidad para formar una segunda suspensión. El agente de incremento de la viscosidad aumenta la viscosidad de la fase fluida de la segunda suspensión. La primera suspensión puede ser extraída a una primera jeringa, antes de la mezcla con el agente de incremento de la viscosidad. La primera suspensión se puede mezclar con el agente de incremento de la viscosidad acoplando la primera jeringa que contiene la primera suspensión, con una segunda jeringa que contiene el agente de incremento de la viscosidad. A continuación, la primera suspensión y el agente de incremento de la viscosidad se hacen pasar repetidamente entre la primera y la segunda jeringas.

Un procedimiento para administrar una composición a un huésped puede comprender:

(a) mezclar micropartículas secas con un vehículo de inyección acuoso para formar una primera suspensión;

40 (b) mezclar la primera suspensión con un agente de incremento de la viscosidad para formar una segunda suspensión, donde el agente de incremento de la viscosidad aumenta la viscosidad de la fase fluida de la segunda suspensión; y

(c) inyectar la segunda suspensión en el huésped.

Otro procedimiento para administrar una composición a un huésped puede comprender:

(a) mezclar micropartículas secas con un vehículo de inyección acuoso para formar una suspensión, donde el vehículo de inyección acuoso tiene una viscosidad a 20 °C de menos de aproximadamente 60 cp;

45 (b) cambiar la viscosidad de la fase fluida de la suspensión;

(c) extraer la suspensión a una jeringa; e

(d) inyectar la suspensión de la jeringa al huésped.

50 La etapa (b) se puede llevar a cabo variando la temperatura de la fase fluida de la suspensión. La etapa (c) se puede llevar a cabo antes que la etapa (b). La etapa (b) se puede llevar a cabo añadiendo un agente de incremento de la viscosidad a la suspensión en la jeringa para aumentar de ese modo la viscosidad de la fase fluida de la suspensión.

Un procedimiento para preparar una composición adecuada para inyección a través de una aguja en un huésped, puede comprender:

(a) mezclar micropartículas secas con un vehículo de inyección acuoso que comprende un agente de incremento de la viscosidad para formar una suspensión;

5 (b) retirar el agua de la suspensión; y

(c) reconstituir la suspensión con una cantidad de agua estéril para inyección con el fin de formar una suspensión inyectable, donde la cantidad de agua estéril para inyección es suficiente para conseguir una viscosidad de una fase fluida de la suspensión inyectable que proporciona la inyectabilidad de la composición a través de una aguja con un diámetro comprendido en el intervalo de calibres 18 a 22.

10 *Características y ventajas*

Una característica de la presente invención es que las composiciones inyectables pueden ser utilizadas para inyectar varios tipos de micropartículas, y varios tipos de agentes activos peptídicos en un huésped.

15 Otra característica de la presente invención es que permite la humectación de las micropartículas para conseguir una suspensión homogénea, mejorando al mismo tiempo la inyectabilidad en un huésped y reduciendo los fallos de inyectabilidad in vivo.

La presente invención proporciona ventajosamente tasas de inyectabilidad médicamente aceptables para suspensiones de alta concentración, y para suspensiones con un gran tamaño de partículas.

La presente invención da a conocer asimismo ventajosamente un procedimiento eficiente de mejora de la inyectabilidad in vivo sin introducir contaminación microbiana o comprometer las condiciones asépticas.

20 *Descripción detallada de las realizaciones preferidas*

Visión general

25 La presente invención se refiere a composiciones inyectables con inyectabilidad mejorada, y a procedimientos para la preparación de dichas composiciones inyectables. Las composiciones inyectables de la presente invención superan problemas de inyectabilidad, en particular fallos de inyectabilidad que se producen tras la inyección el músculo o en tejido subcutáneo. Dichos fallos de inyectabilidad se denominarán en la presente memoria "fallos de inyectabilidad in vivo". Los fallos de inyectabilidad in vivo se manifiestan a menudo por sí mismos en forma de un tapón en la punta de la aguja, y se producen inmediatamente o poco después del inicio de la inyección. Habitualmente, los fallos de inyectabilidad in vivo no se predicen mediante pruebas de laboratorio u otras in vitro.

30 Los inventores han descubierto inesperadamente que la inyectabilidad se mejora, y los fallos de inyectabilidad in vivo se reducen de manera significativa e inesperada, aumentando la viscosidad de la fase fluida de una suspensión inyectable. Esto contrasta con la opinión convencional de que un aumento en la viscosidad perjudica la inyectabilidad y la capacidad de manipulación en jeringa.

35 No obstante, los vehículos viscosos no son óptimos para preparar suspensiones homogéneas de micropartículas debido a la relativa incapacidad de los vehículos viscosos para penetrar, y humedecer una masa de partículas secas. Las suspensiones preparadas con vehículos viscosos son propensas a aglomerarse irreversiblemente. Por consiguiente, dichas suspensiones no son inyectables mediante agujas de tamaño médicamente aceptable. Otra desventaja de las suspensiones viscosas es la dificultad para transferir dichas suspensiones desde el vial o recipiente utilizado para preparar la suspensión a la jeringa utilizada para las inyecciones.

40 La presente invención resuelve asimismo los problemas adicionales que surgen de la utilización de un vehículo de inyección viscoso. De acuerdo con la presente invención, las micropartículas se suspenden en un vehículo de inyección con características de humectación adecuadas. La viscosidad de la fase fluida de la suspensión inyectable se aumenta antes de inyectar la suspensión, con el fin de mejorar la inyectabilidad y de reducir los fallos de inyectabilidad in vivo.

45 Para asegurar la claridad de la descripción que sigue, se proporcionan las definiciones siguientes. "Micropartículas" o "microesferas" significan partículas que contienen un agente activo u otra sustancia dispersa o disuelta en el interior de un polímero que sirve como matriz o aglutinante de la partícula. El polímero es preferentemente biodegradable y biocompatible. "Biodegradable" significa un material que se degrade mediante procesos corporales en productos fácilmente desechables por el cuerpo y que no se acumulen en el cuerpo. Los productos de la biodegradación serán asimismo biocompatibles con el cuerpo. "Biocompatible" significa no tóxico para el cuerpo, farmacéuticamente aceptable, no cancerígeno, y que no induce significativamente a inflamación en los tejidos corporales. Tal como se utiliza en la presente memoria, "cuerpo" se refiere preferentemente al cuerpo humano, pero se debe entender que el cuerpo se puede referir asimismo un cuerpo de animal no humano. "Porcentaje en peso" o "% en peso" significa las partes en peso por un peso total de micropartículas de cien. Por ejemplo, 10% en peso de agente activo significaría 10 partes de agente activo en peso y 90 partes de polímero en peso. Salvó que se indique

lo contrario, los porcentajes (%) indicados en la presente memoria son en volumen. "Micropartícula de liberación controlada" o "micropartícula de liberación prolongada" significan una micropartícula desde la que se libera un agente activo u otro tipo de sustancia, en función del tiempo. "Diámetro medio de masa" significa el diámetro en el que la mitad la distribución (porcentaje en volumen) tiene un diámetro mayor y la mitad tiene un diámetro menor.

