

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 486**

51 Int. Cl.:

C08J 3/12 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

B01J 13/02 (2006.01)

C08J 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2014 PCT/EP2014/001652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2014 E 14733524 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3010962**

54 Título: **Preparación de micropartículas de polilactida-poliglicolida que tienen un perfil de liberación sigmoideo**

30 Prioridad:
20.06.2013 WO PCT/EP2013/001821

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:
**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:
**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
HAITIDOU, SOTIRIA;
MANTOURLIAS, THEOFANIS y
PAPANIKOLAOU, GEORGIA**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 486 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación de micropartículas de polilactida-poliglicolida que tienen un perfil de liberación sigmoideo

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a la preparación de micropartículas biodegradables formadas a partir de un polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) y como obtener una liberación sigmoidea de compuestos farmacéuticamente activos a partir de las micropartículas. En particular, la presente invención se refiere a la emulsificación de una fase oleosa/interna y una fase acuosa/externa seguida por extinción y una única etapa de secado para la preparación de micropartículas que tienen un perfil preferido de liberación de compuestos preferiblemente básicos/nucleófilos, tal como la risperidona. Alternativamente, la presente invención también es adecuada para compuestos hidrófobos que tienen una solubilidad en agua pequeña y es necesaria una carga de fármaco elevada, > 20% p/p. El perfil de liberación puede ser controlado ajustando el grado de saturación de la fase acuosa/externa con el disolvente orgánico usado en la fase oleosa/interna, y la temperatura en la etapa de extinción. En particular, se obtienen una fase de latencia y un perfil de liberación esencialmente sigmoideo usando una fase acuosa externa sobresaturada con el disolvente usado en la fase interna en la etapa de emulsificación, en combinación con una temperatura baja durante la extinción.

Antecedentes de la invención

20 A pesar de la bibliografía centrada en los importantes retos relacionados con los depósitos inyectables para biomacromoléculas, los compuestos hidrófobos son un tipo extremadamente significativo de fármacos y presentan retos únicos por sí mismos. Se estima que hasta 40% de todas las nuevas entidades químicas presentan pequeña solubilidad. El término "compuesto hidrófobo" describe de forma aproximada un grupo heterogéneo de moléculas pequeñas (menos de 1.300) que presentan una solubilidad pequeña en agua pero que son generalmente, aunque ciertamente no siempre, solubles en varios disolventes orgánicos. A menudo se usan los términos ligeramente soluble (1-10 mg/ml), muy ligeramente soluble (0,1-1 mg/ml) o prácticamente insoluble (< 0,1 mg/ml) para categorizar dichos compuestos. Adicionalmente, "compuesto básico" significa que cuando el compuesto se disuelve en agua, da una disolución con una actividad de ion hidrógeno mayor que la del agua pura y un pH mayor que 7,0. El compuesto básico también puede ser un compuesto hidrófobo.

30 Las formas de dosificación controlada mejoran la eficacia de la farmacoterapia aumentando la actividad terapéutica disminuyendo a la vez la intensidad de los efectos colaterales y el número de administraciones del fármaco necesarias durante el tratamiento. Para algunos fármacos que (i) tienen una ventana terapéutica amplia, (ii) necesitan una dosis diaria baja y (iii) van a utilizarse en un tratamiento a largo plazo de la enfermedad, los depósitos de liberación controlada inyectables, tales como las micropartículas de polímeros biodegradables cargadas con fármaco, pueden proporcionar dicha estrategia de administración alternativa, salvando potencialmente un fármaco que de otro modo no se podría administrar.

35 Las micropartículas biodegradables (microcápsulas y microesferas) que varían en diámetro de aproximadamente 10 a 125 µm pueden servir satisfactoriamente como sistemas de administración de fármacos de liberación prolongada. Las micropartículas que comprenden algunos agentes terapéuticos y matrices biodegradables adecuadas pueden ponerse en suspensión en un diluyente viscoso y ser inyectadas intramuscularmente (IM) o subcutáneamente.

40 Se han usado varios polímeros biodegradables para la liberación controlada de diferentes fármacos. La elección y diseño de un polímero biodegradable adecuado es la primera etapa ardua para el desarrollo de un sistema de administración parenteral de fármacos. Se han propuesto varios tipos de polímeros sintéticos, los cuales incluyen poli(éster)es, poli(anhidrido)s, poli(carbonato)s, poli(aminoácido)s, poli(amida)s, poli(uretano)s, poli(orto-éster)es, poli(iminocarbonato)s y poli(fosfaceno)s.

45 Se conocen varios métodos por los que pueden encapsularse compuestos hidrófobos en forma de micropartículas (Christian Wischke y Steven P. Schwendeman, "Principles of encapsulating hydrophobic compounds in PLA/PLGA microparticles", *International Journal of Pharmaceutics* 364 (2008) 298-327). Los mejor establecidos se resumen a continuación.

- *Técnica de emulsión o/w (evaporación del disolvente y/o extracción)*

50 Como un considerable número de compuestos hidrófobos son solubles en varios disolventes orgánicos inmiscibles con el agua y, por supuesto, son débilmente solubles en agua, uno de los métodos más simples para encapsular dichos fármacos en polímeros biodegradables es mediante la técnica de emulsión de aceite-en-agua (o/w)/evaporación del disolvente y/o extracción. El procedimiento o/w implica disolver el polímero (en la mayoría de los casos PLGA) en un disolvente orgánico volátil, inmisible con el agua (tal como el diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF) y acetato de etilo) y a continuación disolver el compuesto en la disolución preparada o alternativamente disolver el compuesto en un co-disolvente miscible y mezclar. Los co-disolventes se usan generalmente para fármacos que no presentan una solubilidad elevada en el disolvente orgánico primario. La fase oleosa orgánica resultante se emulsiona a continuación en una disolución acuosa (fase continua) que contiene un emulsionante adecuado. Los emulsionantes incluidos en la fase acuosa actúan como estabilizantes para la emulsión

de aceite-en-agua. La emulsión se somete a continuación a la eliminación del disolvente bien por evaporación o bien por extracción para solidificar las gotas de aceite. En general, los disolventes volátiles se pueden eliminar de dichas emulsiones por evaporación a una fase gaseosa o, en cualquier caso, por extracción a la fase continua. En el primer caso, la emulsión se mantiene a presión reducida o a presión atmosférica y se reduce la velocidad de agitación a la vez que se aumenta la temperatura para hacer que el disolvente volátil se evapore. En el último caso, la emulsión se transfiere a una cantidad grande de agua (con o sin tensioactivo) u otro medio de extinción, en el que se difunde el disolvente asociado con las gotas de aceite. También se puede aplicar una combinación de evaporación del disolvente y extracción. Las microesferas sólidas así obtenidas se lavan a continuación y se recogen por tamizado. A continuación estas se secan en condiciones apropiadas tal como secado a vacío o se liofilizan.

10 - *Técnica de emulsión s/o/w*

Esta técnica se usa generalmente cuando el fármaco no puede disolverse en un disolvente portador o una mezcla de disolventes o cuando no se puede evitar una pérdida grande de fármaco a la fase continua cuando se emplean sistemas de codisolventes. En este método el fármaco se dispersa en la fase oleosa que consiste en el disolvente orgánico o la mezcla de disolventes y el polímero disuelto en esta fase. Debido a una solubilidad pequeña pero distinta entre algunos agentes activos en el disolvente orgánico, una cierta parte del fármaco podría también estar en disolución en las formulaciones s/o/w. El método s/o/w requiere un tamaño de partícula del fármaco muy pequeño con el fin de permitir una encapsulación completa de los cristales del fármaco. Además de la necesidad de material del fármaco de pequeño tamaño, otros inconvenientes de la técnica s/o/w pueden ser la tendencia del fármaco a presentar sedimentación (mayor densidad que el medio de suspensión) o flotación (producida por la adhesión de burbujas de gas a la superficie hidrófoba debido a la pequeña humectabilidad) durante el procedimiento de encapsulación y, en las últimas etapas de desarrollo del producto, también se pueden esperar dificultades durante el escalado a la elaboración a gran escala. Se espera que las alteraciones que pueden producirse por cambios en la síntesis del fármaco, p. ej. en la estructura cristalina del fármaco o en el comportamiento de humectabilidad, afecten al perfil de liberación de las partículas s/o/w. Sin embargo, pueden aparecer diferencias en la liberación en comparación con microesferas densas que se prepararon por la técnica o/w y que muestran una distribución homogénea del fármaco.

- *Método o/o*

Aunque están clasificadas como compuestos hidrófobos, algunas sustancias activas presentan una apreciable solubilidad en medio acuoso como las fases acuosas externas. Por lo tanto, se espera que los métodos o/w produzcan eficacias de encapsulación pequeñas debido al flujo del agente activo desde la fase dispersa al mayor volumen de la fase continua durante el procedimiento de encapsulación. Con el fin de superar este problema, se pueden usar métodos de emulsión de o1/o2. El fármaco y el polímero se disuelven en un disolvente orgánico (p. ej., acetonitrilo) y a continuación la disolución se emulsiona en una fase continua que consiste en una disolución de un emulsionante (HLB habitualmente < 8) en aceite, p. ej. aceite de semilla de algodón o aceite mineral. El disolvente de la fase o1 (es decir, acetonitrilo) se extrae en la fase oleosa externa (solubilidad del acetonitrilo en el aceite de semilla de algodón de 10%) que debe ser un no-disolvente tanto para el polímero como para el fármaco. Los métodos alternativos se refieren a la técnica de s/o/o que combinan los conceptos de las metodologías s/o/w y o/o. Sin embargo, para métodos realizados en aceite, la eliminación de la fase continua requiere un tratamiento especial, p. ej. lavado de las partículas con hexano o con éter de petróleo. El procedimiento de emulsificación se puede obtener por agitación mecánica, con mezcladores de alta cizalladura y/o mezcladores estáticos.

- *Secado por pulverización*

Las micropartículas se obtienen por pulverización de una disolución o suspensión de un fármaco en una disolución orgánica del polímero. El secado por pulverización se define como la transformación de una alimentación en un estado fluido (disolución o dispersión) en una forma seca en partículas por pulverización de la alimentación en un medio de secado gaseoso caliente (p. ej., aire caliente). Es una operación de procedimiento en una etapa continua en la que se pueden distinguir cuatro fases diferentes, principalmente: atomización de la alimentación, mezcla del material pulverizado y el aire, evaporación del disolvente y separación del producto. Hay varios sistemas de atomización disponibles, que se pueden clasificar según el diseño de la boquilla como atomización rotatoria, atomización a presión y atomización de dos fluidos. La técnica de secado por pulverización puede superar el problema de los volúmenes grandes de fase acuosa contaminados con disolvente que se producen en los métodos de encapsulación basados en emulsiones, sin embargo se enfrenta a problemas de escalabilidad relacionados con la transferencia de tecnología de producción a pequeña escala a producción a gran escala.