5 *Procedimiento y ejemplos*

Los siguientes ejemplos se proporcionan para explicar la invención, y para describir los materiales y procedimientos utilizados en la realización de la invención. Los ejemplos no están destinados a limitar la invención en modo alguno.

p.8

Ejemplo de referencia 1 - Estudio de pruebas de tamiz in vitro

10 Para valorar los fallos de inyectabilidad in vivo, se realizó un estudio de pruebas de tamiz in vitro para estimar y predecir la inyectabilidad in vivo, y para determinar los factores clave que afectan a la inyectabilidad. Se investigaron los factores siguientes durante el estudio de pruebas de tamiz in vitro: la formulación del vehículo de inyección; la morfología de las micropartículas; el diámetro de la aguja; la suspensión-concentración; y el tamaño de las partículas mostrado por el tamaño del filtro de tamiz utilizado para filtrar las micropartículas durante el proceso de fabricación.

15 Se fabricaron tres lotes de micropartículas de risperidona a una escala de 125 g utilizando un proceso sustancialmente igual al dado a conocer en la patente U.S.A. número 5.792.477 (ver, por ejemplo, el ejemplo 1 en la patente U.S.A. número 5.792.477). Se fabricaron tres lotes de micropartículas de risperidona una escala de 1 kg utilizando el proceso descrito a continuación en el ejemplo de referencia 5. Todos los lotes tuvieron tamaños de partículas similares (comprendidos en el intervalo de diámetro medio de masa de 91 µm a 121 µm), en base al análisis de Hyac-Royco de material a granel representativo, tamizado a través de un filtro de tamiz de 180 µm. Se transfirió una cantidad de 160 mg ó 320 mg de micropartículas (equivalente a una dosis de 50 ó 100 mg del agente activo de risperidona), utilizando un relleno de polvo Perry manual con un cilindro de 7,9 mm (5/16 pulgadas) de ID, en un vial de vidrio de 5 cm³, y tapado con un tabique forrado de teflón.

25 Se utilizaron dos vehículos de inyección en el estudio de pruebas de tamiz in vitro. El primer vehículo de inyección ("Fórmula 1") fue un vehículo acuoso consistente en un 1,5 % en volumen de carboximetilcelulosa (CMC), un 30 % en volumen de sorbitol y un 0,2 % en volumen de Tween 20 (polisorbato 20). La viscosidad del primer vehículo de inyección fue de aproximadamente 27 cp a 20 °C. El segundo vehículo de inyección ("Formula 2") fue un vehículo acuoso consistente en un 0,75 % en volumen de CMC, un 15 % en volumen de sorbitol y un 0,2 % en volumen de Tween 20 (polisorbato 20). La viscosidad del segundo vehículo de inyección fue de aproximadamente 7 cp a 20 °C.

30 La suspensión de micropartículas se preparó como sigue. Se aspiró el vehículo de inyección a una jeringa de 5 cm³ a través de una aguja. A continuación se inyectó el vehículo en el vial de vidrio que contenía las micropartículas, y se retiró la aguja. A continuación se hizo rotar el vial de vidrio entre las palmas hasta que las micropartículas estuvieron completamente suspendidas, aproximadamente durante un minuto. La aguja se reintrodujo en el vial de manera que el bisel de la aguja justo atravesó el tabique con la abertura orientada hacia el fondo del vial. El vial fue invertido y la suspensión extraída. La jeringa se rotó 180° en torno a su eje, y la suspensión restante se aspiró a la jeringa.

35 Se utilizaron filtros de tamiz con tamaños de abertura de malla de 180, 212, 250, 300, 355 y 425 µm. El bisel de la aguja de la jeringa se situó sobre la malla del filtro de tamiz de tal modo que el bisel estaba en pleno contacto con la malla. La aguja se orientó de manera que la abertura de la aguja estaba enrasada contra la malla del filtro. Esto impidió que la malla entrara en el bisel, manteniendo al mismo tiempo el área restrictiva necesaria. La suspensión se probó primero con la malla de tamiz menor (resistencia de filtro máxima). Si la suspensión atascaba la aguja en esta malla de tamiz, la aguja se desobstruía retirando el émbolo de la jeringa, presionando el émbolo mientras la jeringa estaba en posición hacia arriba, y pasando una alícuota de suspensión a través de la aguja. El proceso de inyección se probó de nuevo utilizando el siguiente tamaño de malla mayor, y se repitió hasta que la suspensión se inyectó satisfactoriamente. Todos las preparaciones se realizaron por triplicado.

45 Se construyó un experimento de diseño estadístico de Box-Behnken de tres factores, para evaluar las siguientes variables independientes: tamaño del tamiz de fabricación a granel (125, 150 y 180 µm); ID de la aguja (calibre 19 TW, 20 RW y 22 RW - ID de 19 TW (pared delgada) equivalente a 18 RW (pared regular)); y concentración de la suspensión (0,074, 0,096 y 0,138 w/w - corresponde a una dosis de micropartículas de aproximadamente 300 mg diluida con 4, 3 y 2 cm³, respectivamente, del vehículo de inyección).

50 Se utilizó el siguiente sistema de puntuación:

Puntuación	Resultado
0	Bloqueo de la aguja

- 1 Pasa a través de un filtro de 425 µm
- 2 Pasa a través de un filtro de 355 µm
- 3 Pasa a través de un filtro de 300 µm
- 4 Pasa a través de un filtro de 250 µm
- 5 Pasa a través de un filtro de 212 µm

La siguiente tabla 1 muestra la puntuación obtenida para pruebas de resistencia de filtros utilizando este sistema de puntuación para los lotes de 1 kg y de 125 g para cada uno de los vehículos de inyección probados.