Hay un conjunto de evidencias esencial que sostiene la hipótesis de que la liberación de fármaco desde sistemas parenterales de liberación sostenida está controlada predominantemente por las características del sistema de liberación y depende principalmente de una combinación de difusión (fase temprana) y erosión hidrolítica (fase posterior) (Cheng-ju Kim, *Controlled Release Dosage Form Design*, TECHNOMIC publications; Xiaoling Li, Bhaskara R. Jasti, *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*, McGraw-Hill). Los perfiles de liberación se muestran habitualmente como la liberación acumulativa, expresada como porcentaje de la cantidad total de agente activo presente en las micropartículas, en función del tiempo. Diferentes aplicaciones clínicas y/o diferentes agentes activos, pueden necesitar diferentes tipos de perfiles de liberación. Por ejemplo, un tipo de perfil de liberación incluye

un perfil de liberación esencialmente lineal a lo largo del tiempo. Otro tipo de perfil de liberación es un perfil de liberación sigmoideo caracterizado por una fase de latencia inicial, una fase de liberación intermedia en rampa y una fase de liberación final plana.

Se ha encontrado que el mecanismo de liberación de fármaco de las micropartículas PLGA es una combinación de erosión del polímero y difusión del fármaco (N. Faisant *et al.*, "PLGA-based microparticles: elucidation of mechanism and a new, simple mathematical model quantifying drug release", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 15 (2002) 355-366). Una variable crítica que afecta el perfil de liberación del producto en micropartículas biodegradables es el peso molecular del polímero o del material de la matriz polimérica en el producto en micropartículas final. El peso molecular de un polímero influye en la velocidad de biodegradación del polímero. Para un mecanismo difusivo de liberación del agente activo (controlado por la difusión), el polímero debe permanecer intacto hasta que la totalidad del agente activo es liberada de las micropartículas y a continuación degradarse. El agente activo también puede liberarse de las micropartículas a medida que el material de la matriz polimérica experimenta bioerosión (controlado por la degradación). Mediante la elección apropiada de los materiales poliméricos se puede elaborar una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes presenten propiedades tanto de liberación difusiva como de liberación por biodegradación.

La liberación de fármaco a partir de micropartículas de PLGA biodegradables de tamaño de partícula > 10 µm está controlada por la erosión de la matriz/masa y cuando se necesitan perfiles de liberación sigmoideos se eligen estos sistemas (M. Köber, "PLGA Erosion: Solubility- or Diffusion-Controlled?", *Pharm. Res.* (2010) 27: 2414-2420. La cadena polimérica del polímero insoluble en agua se rompe hasta producir moléculas más pequeñas solubles en agua por hidrólisis de enlaces éster lábiles en el esqueleto polimérico. Entonces se libera el fármaco físicamente disperso en los intersticios de la matriz polimérica. Los subproductos de la degradación del polímero son ácidos láctico y glicólico, que generalmente se encuentran en los ciclos metabólicos en el cuerpo. Se espera que la liberación de fármaco comience después de un tiempo de latencia cuando el Pm del polímero descienda por debajo de un valor crítico cuando pueda producirse la pérdida de masa. Se conocen diferentes tipos de polímeros que requieren diferentes tiempos para completar la degradación, con mayor peso molecular y particularmente mayor contenido de lactida y, en el caso, de la l- o d-PLA cristalina en lugar de estructuras amorfas, que producen una menor degradación y una liberación prevista más lenta. En general, la liberación del fármaco a partir de un sistema controlado por la matriz no proporciona una cinética de orden cero a menos que se use un complicado procedimiento de fabricación en su elaboración (p. ej., distribución de la concentración no uniforme, modificación de la geometría, etc.).

Se han observado perfiles de liberación tempranos y/o casi lineales inesperados a partir de micropartículas de PLGA para fármacos nucleófilos (p. ej., compuestos que portan grupos amino terciarios) (H. V. Maulding *et al.*, "Biodegradable microcapsules: acceleration of polymeric excipient hydrolytic rate by incorporation of a basic medicament", *Journal of Controlled Release* 3 (1986) 103-117; Y. Chsn y C. G. Pitt, "The acceleration of degradation-controlled drug delivery form polyester microspheres", *Journal of Controlled Release* 8 (1989) 259-265). La liberación del fármaco muy rápida (observada tanto *in vitro* como *in vivo*) se atribuye a la aceleración de la degradación hidrolítica de la matriz polimérica (escisión hidrolítica de los enlaces éster de la cadena polimérica) producida por los fármacos básicos (hidrólisis catalizada por una base). Los ejemplos de dichos fármacos que inducen la hidrólisis de los polímeros de PLGA incluyen, pero sin limitarse a ellos, tioridacina hidrocloreto, cetotifeno, cinaricina, indenorol, clonidina, naltrexona, merepidina, metadona, prometacina y risperidona. Se ha demostrado que la accesibilidad estérica del nitrógeno de la amina no solvatada del compuesto define su efectividad catalítica y que el grado de aceleración de la escisión de la cadena polimérica era proporcional a la concentración inicial de la base (% de carga de fármaco) en la matriz polimérica. En particular, se incorporó tioridacina HCl en microesferas de PLGA dando lugar a la liberación casi inmediata que se produjo tanto *in vitro* como *in vivo*, contrariamente a los resultados esperados con un polímero como PLGA que se degrada en aproximadamente un año y libera fármacos durante semanas o meses. Se empleó otra amina, el cetotifeno, en la elaboración de microesferas con el PLGA y se observaron resultados de liberación *in vitro* análogos. También se observaron velocidades de degradación aceleradas relacionadas con una rápida liberación para micropartículas que contenían meredipina, metadona y prometacina.