TABLA 1

Tamaño de fab. del tamiz a granel	n	Puntuación media	
		Fórmula 2 ≈ 7cp	Fórmula 1 ≈27cp
Lotes de 1 kg			
<180	9	23	2,3
<125	9	3,4	3,7
Lotes de 125 g			
<180	6	1,5	2,0
<150	6	3,0	2,8
<125	6	3,0	2,5

5

Tal como se muestra en la tabla 1, las pruebas de resistencia de los filtros no mostraron ninguna diferencia significativa entre los dos vehículos de inyección probados. Las variaciones en la concentración de la suspensión y en la viscosidad del vehículo de inyección mostraron poca o ninguna repercusión. Para lotes de 1 kg, los resultados medios fueron idénticos para un tamaño de tamiz de fabricación a granel < 180, a pesar de que la viscosidad del vehículo de inyección de la fórmula 1 fue de aproximadamente 27 cp, y la viscosidad del vehículo de inyección de la fórmula 2 fue significativamente menor, de aproximadamente 7 cp. Las puntuaciones para los otros lotes de 1 kg y para los lotes de 125 g variaron moderadamente (de 0,2 a 0,5) entre los dos vehículos de inyección, indicando por lo tanto que la viscosidad del vehículo de inyección tuvo poca repercusión. Las pruebas llevadas a cabo durante el estudio de pruebas de tamiz in vitro mostraron que la inyectabilidad in vitro está fuertemente controlada por la morfología y el tamaño de las micropartículas. El calibre de la aguja tuvo una repercusión más modesta. Tal como se explicará en mayor detalle a continuación, los datos in vivo apoyaron las respuestas de la morfología, del tamaño de las micropartículas y de la concentración de la suspensión, pero contradijeron la repercusión de la viscosidad del vehículo de inyección. Particularmente, los estudios in vivo mostraron una mejora espectacular en la inyectabilidad con el aumento de la viscosidad del vehículo de inyección.

10

15

20 *Inyectabilidad in vivo*

Ejemplo de referencia 2 - Estudio con cerdos

25

La inyectabilidad de las micropartículas de risperidona se evaluó con cerdos Yorkshire destetados. El estudio reveló que la inyectabilidad IM de micropartículas de risperidona depende de la viscosidad del vehículo de inyección y del tamaño de las micropartículas. Reducir la viscosidad del vehículo de inyección condujo a una tasa mayor de fallos de inyección debidos a la obstrucción de la aguja.

30

Se fabricaron micropartículas de risperidona a una escala de 125 g, del mismo modo que se ha indicado anteriormente para el estudio de pruebas de tamiz in vitro. Se tomaron micropartículas de dimensiones < 125 µm y < 150 µm utilizando tamices de prueba estándar U.S.A. de números 120 y 100, respectivamente. En el estudio con cerdos se utilizaron los mismos dos vehículos de inyección (fórmula 1 y fórmula 2) descritos anteriormente para el estudio de pruebas de tamiz in vitro. Se utilizaron agujas hipodérmicas de calibre 19 TW x 3,81 cm (1,5 pulgadas)

(número 305187 del catálogo Becton-Dickinson Precisionglide®) y jeringas hipodérmicas de 3 cm³ (número 309585 del catálogo Becton-Dickinson).

Los experimentos de inyección se realizaron en cerdos machos y hembras de Yorkshire destetados de aproximadamente 6 semanas de edad (de 10 a 15 kg). Los animales se anestesiaron con dosis reducidas de Telazole y xilazina y con halotano si era necesario. Los puntos de inyección se afeitaron y se limpiaron con hisopos de Betadine antes de la administración de micropartículas.

Las inyecciones en los cuartos traseros se administraron en el bíceps femoral en la parte superior de la extremidad posterior. Los puntos de inyección en las patas fueron los músculos flexores digitales superficiales en la extremidad superior, y el músculo tibial craneal en la extremidad posterior. Las micropartículas y los vehículos de inyección se equilibraron a temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos. Utilizando una jeringa de 3 ml equipada con una aguja de pared delgada de calibre 19 de 3,81cm (1,5 pulgadas), se extrajo a la jeringa el volumen prescrito de vehículo de inyección, y se inyectó al vial que contenía las micropartículas. Las micropartículas se suspendieron en el vehículo de inyección orientando horizontalmente el vial y rotándolo entre las palmas de las manos del operario. Esto se llevó a cabo sin retirar la aguja/jeringa respecto del tabique. El tiempo necesario para suspender totalmente las micropartículas fue de aproximadamente un minuto.

Las micropartículas suspendidas se extrajeron a continuación a la misma aguja/jeringa y se inyectaron. Después de la introducción de la aguja y antes de la inyección de la suspensión, el émbolo de la jeringa se hizo retroceder ligeramente para confirmar que la aguja estaba situada en el espacio extravascular. El intervalo de tiempo entre la aspiración de la suspensión y la inyección fue normalmente de menos de un minuto. Las zonas de inyección se evaluaron para identificar el punto de deposición de micropartículas y evaluar la distribución de micropartículas en el tejido.

La siguiente tabla 2 muestra la repercusión sobre la inyectabilidad, en función de la viscosidad del vehículo de inyección, del punto de inyección y de la concentración de micropartículas. Una viscosidad "alta" del vehículo se refiere al vehículo de inyección de la fórmula 1 descrito anteriormente, que tiene una viscosidad de aproximadamente 27 cp a 20 °C. Análogamente, una viscosidad "baja" del vehículo se refiere al vehículo de inyección de la fórmula 2 descrito anteriormente, que tiene una viscosidad de aproximadamente 7 cp a 20 °C. El tamaño de las micropartículas para los resultados mostrados en la tabla 2 es de 180 µm.

TABLA 2

Viscosidad del vehículo	Dosis de micropartículas	Volumen	Punto	Tasa de fallos
Alta	160 mg	1 ml	Cuarto trasero	0/10
Alta	160 mg	1 ml	Pata	1/8
Baja	160 mg	1 ml	Cuarto trasero	4/7
Alta	320 mg	1 ml	Cuarto trasero	0/4

Tal como se puede ver a partir de la tabla 2, se observaron tasas de fallo mayores con el vehículo de inyección de viscosidad menor (4 fallos con 7 inyecciones), y cuando el punto de inyección fue la pata (1 fallo por 8 inyecciones). La mayor tasa de fallos debida a una viscosidad reducida fue estadísticamente significativa al nivel del 1% (prueba exacta de Fisher).

La siguiente tabla 3 resume los datos de inyectabilidad para micropartículas fraccionadas por tamaño. Se observaron tendencias similares cuando el sistema se forzó reduciendo la viscosidad del vehículo, siendo mayores las tasas de fallo con la fracción de < 180 µm. La fracción de < 12 µm y la fracción de < 150 µm fueron indistinguibles en términos de la tasa de fallos. Los datos de baja viscosidad mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la fracción de < 180 µm y la fracción de < 150 µm, y entre la fracción de < 180 µm y la fracción de < 125 µm, a niveles de confianza en el 1% y el 3%, respectivamente (prueba exacta de Fisher).

TABLA 3

Tamaño máximo de partícula (µm)	Viscosidad del vehículo	Volumen (ml)	Punto	Tasa de fallos	% prom. suministrado (inyecciones fallidas) ¹
180	Alta	2,0	Pata	0/5	n/a

150	Alta	2,0	Pata	0/5	n/a
125	Alta	2,0	Pata	0/5	n/a
180	Alta	1,0	Pata	2/4	0
150	Alta	1,0	Pata	0/4	n/a
125	Alta	1,0	Pata	0/4	n/a
180	Baja	2,0	Cuarto trasero	8/10	33
150	Baja	2,0	Cuarto trasero	2/10	18
125	Baja	2,0	Cuarto trasero	3/10	80

Fracción promedio de dosis suministrada antes de la obstrucción de la aguja (solamente inyecciones fallidas)

El estudio con cerdos in vivo muestra una tasa de fallos de inyectabilidad menor con un vehículo de inyección de viscosidad mayor, sobre un intervalo de tamaños de partícula. El estudio de pruebas de tamiz in vitro no predijo la dependencia con la viscosidad observada en el estudio con cerdos.

5 *Ejemplo de referencia 3 - Estudio con ovejas*

Se llevó a cabo un estudio con ovejas en dos partes para investigar la inyectabilidad in vivo en función de la composición y la viscosidad del vehículo de inyección, y de la concentración de la suspensión. En la parte I, se prepararon micropartículas de risperidona a la escala de 1 kg utilizando el proceso descrito anteriormente en el ejemplo de referencia 5. Se preparó un lote de micropartículas placebo utilizando el proceso mostrado y descrito en la patente U.S.A. número 5.922.253. Los dos tipos de micropartículas se estudiaron en dos concentraciones de suspensión de 150 y 300 mg/ml. Se realizaron pruebas de inyectabilidad en animales utilizando jeringas de 3 cm³ y agujas de calibre 22 TW x 3,81cm (1,5 pulgadas) (Becton-Dickinson).

Se utilizaron cinco vehículos de inyección en la parte I. Los cinco vehículos de inyección se fabricaron utilizando una o varias de las tres formulaciones de vehículo de inyección mostradas a continuación:

15	Vehículo A	0,9% de suero fisiológico; 0,1% de Tween 20.
	Vehículo B	1,5% de CMC; 30% de sorbitol; 0,2% de Tween 20
	Vehículo C	3% de CMC; 0,1% de Tween 20; 0,9% de suero fisiológico

Los estudios con animales se realizaron utilizando oveja doméstica de aproximadamente 45 a 68 kg (100 a 150 libras) de peso. Los animales se anestesiaron intramuscularmente con Telazole/xilazina/atropina y con el suplemento adicional de gas isoflurano (aproximadamente del 1 al 2%) durante el procedimiento de inyección. Antes de la inyección, las zonas dorsal, glútea y de las patas superiores se afeitaron y se limpiaron con alcohol. Los puntos de inyección se visualizaron antes y durante la dosificación utilizando ultrasonidos (El Medical).

Las micropartículas y los vehículos de inyección se equilibraron a temperatura ambiente antes de la suspensión de la dosis. Utilizando una jeringa de 3 cm³ y una aguja de pared delgada de calibre 22, el vehículo fue aspirado e inyectado en el vial de micropartículas. Las micropartículas de risperidona se suspendieron en 1 ml de vehículo a concentraciones aproximadas de 150 ó 300 mg/ml. Se suspendieron micropartículas placebo en 2 ó 1 ml de vehículo a concentraciones aproximadas de 150 ó 300 mg/ml. A continuación el vial se agitó a mano durante aproximadamente 1 minuto hasta que las micropartículas estuvieron suspendidas. La suspensión fue aspirada de vuelta a la jeringa utilizando la misma aguja. Se tuvo cuidado para recuperar la máxima cantidad de suspensión desde el vial. La preparación de suspensiones de dosis se llevó a cabo aleatoriamente por tres individuos.

Todas las dosis fueron inyectadas en el animal por un único individuo, casi inmediatamente después de la preparación. La tasa de inyección se mantuvo constante aproximadamente de 5 a 10 segundos.

Los resultados de la parte I se muestran en la siguiente tabla 4. Las viscosidades se determinaron mediante un viscosímetro Brookfield Model LVT montado en un adaptador UL. Se midieron las densidades para los vehículos A, B y C. Las densidades para los vehículos de combinación compuestos de los vehículos A, B y C se determinaron por interpolación en base a la proporción de los vehículos A, B y C en el vehículo de combinación.

TABLA 4

Vehículo	Viscosidad (cp)	Densidad (mg/ml)	Conc (mg/ml) ²	Fallos
Vehículo A	1,0	1,01	150	8/10
Vehículo B	24,0	1,11	150,	1/10
	24,0	1,11	300	0/10
Vehículo C	56,0	1,04	150	0/10
	56,0	1,04	150	1/10 ¹
	56,0	1,04	300	0/10
3 partes vehículo B: 1 parte vehículo A	11,1	1,08	300	0/5
1 parte vehículo B: 3 partes vehículo A	2,3	1,03	300	7/10

¹ Micropartículas placebo. Todos los demás resultados son micropartículas de risperidona

² mg de micropartículas/ml de diluyente

5 Con el fin de aislar la repercusión de la viscosidad del vehículo de inyección sobre la inyectabilidad, se llevaron a cabo pruebas adicionales de inyectabilidad en ovejas (parte II). Los resultados de inyectabilidad se muestran a continuación en la tabla 5. Las viscosidades se determinaron mediante un viscosímetro Brookfield Model LVT montado en un adaptador UL. En la parte II, la concentración de la suspensión se fijó a 300 mg/ml. Las pruebas en la parte II se llevaron a cabo utilizando micropartículas de risperidona preparadas del mismo modo que en la parte I, utilizando el mismo protocolo de inyección. Los vehículos de inyección incluyeron el vehículo C y el vehículo A tal como se ha descrito anteriormente, así como vehículos de inyección preparados diluyendo el vehículo C con el

10 vehículo A. Por ejemplo, la formulación del vehículo de inyección con una viscosidad de 22,9 cp se formuló combinando el vehículo C y el vehículo A en una relación de 1:1, formando de ese modo el diluyente 1.