Otro compuesto activo que induce la hidrólisis de esqueletos de poliésteres tales como los polímeros de PLGA es la risperidona. La risperidona (también conocida como 4-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabicyclo[4.4.0]deca-1,3-dien-5-ona y comercializada con la marca registrada RISPERDAL®) es una medicación antipsicótica atípica indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. El producto risperidona también está disponible comercialmente como un depósito parenteral de liberación prolongada con el nombre comercial RISPERDAL CONSTA. El producto Rispedal Consta consiste en un vial que contiene las microesferas para la suspensión del depósito y una jeringa prellenada que contiene un disolvente adecuado para la suspensión. El polvo sólido de micropartículas se mezcla con el diluyente para preparar una suspensión que se administra cada dos semanas intramuscularmente. El perfil de liberación *in vivo* del Rispedal Consta es como sigue: patrón de liberación trifásico clásico con un efecto de emergencia súbita pequeño ($\leq 3,5\%$), un periodo de latencia de 4 semanas sin liberación y la liberación preponderante de fármaco entre las semanas 4-6.

Estudios de degradación de las micropartículas de PLGA que contienen risperidona en comparación con micropartículas de placebo (sin risperidona) han mostrado que la presencia de risperidona acelera la velocidad de

degradación de los polímeros de PLGA (F. Selmin, P. Blasi y P. P. DeLuca, "Accelerated Polymer Biodegradation of Risperidone Poly(D,L-Lactide-Co-Glycolide) Microspheres"; *AAPS Pharm Sci Tech*, Vol. 13, Nº 4 (2012) 1465-1472. El efecto hidrolítico de la risperidona también se observó durante la preparación de micropartículas cuando la risperidona y el polímero de PLGA estaban co-disueltos en un disolvente orgánico para preparar una fase oleosa para ser emulsionada en la fase acuosa continua. La patente EP1282404 proporciona un método para el control del peso molecular de un polímero que forma micropartículas que contienen un compuesto nucleófilo ajustando el tiempo de permanencia y la temperatura de la disolución de compuesto nucleófilo/polímero durante el procedimiento de elaboración. La aceleración de la matriz polimérica de micropartículas mediante la presencia de risperidona produce una rápida liberación del fármaco y a menudo un perfil de liberación lineal no deseado.

Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de un método mejorado para controlar el perfil de liberación del producto acabado de micropartículas que contienen compuestos básicos/nucleófilos tales como la risperidona. Alternativamente, la presente invención también es adecuada para compuestos hidrófobos que tienen baja solubilidad en agua y también es necesaria una carga de fármaco elevada de > 20% p/p. La patente EP-B-1140029 reivindica un método para la preparación de micropartículas de PLGA que contienen risperidona con un perfil de liberación con forma de "S" ajustando el grado de secado que se realiza durante la preparación de las micropartículas. En particular, la patente describe que etapas adicionales de secado intermedio de las partículas pueden proporcionar un perfil de liberación sigmoideo. Sin embargo, este método aumenta el número de etapas de procedimiento y complica la elaboración y aumenta los riesgos cuando los productos de micropartículas están previstos para uso humano y la producción debe tener lugar en condiciones asépticas.

20 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de micropartículas poliméricas biodegradables que presentan perfiles de liberación de risperidona adecuados que tienden a acelerar la velocidad de degradación de la matriz polimérica produciendo una liberación de fármaco incontrolada temprana y/o lineal.. Alternativamente, la presente invención también es adecuada cuando es necesaria una carga de risperidona elevada de > 20% p/p. Más particularmente, la presente invención se refiere a la preparación de micropartículas de PLGA que contienen risperidona, que presentan un perfil de liberación sigmoideo que se caracteriza por una fase de latencia inicial, una fase de liberación intermedia en rampa y una fase de liberación final plana. En un aspecto posterior, la presente invención se refiere a la preparación de micropartículas cargadas con risperidona que liberan menos de 10% de fármaco en 20 días, 50% entre el día 30 y el día 35 y más de 80% hasta el día 40 cuando se realiza la disolución a 37°C (condiciones normales). En un aspecto, la presente invención comprende un procedimiento para la preparación de micropartículas biodegradables de polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tienen un perfil de liberación sigmoideo de risperidona, contenida en las micropartículas, que comprende las siguientes etapas:

- a. preparar una fase oleosa interna disolviendo el polímero de PLGA y la risperidona en un disolvente orgánico, en la que la concentración de polímero en la fase oleosa interna está en el intervalo de 5-8% p/p;
- 35 b. preparar una fase acuosa externa que consiste en agua, alcohol polivinílico (PVA), opcionalmente una disolución tampón acuosa para ajustar a un valor en el que la risperidona presente la menor solubilidad, y el mismo disolvente orgánico usado en la fase oleosa; en la que la cantidad de disolvente orgánico añadido a la fase externa es suficiente para saturar la fase externa;
- 40 c. emulsionar la fase interna en la fase externa bien por agitación mecánica o bien usando un homogeneizador de cizallamiento elevado;
- d. transferir la emulsión en un medio de extinción que tenga la temperatura ajustada a 5°C y controlada termostáticamente, y preferiblemente con el volumen del medio de extinción controlado de 0,7 a 3 veces, preferiblemente 1, del volumen necesario para disolver todo el disolvente orgánico fuera de las microgotas oleosas de emulsión;
- 45 e. separar las micropartículas endurecidas resultantes y opcionalmente lavar las micropartículas; y
- f. secar las micropartículas en una única etapa de secado, preferiblemente por secado a vacío, sin ninguna etapa posterior de lavado y/o secado.