TABLA 5

Vehículo	Viscosidad (cp)	Densidad (mg/ml)	Cono (mg/ml)	Fallos
Vehículo C	63,8	1,04	300	2/10
1:1 vehículo C: diluyente 1	37,6*	1,03	300	2/10
1:1 vehículo C: vehículo A (diluyente 1)	22,9	1,03	300	1/10
1:1 diluyente 1: vehículo A 1:1 diluyente 1: (diluyente 2)	11,3	1,02	300	5/10
1:1 diluyente 2: vehículo A	1,4	1,01	300	7/10
Vehículo A	1	1,01	300	10/10

*estimado, muestra insuficiente

15 Los datos para las partes I y II mostrados en las tablas 4 y 5 muestran claramente que la viscosidad del vehículo de inyección tiene una repercusión sobre la inyectabilidad. Son necesarias viscosidades de por lo menos 20 cp para tasas de inyectabilidad satisfactorias y médicamente aceptables. A viscosidades menores o iguales de aproximadamente 11 cp, los fallos de inyectabilidad in vivo aumentaron significativamente.

La repercusión de un agente de incremento de la densidad se puede observar comparando los fallos de inyectabilidad utilizando el vehículo de la tabla 4 con una viscosidad de 11,1 cp con el vehículo de la tabla 5 con una viscosidad de 11,3 cp. La viscosidad estos dos vehículos es casi la misma. Sin embargo, el vehículo de la tabla 4 tuvo 0/5 fallos mientras que el vehículo de la tabla 5 tuvo 5/10 fallos. El vehículo de la tabla 4 tiene una densidad mayor (1,08 mg/ml) en comparación con el vehículo de la tabla 5 (1,02 mg/ml). El vehículo de la tabla 4 incluye un agente de incremento de la densidad, sorbitol, mientras que el vehículo de la tabla 5 no contiene sorbitol u otro agente de incremento de la densidad.

Ejemplo de referencia 4 -Pruebas de inyectabilidad ex vivo

Se realizaron pruebas de inyectabilidad con varios vehículos de inyección preparados a viscosidades por encima de ~50 cp. Se mezclaron vehículos de inyección con viscosidades por encima de 50 cp, utilizando un procedimiento de mezclado jeringa-jeringa descrito en mayor detalle a continuación, en los que se introdujo el agente de incremento de la viscosidad después de suspender las micropartículas en el vehículo de 50 cp.

Se realizaron inyecciones subcutáneas de micropartículas de PLGA (ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico)) de ensayo en blanco (placebo), con un diámetro medio de masa aproximado de 50 µm, en piel de cerdo extraída previamente, utilizando cuatro vehículos de inyección con viscosidades, a ~25 °C, de aproximadamente 53,1 a >1000 cp en el momento de la formulación. A continuación, los vehículos se trataron en autoclave antes de su utilización, y la viscosidad final (viscosidad de la fase fluida de la suspensión inyectable) varió entre aproximadamente el 5 y el 60% del valor de viscosidad inicial nominal. El vehículo de inyección más viscoso tuvo aproximadamente 13 veces la viscosidad de la formulación de 50 cp. En este modelo ex vivo, aumentar la viscosidad de la fase fluida de la suspensión inyectable redujo la tasa de fallos de la inyección, incluso cuando la concentración de micropartículas se aumento de 175 a 250 mg/ml, con un tamaño de aguja de 22 G. La mejora máxima en la inyectabilidad, dentro de este intervalo de concentración y tamaño de la aguja, se consiguió con vehículos de inyección con una viscosidad de aproximadamente 250 cp.

En otro estudio, se evaluó la inyectabilidad subcutánea en cerdos anestesiados para cuatro vehículos de inyección que tenían viscosidades medidas de 53 a 251 cp. Las concentraciones de micropartículas fueron de 150 y 190 mg/ml. El fallo de inyección fue directamente proporcional a la concentración de micropartículas, e inversamente proporcional al nivel de viscosidad. A 53 cp, fallaron aproximadamente el 50% de las inyecciones, mientras que a viscosidades mayores los fallos se redujeron. A la viscosidad máxima (251 cp), se registraron cero fallos en ambas concentraciones de micropartículas.

Procedimientos para la preparación de composiciones inyectables

A continuación se describirán procedimientos para preparar composiciones inyectables de acuerdo con la presente invención. Según la presente invención, las micropartículas se mezclan en primer lugar con un vehículo de inyección que tiene características adecuadas de viscosidad y humectación para conseguir una suspensión homogénea monopartícula. La viscosidad de la fase fluida de la suspensión se puede modificar, preferentemente aumentar, para conseguir una viscosidad que inhiba la separación de la suspensión y la obstrucción, en condiciones de uso clínico normal. De acuerdo con un procedimiento de la presente invención, se mezclan micropartículas secas con un vehículo de inyección acuoso para formar una primera suspensión. La primera suspensión se mezcla con un agente de incremento de la viscosidad para formar una segunda suspensión. El agente de incremento de la viscosidad aumenta la viscosidad de la fase fluida de la segunda suspensión. La segunda suspensión se inyecta a continuación en un huésped.

Se describirá a continuación una realización para llevar a cabo dicho procedimiento. Se mezclan micropartículas secas en un vial con un vehículo de inyección acuoso que tiene una viscosidad de por lo menos 50 cp a 20 °C. La concentración de micropartículas en la mezcla es mayor de aproximadamente 30 mg/ml, preferentemente de aproximadamente 100 a 400 mg de micropartículas/mililitro. La mezcla se agita hasta que se forma una suspensión homogénea. La suspensión homogénea se extrae a una primera jeringa hipodérmica. La primera jeringa se conecta a una segunda jeringa que contiene un agente de incremento de la viscosidad. Un agente de incremento de la viscosidad adecuado para su utilización con la presente invención es carboximetilcelulosa sódica, (CMC), preferentemente con una viscosidad desde aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 2000 cp a 20°C. Se debe entender que la presente invención no se limita a la utilización de CMC como agente de incremento de la viscosidad, y que se puede utilizar polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa. El volumen añadido de agente de incremento de la viscosidad es aproximadamente del 10 al 25% del volumen de la suspensión de micropartículas.

La suspensión de micropartículas y el agente de incremento de la viscosidad se mezclan para formar la composición inyectable, haciendo pasar repetidamente la suspensión de micropartículas y el agente de incremento de la viscosidad entre la primera y la segunda jeringas. Dicho procedimiento de mezclado jeringa-jeringa se utilizó en las pruebas de inyectabilidad descritas en el anterior ejemplo 4. Después del mezclado con el agente de incremento de la viscosidad, la viscosidad de la fase fluida de la suspensión de micropartículas está comprendida entre 200 cp y 600 cp a 20 °C. Se acopló una aguja hipodérmica a la jeringa que contenía la composición inyectable, y se inyectó la composición inyectable en un huésped de manera bien conocida por los expertos en la materia.