En todavía otro aspecto, la presente invención comprende un procedimiento de preparación de micropartículas biodegradables de polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene un perfil de liberación sigmoideo de risperidona, contenida en las micropartículas, que comprende las siguientes etapas:

- a. preparar una fase oleosa interna que tiene una viscosidad de 10-1.000 cP, disolviendo el polímero de PLGA y la risperidona en un disolvente orgánico, en la que la concentración de polímero en la fase oleosa interna es de 5-40% p/p, preferiblemente de 5-15% p/p, proporcionando una viscosidad de la disolución de 10-100 cP;
- 55 b. preparar una fase acuosa externa que consiste en agua, alcohol polivinílico (PVA), opcionalmente una disolución tampón acuosa para ajustar a un valor en el que la risperidona presente la menor solubilidad, y el

mismo disolvente orgánico usado en la fase oleosa; en la que la cantidad de disolvente orgánico añadido a la fase externa es suficiente para saturar la fase externa;

- c. emulsionar la fase interna en la fase externa bien por agitación mecánica o bien usando un homogeneizador de cizallamiento elevado;
- 5 d. transferir la emulsión en un medio de extinción que tenga la temperatura ajustada en el intervalo de 30-40°C y controlada termostáticamente, y preferiblemente con el volumen del medio de extinción controlado de 0,7 a 3 veces, preferiblemente 1, del volumen necesario para disolver todo el disolvente orgánico fuera de las microgotas oleosas de emulsión;
- e. separar las micropartículas endurecidas resultantes y opcionalmente lavar las micropartículas; y
- 10 f. secar las micropartículas en una única etapa de secado, preferiblemente por secado a vacío, sin ninguna etapa posterior de lavado y/o secado.

En otro aspecto, la presente invención describe un procedimiento para la preparación de micropartículas biodegradables de polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene un perfil de liberación sigmoideo de risperidona, contenida en las micropartículas, que comprende las siguientes etapas:

- 15 a. preparar una fase oleosa interna que tiene una viscosidad de 10-1.000 cP, disolviendo el polímero de PLGA y la risperidona en un disolvente orgánico, en la que la concentración de polímero en la fase oleosa interna es de 5-40% p/p, preferiblemente de 5-15% p/p, proporcionando una viscosidad de la disolución de 10-100 cP;
- 20 b. preparar una fase acuosa externa que consiste en agua, alcohol polivinílico (PVA), opcionalmente una disolución tampón acuosa para ajustar a un valor en el que la risperidona presente la menor solubilidad, y el mismo disolvente orgánico usado en la fase oleosa; en la que la cantidad de disolvente orgánico se añade en una cantidad 2-10 veces por encima del punto de saturación;
- c. emulsionar la fase interna en la fase externa bien por agitación mecánica o bien usando un homogeneizador de cizallamiento elevado;
- 25 d. transferir la emulsión en un medio de extinción que tenga la temperatura ajustada a 5°C y controlada termostáticamente, y preferiblemente con el volumen del medio de extinción controlado de 0,7 a 3 veces, preferiblemente 1, del volumen necesario para disolver todo el disolvente orgánico fuera de las microgotas oleosas de emulsión;
- e. separar las micropartículas endurecidas resultantes y opcionalmente lavar las micropartículas; y
- 30 f. secar las micropartículas en una única etapa de secado, preferiblemente por secado a vacío, sin ninguna etapa posterior de lavado y/o secado.

En un modo de realización específico de la presente invención, se describe un procedimiento en el que la liberación sigmoidea es un perfil de liberación *in vitro* caracterizado por una fase de latencia inicial, una fase de liberación intermedia en rampa y una fase de liberación final plana, determinado con un dispositivo USP-II usando un medio de liberación de 1.000 ml de disolución tampón salina de pH 7,4 que contiene 0,03% de azida de sodio, y la temperatura controlada a 37°C y la velocidad del agitador de paletas ajustada a 100 rpm.

En otro modo de realización específico, la liberación sigmoidea corresponde a menos de 10% de fármaco liberado en 20 días, 35-80% en 30 días y más de 80% hasta el día 34, cuando la disolución se determina con un dispositivo USP-II usando un medio de liberación de 1.000 ml de disolución tampón salina de pH 7,4 que contiene 0,03% de azida de sodio, y la temperatura controlada a 37°C y la velocidad del agitador de paletas ajustada a 100 rpm.

Preferiblemente, la disolución tampón se elige entre disoluciones tampón de fosfato, citrato, acetato y tris. El pH de la disolución tampón se ajusta a un valor en el que la risperidona presenta menor solubilidad. Controlando el pH se minimiza cualquier pérdida por infiltración del compuesto a la fase externa durante la emulsificación y/o el procedimiento de extracción y evaporación de disolvente durante la etapa de extinción.

45 Usando el término de "única etapa de secado" se quiere decir que solo es necesaria una etapa de secado con el fin de alcanzar los beneficios de la invención y no es necesaria la adición de etapas de lavado y secado.

Preferiblemente, el disolvente orgánico de la fase acuosa externa es el mismo que el utilizado en la fase oleosa interna. Adicionalmente, se añade disolvente a la fase externa antes de la emulsificación. Los disolventes preferidos para ser utilizados en la fase acuosa interna se eligen entre uno o más de los siguientes: acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, hexafluoroisopropanol, cloroformo y acetona. Más preferiblemente, en 50 la presente invención se usa diclorometano.

Una característica de la presente invención es que proporciona micropartículas que liberan la sustancia activa risperidona de forma controlada. La presente invención proporciona micropartículas que contienen risperidona que liberan la risperidona según un perfil de liberación sigmoideo. Una ventaja de la presente invención es que se necesitan un número limitado de etapas de procedimiento. Limitar las etapas de procedimiento es esencial para preparaciones asépticas tales como los depósitos parenterales de liberación controlada para uso humano.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el procedimiento de elaboración.