Se describirá a continuación una realización alternativa para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención. Se mezclaron micropartículas secas con un vehículo de inyección acuoso con una viscosidad de menos de 60 cp a 20 °C para formar una suspensión. La viscosidad de la fase fluida de la suspensión se modificó de la manera que se describirá a continuación en mayor detalle. La suspensión que constituye la composición inyectable se extrae a una jeringa, y la composición inyectable se inyecta de la jeringa al huésped. Preferentemente, la viscosidad de la fase fluida de la suspensión se modifica después de que la suspensión ha sido extraída a la jeringa.

En un aspecto de este procedimiento alternativo, la viscosidad se modifica añadiendo a la suspensión un agente de incremento de la viscosidad. La suspensión se extrae a la jeringa, y a continuación se añade el agente de incremento de la viscosidad a la suspensión en la jeringa, aumentando de ese modo la viscosidad del vehículo de inyección acuoso que constituye la fase fluida de la suspensión. La suspensión tiene en este momento la viscosidad deseada de la fase fluida para su inyección en un huésped, y constituye la composición inyectable. La suspensión se inyecta a continuación en el huésped. Preferentemente, el agente de incremento de la viscosidad se añade a la suspensión inmediatamente antes de la inyección al huésped. Son agentes de incremento de la viscosidad adecuados carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP), tal como PLASDONE, disponible en la firma GAF Chemicals Corp., Wayne, NJ, e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como Methocel, disponible en la firma Dow Chemical Co., Midland, MI.

Las composiciones inyectables de la presente invención se preparan proporcionando micropartículas que comprenden un aglutinante polimérico y que tienen un diámetro medio de masa de por lo menos 10 µm y menos de 250 µm y, preferentemente, comprendido en el intervalo desde aproximadamente 20 µm hasta aproximadamente 150 µm. Dichas micropartículas se pueden fabricar de la manera dada a conocer y descrita en la presente memoria, o de cualquier otra manera conocida por los expertos en la materia. Se proporciona un vehículo de inyección acuoso. Dicho vehículo de inyección acuoso se puede fabricar de la manera dada a conocer y descrita en la presente memoria, o de cualquier otra manera conocida por los expertos en la materia. Las micropartículas se suspenden en el vehículo de inyección acuoso a una concentración mayor de 30 mg/ml para formar una suspensión, teniendo la fase fluida de la suspensión una viscosidad de por lo menos 50 cp a 20 °C.

Las micropartículas secas se pueden mezclar con un vehículo de inyección acuoso que contiene un agente de incremento de la viscosidad para formar una suspensión. El agente de incremento de la viscosidad comprende carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP), tal como PLASDONE, disponible en la firma GAF Chemicals Corp., Wayne, NJ, e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como Methocel, disponible en la firma Dow Chemical Co., Midland, MI. A continuación, la suspensión se distribuye en viales. Los viales son liofilizados (o secados al vacío) para eliminar el agua. Antes de la inyección, los contenidos de los viales se reconstituyen con agua estéril para inyección, en una cantidad suficiente para conseguir la viscosidad deseada para la fase fluida de la suspensión inyectable reconstituida. Preferentemente, los contenidos de los viales se reconstituyen con una cantidad de agua estéril para inyección suficiente para conseguir una viscosidad de una fase fluida de la suspensión inyectable que proporcione la inyectabilidad de la composición a través de una aguja con un diámetro comprendido en el intervalo de calibres 18 a 22.

Composiciones inyectables

Se describirán a continuación composiciones inyectables de la presente invención. Las composiciones inyectables de la presente invención son adecuadas para inyección a través de una aguja en un huésped. Las composiciones inyectables comprenden micropartículas suspendidas en un vehículo de inyección acuoso. Las micropartículas tienen un diámetro medio de masa de por lo menos 10 µm a 250 µm, preferentemente comprendido en el intervalo de 20µm a 150 µm. Sin embargo, se comprenderá que la invención no se limita a las micropartículas comprendidas en este último intervalo de tamaños, y que pueden ser utilizadas asimismo micropartículas menores o mayores.

Las micropartículas comprenden un aglutinante polimérico, seleccionado de ácido poliglicólico, ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, y copolímeros de los anteriores

El ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) está disponible comercialmente en la firma Alkermes, Inc. (Blue Ash, OH). Un producto disponible comercialmente en la firma Alkermes, Inc. es 50:50 ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico), conocido como MEDISORB® 5050 DL. Este producto tiene una composición en porcentaje molar del 50% de lactida y el 50% de glicolida. Otros productos adecuados disponibles comercialmente son MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL y ácido poli(D,L-láctico) (100 DL). Las poli(lactidas-co-glicolidas) están asimismo disponibles comercialmente en la firma Boehringer Ingelheim (Alemania) con su marca Resomer®, por ejemplo, PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) y d,l-PLA (Resomer® RG 206), y en la firma Birmingham Polymers (Birmingham, Alabama). Estos copolímeros están disponibles en una amplia gama de pesos moleculares y relaciones de ácido láctico frente a ácido glicólico.

Un tipo de micropartícula adecuada para su utilización con la presente invención es una micropartícula de liberación prolongada, que es biodegradable. Sin embargo, un experto en la materia debe entender que la presente invención no se limita a micropartículas de liberación prolongada biodegradables o de otros tipos. Tal como resultará evidente para un experto en la materia, el peso molecular del material aglutinante polimérico para micropartículas biodegradables tiene cierta importancia. El peso molecular deberá ser lo suficientemente elevado como para permitir la formación de recubrimientos poliméricos satisfactorios, es decir, el polímero deberá ser un buen formador de

películas. Normalmente, un peso molecular satisfactorio está comprendido en el intervalo de 5.000 a 500.000 dalton, preferentemente de aproximadamente 150.000 dalton. Sin embargo, dado que las propiedades de la película dependen asimismo parcialmente del material aglutinante polimérico particular que se esté utilizando, es muy difícil especificar un intervalo de peso molecular adecuado para todos los polímeros. El peso molecular del polímero es importante asimismo desde el punto de vista de su influencia en la velocidad de biodegradación del polímero. Para un mecanismo difusional de liberación de fármacos, el polímero deberá permanecer intacto hasta que la totalidad del fármaco se ha liberado de las micropartículas, y a continuación degradarse. El fármaco puede asimismo ser liberado de las micropartículas cuando el aglutinante polimérico se bioerosiona. Mediante una selección adecuada de materiales poliméricos, se puede realizar una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes presenten propiedades tanto de liberación difusional como de liberación por biodegradación. Esto es útil para complementar patrones de liberación multifásicos.