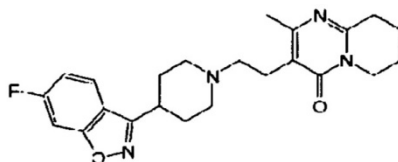
La figura 2 muestra los perfiles de liberación *in vitro* de las preparaciones 1a y 1b.

La figura 3 muestra los perfiles de liberación *in vitro* de las preparaciones 2a-2e.

La figura 4 muestra el perfil de liberación *in vitro* de la preparación 3.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de administración por liberación controlada de risperidona. La risperidona (también conocida como 4-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-3-metil-2,6-diazabicyclo[4.4.0]deca-1,3-dien-5-ona) es una medicación antipsicótica atípica indicada para el tratamiento de la esquizofrenia. La estructura química de la risperidona se muestra a continuación:



Risperidona

El sistema de administración se refiere a micropartículas biodegradables que consisten en polímero de PLGA como material formador de la matriz. Los polímeros que se pueden obtener comercialmente adecuados para usarlos según la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, RESOMER® y LAKESHORE BIOMATERIALS de Evonik Industries AG, LACTEL® de Durect Corp., PURASORB® de PURAC Biochem BV. Los polímeros de PLGA usados en la presente invención pueden tener una relación entre el ácido láctico y el ácido glicólico en el intervalo de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 85:15 y un peso molecular medio en peso en el intervalo de 20.000 a 400.000. Preferiblemente, la presente invención utiliza PLGA que tiene una relación entre monómeros de 75:25 y un peso molecular medio en peso en el intervalo de 60.000 a 250.000.

El término micropartículas se refiere a un tamaño de partícula de 10-250 μm , más preferiblemente en el intervalo de 20-150 μm . La medida es el valor $D_{4,3}$ (volumen basado en el diámetro medio –medido por dispersión de luz láser– usando un dispersante adecuado).

Las características de liberación controlada se refieren a un perfil de liberación sigmoideo caracterizado por una fase de latencia inicial, una fase de liberación intermedia en rampa y una fase de liberación final plana. En particular, el perfil de liberación de las micropartículas producidas medido experimentalmente presenta una forma esencial de "S" y se puede ajustar satisfactoriamente a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de liberación} = y_0 + \frac{a}{1 + \exp\left(\frac{-(x - x_0)}{b}\right)}$$

El perfil de liberación se refiere a la cantidad de agentes activos que se libera a partir de las micropartículas en función del tiempo medida mediante un método *in vitro* con relevancia *in vivo*. Un tipo de método de liberación *in vitro* que simula condiciones *in vivo* es el ensayo de disolución a 37°C y un valor de pH de 7,4.

Las micropartículas cargadas de risperidona se elaboraron mediante una sencilla técnica de evaporación y/o extracción del disolvente de emulsificación seguida por una única etapa de secado y el perfil de disolución buscado se obtuvo ajustando los parámetros de elaboración. Una representación esquemática del procedimiento de elaboración se presenta en la figura 1.

Según el método propuesto, el polímero de PLGA se disuelve en un disolvente orgánico volátil con baja miscibilidad con el agua y la risperidona se disuelve a continuación en la disolución de polímero. Los disolventes orgánicos que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, hexafluoroisopropanol, cloroformo y acetona. Más preferiblemente, en la presente invención se usa diclorometano.

A continuación, la mezcla se emulsiona en una fase externa que contiene alcohol polivinílico (PVA) como tensioactivo, produciendo una emulsión de aceite-en-agua (o/w).

5 El alcohol polivinílico (PVA) tiene preferiblemente un peso molecular medio en peso de 10.000 a aproximadamente 150.000 Da que corresponde a un intervalo de viscosidad de 3-9 cP cuando se mide como una disolución acuosa al 4% a 200°C, grado de hidrólisis de 85-89% y número de éster de 130-150. Los grados de PVA elegidos que se usan en la presente invención incluyen Emprove PVA 4-88 (PM 25.000-30.000; viscosidad al 4% en agua: 3,4-4,6 cPs), PVA 8-88 (PM aproximadamente 65.000; viscosidad al 4% en agua: 6,8-9,2 cPs) y PVA 18-88 (PM aproximadamente 130.000; viscosidad al 4% en agua), disponibles en MerckKGaA. La cantidad de tensioactivo añadido a la fase acuosa es preferiblemente de hasta 5,0% (p/p) con respecto a la masa de la disolución acuosa. Más preferiblemente, la cantidad de tensioactivo (de forma óptima, la cantidad de PVA) es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5% p/p.

15 En la presente invención, además del tensioactivo, la fase externa también contiene una cantidad del disolvente orgánico usado en la preparación de la fase interna (preferiblemente diclorometano). La cantidad de disolvente orgánico añadido es suficiente para producir bien la saturación de la disolución de tensioactivo (es decir, la solubilidad en agua del diclorometano es 1,3-1,8% p/p) o bien la formación de una fase separada (sobresaturación). En el último caso, la cantidad de disolvente añadido en la fase externa es 2-10 veces por encima del punto de saturación (lo que significa 2-10 veces la cantidad de disolvente que puede disolverse en el volumen de la fase acuosa), más preferiblemente 4-6 veces por encima del punto de saturación de la disolución de tensioactivo (incluyendo la disolución tampón, si está presente). Equivalente a la sobresaturación de la fase externa con el disolvente presente usado en la fase oleosa/interna, es la preparación de una fase oleosa/interna con una concentración de polímero baja (por debajo de 10% en peso).

20 En particular, bien la sobresaturación de la fase externa o la preparación de una fase oleosa/interna con una concentración de polímero baja producen la formación de micropartículas cargadas con risperidona que tienen una distribución adecuada del fármaco risperidona en la matriz polimérica. En el caso presente, la distribución de fármaco adecuada se refiere a que el fármaco no está situado cerca de la superficie de la micropartícula de polímero. Más específicamente, las micropartículas de la presente invención tienen un núcleo enriquecido en fármaco en contraste con una región empobrecida en IFA cerca de la superficie. La superficie de las micropartículas carece de fármaco en cualquier forma (cristalina o amorfa). El empobrecimiento en IFA de la superficie de las partículas se ha evaluado experimentalmente por análisis de ATR.

25 En la presente invención, la emulsificación de la fase interna en la fase externa se puede realizar con uno de los siguientes medios: i) agitación mecánica, ii) homogeneizador por lotes, iii) homogeneizador en línea. Preferiblemente, el proceso de emulsificación tiene lugar por agitación mecánica usando una hélice de tres palas o un homogeneizador de rotor-estator con cabezal de corte tal como el dispositivo Ultra-Turrax disponible de IKA o un homogeneizador en línea MT-3000 disponible de Kinematica.

30 La emulsión se transfiere a continuación a una cantidad suficiente de medio de extinción (agua o disolución tampón acuosa) con agitación continua, en el que el disolvente asociado con las gotas oleosas se difunde. El volumen del medio de extinción es del orden de 0,7-3 veces el volumen de extinción necesario para disolver completamente todo el disolvente orgánico contenido en la fase interna y externa (volumen saturado). Preferiblemente, el volumen de extinción es de 0,8 veces a 2 veces el volumen saturado. Además de la extracción, la eliminación del disolvente se puede facilitar opcionalmente por evaporación calentando a una temperatura de hasta 40°C.

35 Las partículas se recogen sobre tamices de acero inoxidable con un tamaño de malla de 45 μm a 250 μm dispuestos en serie. La fracción recogida sobre el tamiz de menor tamaño se lava con agua y finalmente se seca a vacío.

40 Los inventores han descubierto inesperadamente que el perfil de liberación de las micropartículas finales puede ser controlado bien ajustando el grado de saturación de la fase acuosa externa con el disolvente orgánico usado en la fase interna en combinación con una temperatura adecuada durante la extinción o bien preparando una fase oleosa/interna con baja concentración de polímero y una fase acuosa externa saturada con el disolvente orgánico en combinación con una temperatura adecuada durante la extinción. Particularmente, si se combina una fase externa sobresaturada o una fase oleosa/interna con baja concentración de polímero emulsionada en una fase externa saturada se combina con una temperatura de 5°C en la etapa de extinción, el perfil de liberación de las micropartículas preparadas será esencialmente sigmoideo con una fase de latencia inicial. Lo mismo se puede obtener cuando una fase externa saturada se combina con una temperatura en el intervalo de 30°C-40°C en la etapa de extinción.

45 Cualquier combinación diferente, incluyendo una fase externa sobresaturada con temperatura aumentada en la extinción (es decir, $T > 5^\circ\text{C}$) o un fase externa saturada con elevada concentración de polímero en la fase oleosa/interna con una temperatura menor de 30°C durante la extinción produce una elevada liberación temprana y perfiles de liberación casi lineales.

50 Los inventores creen que los parámetros de procedimiento anteriores son críticos y definen la densidad de las micropartículas finales y la distribución del fármaco en la matriz polimérica. Ambas propiedades de calidad influyen

en la velocidad de degradación y consecuentemente en las características de liberación de las micropartículas preparadas.

Ejemplos

Ejemplo 1a según la invención y ejemplo comparativo 1b

5 Para la preparación 1a, se mezclan juntos 841,5 g de una disolución al 1% de poli(alcohol vinílico) (alcohol polivinílico 4-88 EMPROVE® exp, Merck Millipore) con 61,2 g de diclorometano, formando una fase externa (FE) sobresaturada.

10 Para la preparación de la fase interna (FI), en primer lugar se disuelven 8,1 g de poli(D,L-lactida-co-glicolida) 75:25 de viscosidad inherente elevada (0,76 dl/g), (disponible comercialmente en Purac con el nombre comercial PURASORB PDLG 7507), en 81 g de diclorometano, formando una disolución de polímero al 10% (p/p). A continuación, y después de la disolución completa del polímero, se añaden 5,4 g de base risperidona a la disolución de polímero y se mezclan con el fin de obtener una disolución clara. Las dos fases se combinan juntas, usando un homogeneizador de laboratorio en línea (MEGATRON® System MT 3000, Kinematica). La FI y la FE se bombean simultáneamente a 16,7 ml/min y 220 ml/min, respectivamente, en el mezclador en línea que se ajusta a 800 rpm. La salida del homogeneizador se introduce directamente en un medio de extinción compuesto por 8.752 g de agua para inyección, 13,5 g de carbonato de sodio anhidro y 10,8 g de bicarbonato de sodio anhidro con agitación vigorosa (1.200 rpm) a una temperatura específica (es decir, 5°C o 20°C).

20 Después de 5 horas de extinción la dispersión formada se pasa a través de una columna de tamices de acero inoxidable compuesta por tamices con tamaño de malla de 45 y 250 µm. Las micropartículas retenidas en el tamiz de 45 µm se lavan cuidadosamente con una disolución de 2.000 ml de agua para inyección y 800 ml de etanol, con el fin de eliminar la base risperidona que no ha sido encapsulada. Finalmente, la etapa final consiste en la recogida y secado, durante aproximadamente 72 horas a 20°C a 10 mbares, de las micropartículas producidas.