Las micropartículas incluyen un agente activo peptídico que se libera de las micropartículas al huésped. Otros agentes activos peptídicos adecuados incluyen estrógenos, antibacterianos; antifúngicos; antivirales; anticoagulantes; anticonvulsivos; antidepresivos; antihistamínicos; y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes activos peptídicos biológicamente adecuados incluyen proteínas, análogos, muteínas y fragmentos activos de las mismas, tales como inmunoglobulinas, anticuerpos, citocinas (por ejemplo linfoquinas, monoquinas, quimiocinas), factores de coagulación sanguínea, factores hemopoyéticos, interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones (β -IFN, α -IFN y γ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (por ejemplo, GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, enzimas (por ejemplo, superóxido dismutasa, activador tisular del plasminógeno), supresores tumorales, proteínas de la sangre, hormonas y análogos de hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotropa y hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vacunas (por ejemplo, antígenos tumorales, bacteriales y virales); somatostatina; antígenos; factores de coagulación de la sangre; factores del crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento de tipo insulínico); inhibidores de proteínas, antagonistas de proteínas y agonistas de proteínas.

Las micropartículas se pueden mezclar por tamaño o por tipo. No obstante, se debe entender que la presente invención no se limita a la utilización de micropartículas biodegradables o de otros tipos que contengan un agente activo. En una realización, las micropartículas se mezclan de manera que proporcionan el suministro de agente activo a un paciente de manera multifásica y/o de manera que proporciona diferentes agentes activos al paciente en momentos diferentes, o una mezcla de agentes activos al mismo tiempo. Por ejemplo los antibióticos secundarios, vacunas o cualquier agente activo deseado, ya sea en forma de micropartículas o en forma convencional no encapsulada, se pueden mezclar con un agente activo principal y administrarse al paciente.

Las micropartículas se suspenden en el vehículo de inyección a una concentración mayor de 30 mg/ml. En una realización, las micropartículas se suspenden a una concentración comprendida entre 150 mg/ml y 300 mg/ml. En otra realización, las micropartículas se suspenden a una concentración entre aproximadamente 100 mg/ml y aproximadamente 400 mg/ml.

El vehículo de inyección acuoso tiene preferentemente una viscosidad de por lo menos 50 cp a 20 °C. En una realización, el vehículo de inyección tiene una viscosidad mayor de 50 cp y menor de 60 cp a 20 °C. La viscosidad del vehículo de inyección proporciona inyectabilidad a la composición mediante una aguja con un diámetro comprendido en el intervalo de calibres 18 a 22. Tal como saben los expertos en la materia, una aguja de pared regular (RW) de calibre 18 tiene un diámetro interno (ID) nominal de 0,84 mm (0,033 in), y una aguja de pared regular de calibre 22 tiene un diámetro interno nominal de 0,41 mm (0,016 in).

El vehículo de inyección comprende un agente de incremento de la viscosidad seleccionado de carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. El vehículo de inyección puede comprender asimismo un agente de incremento de la densidad que aumenta la densidad del vehículo de inyección. Un agente de incremento de la densidad preferido es sorbitol, aunque pueden ser utilizados asimismo otros agentes de incremento de la densidad adecuados. El vehículo de inyección comprende asimismo un agente de ajuste de la tonicidad, para ajustar la tonicidad con el fin de evitar problemas de toxicidad y mejorar la biocompatibilidad, que comprende el cloruro de sodio.

El vehículo de inyección comprende asimismo un agente humectante, para asegurar la completa humectación de las micropartículas mediante el vehículo de inyección, seleccionado de polisorbato 20 (Tween 20), polisorbato 40 (Tween 40) y polisorbato 80 (Tween 80).

Un vehículo de inyección preferido es un vehículo de inyección acuoso que comprende el 1,5% de carboximetilcelulosa sódica, el 30% de sorbitol y el 0,2% de polisorbato 20. Otro vehículo de inyección preferido es un vehículo de inyección acuoso que comprende el 3% de carboximetilcelulosa sódica, el 0,9% de suero fisiológico y el 0,1% de polisorbato 20.

Ejemplo de referencia 5 - Proceso de 1 kg

Se describirá a continuación un proceso para preparar micropartículas que contienen risperidona como agente activo. El siguiente proceso de 1 kg (400 gramos de agente activo y 600 gramos de polímero) es para una carga de

fármaco teórica de micropartículas del 40%. La carga de fármaco real que se consigue mediante el proceso descrito a continuación varía desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 39%.

5 Se preparó una solución de fármaco disolviendo 400 gramos de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en 1267 gramos de alcohol bencílico para formar una solución de fármaco al 24% en peso. Se preparó una solución de polímero disolviendo 600 gramos de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en 3000 gramos de acetato de etilo para formar una solución de polímero al 16,7% en peso. La solución de fármaco y la solución de polímero se combinaron para formar una primera fase, discontinua.

10 La segunda fase continua a se obtuvo preparando una solución de 30 litros de PVA al 1%, actuando el PVA como un emulsionante. A ésta se añadieron 2086 gramos de acetato de etilo para formar una solución al 6,5% en peso de acetato de etilo.

15 Las dos fases se combinaron utilizando un mezclador estático, tal como un mezclador estático 1/2" Kenics disponible en la firma Chemineer, Inc., North Andover, MA. Un caudal total de 3 l/min proporciona en general distribuciones del tamaño de las micropartículas con un diámetro medio de masa (MMD) comprendido en el intervalo de aproximadamente 80 a 90 μm . La relación de la fase continua frente a la fase discontinua es de 5:1 (v/v). La longitud del mezclador estático puede variar desde 23 cm (9 pulgadas) hasta 224 cm (88 pulgadas). Longitudes mayores de 122 cm (48 pulgadas) tienen como resultado una producción porcentual máxima en un intervalo de tamaños de micropartículas de 25 a 150 μm .

20 El líquido de enfriamiento es una solución al 2,5% de acetato de etilo y agua para inyección (WFI, water-for-injection) a 5-10°C. El volumen del líquido de enfriamiento es de 0,25 l por gramo del tamaño del lote. La etapa de enfriamiento se lleva a cabo durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente 4 horas, removiendo las micropartículas en el tanque de enfriamiento.

25 Después de la finalización de la etapa de enfriamiento, las micropartículas se transfieren a un dispositivo de recogida, deshidratación y secado. Las micropartículas se enjuagan utilizando una solución de 17 l de etanol al 25% enfriada (aproximadamente a 5 °C). Las micropartículas se secan y a continuación se mezclan de nuevo en suspensión en un tanque de remezclado utilizando una solución de etanol al 25% (medio de extracción) mantenida a una temperatura por debajo de la T_g (temperatura de transición vítrea) de las micropartículas. A continuación las micropartículas se transfieren de nuevo al tanque de enfriamiento para su lavado durante un periodo de tiempo de por lo menos 6 horas con otro medio de extracción (solución de etanol al 25%) que se mantiene a una temperatura mayor que la T_g de las micropartículas. La T_g de las micropartículas es de aproximadamente 18 °C (aproximadamente la temperatura ambiente), y la temperatura del medio de extracción en el tanque de enfriamiento es mayor de aproximadamente 18 °C, preferentemente de 25 \pm 1°C.

30 Las micropartículas se transfieren de nuevo al dispositivo de recogida, deshidratación y secado para su deshidratación y secado final. El secado continúa durante un periodo de tiempo mayor de unas 16 horas.

Conclusión

35 Aunque se han descrito en lo anterior varias realizaciones de la presente invención, se debe entender que se presentan solamente a modo de ejemplo, y no de limitación. La presente invención no se limita a suspensiones inyectables de micropartículas de liberación controlada, ni se limita a un agente activo, polímero o solvente particulares, ni se limita la presente invención a una escala o tamaño de lote particulares. Por lo tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no se deberá limitar a ninguna de las realizaciones a modo de ejemplo descritas anteriormente, sino que se deberá definir solamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones.

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición adecuada para inyección a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22) en un huésped, que comprende:
- 5 micropartículas que comprenden un agente activo biológicamente, disperso o disuelto en el interior de un aglutinante polimérico en un vehículo de inyección acuoso, donde
- (a) dichas micropartículas están suspendidas en dicho vehículo de inyección en una concentración mayor de 30 mg/ml para formar una suspensión y tienen un diámetro medio de masa de por lo menos 10 μm y menos de 250 μm ,
- (b) una fase fluida de dicha suspensión tiene una viscosidad de por lo menos 50 cP a 20 °C,
- (c) el agente activo biológicamente es un péptido,
- 10 (d) el aglutinante polimérico se selecciona del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, y copolímeros de los anteriores, y
- (e) el vehículo de inyección acuoso comprende (i) un agente de incremento de la viscosidad seleccionado de carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) un agente de ajuste de la tonicidad que comprende cloruro de sodio; y (iii) un agente humectante seleccionado de polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, pero que no es el vehículo acuoso que consiste en el 3% en volumen de carboximetilcelulosa sódica, el 1% en volumen de polisorbato 20, el 0,9% en volumen de cloruro de sodio, y un porcentaje en volumen restante de agua.
- 15
2. La composición según la reivindicación 1, en la que dichas micropartículas tienen un diámetro medio de masa comprendido en el intervalo de 20 μm a 150 μm .
- 20
3. La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que dicho vehículo de inyección comprende sorbitol como agente de incremento de la densidad.
4. La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la viscosidad de dicha fase fluida de dicha suspensión es mayor de 50 cp y menor de 60 cp a 20 °C.
- 25
5. La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que dicho vehículo de inyección comprende el 1,5% de carboximetilcelulosa sódica, el 30% de sorbitol y el 0,2% de polisorbato 20.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho vehículo de inyección comprende el 3% de carboximetilcelulosa sódica, el 0,9% de suero fisiológico y el 0,1% de polisorbato 20.
7. La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que dicho aglutinante polimérico es poli(D,L-lactida-co-glicolida).
- 30
8. La composición según la reivindicación 7, en el que dicho aglutinante polimérico es poli(D,L-lactida-co-glicolida) con una relación molar de lactida frente a glicolida comprendida en el intervalo de 85:15 a 50:50.
9. La utilización de una composición según cualquier reivindicación anterior, para la fabricación de un medicamento para inyección en un huésped a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22).
- 35
10. Una composición según cualquier reivindicación anterior, para su inyección un huésped a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22).
11. Un procedimiento de fabricación de una composición adecuada para inyección a través de una aguja con un diámetro comprendido entre 0,838 mm y 0,413 mm (calibre 18 a 22) en un huésped, que comprende:
- 40 (a) proporcionar micropartículas que comprenden un agente activo biológicamente disperso o disuelto en el interior de un aglutinante polimérico, teniendo las micropartículas un diámetro medio de masa de por lo menos 10 μm y de menos de 250 μm ;
- (b) proporcionar un vehículo de inyección acuoso con una viscosidad de por lo menos 50 cp a 20 °C; y
- (c) suspender las micropartículas en el vehículo de inyección acuoso a una concentración de más de 30 mg/ml para formar una suspensión,
- 45 en el que
- (i) el agente activo biológicamente es un péptido,
- (ii) el aglutinante polimérico se selecciona del grupo que consiste en ácido poliglicólico, ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, y copolímeros de los anteriores, y

- 5 (iii) el vehículo de inyección acuoso comprende (i) un agente de incremento de la viscosidad seleccionado de carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) un agente de ajuste de la tonicidad que comprende cloruro de sodio; y (iii) un agente humectante seleccionado de polisorbato 20, polisorbato 40 y polisorbato 80, pero que no es el vehículo acuoso que consiste en el 3% en volumen de carboximetilcelulosa sódica, el 1% en volumen de polisorbato 20, el 0,9% en volumen de cloruro de sodio, y un porcentaje en volumen restante de agua.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en la que dichas micropartículas tienen un diámetro medio de masa comprendido en el intervalo de 20 μm a 150 μm .
- 10 13. El procedimiento según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que dicho vehículo de inyección comprende sorbitol como agente de incremento de la densidad.
14. El procedimiento según la reivindicación 11, 12 ó 13, en el que la viscosidad de dicha fase fluida de dicha suspensión es mayor de 50 cp y menor de 60 cp a 20 °C.
- 15 15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que dicho vehículo de inyección comprende el 1,5% de carboximetilcelulosa sódica, el 30% de sorbitol y el 0,2% de polisorbato 20.
16. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que dicho vehículo de inyección comprende el 3% de carboximetilcelulosa sódica, el 0,9% de suero fisiológico y el 0,1% de polisorbato 20.
17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en el que dicho aglutinante polimérico es poli(D,L-lactida-co-glicolida).
- 20 18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que dicho aglutinante polimérico es poli(D,L-lactida-co-glicolida) con una relación molar de lactida frente a glicolida comprendida en el intervalo de 85:15 a 50:50.