Ejemplos comparativos 2a-2c y ejemplos 2d-2e según la invención

25 Se mezclan juntos 420,75 g de una disolución al 1% de poli(alcohol vinílico) (alcohol polivinílico 4-88 EMPROVE® exp, Merck Millipore) con 5,47 g de diclorometano, formando una fase externa (FE) saturada.

30 Para la preparación de la fase interna (FI), en primer lugar se disuelven 4,05 g de polímero de PLGA 75:25 de viscosidad inherente elevada (0,76 dl/g), (disponible comercialmente en Purac con el nombre comercial PURASORB PDLG 7507), en 40,5 g de diclorometano, formando una disolución de polímero al 10% (p/p). A continuación, y después de la disolución completa del polímero, se añaden 2,7 g de base risperidona a la disolución de polímero y se mezclan con el fin de obtener una disolución clara.

35 Las dos fases se combinan juntas, mediante la adición lenta de la FD en la FC con agitación mecánica a 1.200 rpm (EUROSTAR 20 con cabezal de agitación de IKA). Después de 5 minutos de emulsificación, la emulsión se transfiere lentamente en un medio de extinción compuesto por 3.278,5 g de agua para inyección, 6,75 g de carbonato de sodio anhidro y 5,4 g de bicarbonato de sodio anhidro con agitación vigorosa (1.000 rpm) a 5°C, 10°C, 20°C, 30°C, 40°C).

Después de 5 horas de extinción la dispersión formada se pasa a través de una columna de tamices de acero inoxidable compuesta por tamices con tamaño de malla de 45 y 250 µm. Las micropartículas retenidas en el tamiz de 45 µm se lavan cuidadosamente con una disolución de 2.000 ml de agua para inyección y 800 ml de etanol, con el fin de eliminar la base risperidona que no ha sido encapsulada.

40 Finalmente, la etapa final consiste en la recogida y secado, durante aproximadamente 72 horas a 20°C a 10 mbares, de las micropartículas producidas.

Ejemplo 3 según la invención

Se mezclan juntos 640,0 g de una disolución al 1% de poli(alcohol vinílico) (alcohol polivinílico 4-88 EMPROVE® exp, Merck Millipore) con 8,32 g de diclorometano, formando una fase externa (FE) saturada.

45 Para la preparación de la fase interna (FI), en primer lugar se disuelven 4,04 g de polímero de PLGA 75:25 de viscosidad inherente elevada (0,76 dl/g), (disponible comercialmente en Purac con el nombre comercial PURASORB PDLG 7507), en 57,77 g de diclorometano, formando una disolución de polímero al 7% (p/p). A continuación, y después de la disolución completa del polímero, se añaden 2,7 g de base risperidona a la disolución de polímero y se mezclan con el fin de obtener una disolución clara.

50 Las dos fases se combinan juntas, usando un homogeneizador de laboratorio en línea (MEGATRON® System MT 3000, Kinematica). La FI y la FE se bombean simultáneamente a 16,67 ml/min y 220 ml/min, respectivamente, en el mezclador en línea que se ajusta a 800 rpm. La salida del homogeneizador se introduce directamente en un medio

de extinción, compuesto por 3.300 g de agua para inyección, 6,79 g de carbonato de sodio anhidro y 5,44 g de bicarbonato de sodio anhidro con agitación vigorosa (1.200 rpm) a una temperatura específica (es decir, 5°C).

- 5 Después de 5 horas de extinción la dispersión formada se pasa a través de una columna de tamices de acero inoxidable compuesta por tamices con tamaño de malla de 45 y 250 μm . Las micropartículas retenidas en el tamiz de 45 μm se lavan cuidadosamente con una disolución de 2.000 ml de agua para inyección y 800 ml de etanol, con el fin de eliminar la base risperidona que no ha sido encapsulada. Finalmente, la etapa final consiste en la recogida y secado, durante aproximadamente 72 horas a 20°C a 10 mbares, de las micropartículas producidas.

Análisis de la distribución del tamaño de partícula (DTP)

- 10 La distribución del tamaño de partícula se midió por difracción láser usando un dispositivo Malvern Master Sizer 2000 Hydro2000S. El tamaño medio de partícula se expresa como el diámetro medio volumétrico en micrones.

Análisis de la carga de fármaco

- 15 Se añaden 25 mg de micropartículas que contienen risperidona en 50 ml de acetonitrilo y se someten a ultrasonidos durante 10 minutos para facilitar la disolución. La disolución se filtra a continuación a través de un filtro de jeringa hidrofílico de PTFE de 0,45 μm . La carga de risperidona se evalúa usando un equipo de HPLC en fase inversa Shimadzu con las siguientes condiciones: columna, XTerra RP18 μm , 4,6 x 150 mm; fase móvil, 45/55 de acetonitrilo/disolución tampón de fosfato pH 7,8; temperatura de la columna 30°C; caudal, 1 ml/min; volumen de inyección, 10 μl ; detección, UV a 278 nm; tiempo de ejecución, 8 minutos. La curva de calibración estándar varía de 20 a 240 $\mu\text{g/ml}$ de risperidona disuelta en acetonitrilo. La carga de fármaco se expresa como % en peso con respecto al de la micropartícula.

- 20 *Medida del peso molecular medio*

- 25 El peso molecular de las micropartículas se determinó por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando un sistema Agilent Modelo GPC 50 Plus equipado con 2 columnas PLgel 5 μm Mixed-D 300 X 7,5 mm conectadas en serie y un detector de índice de refracción (IR). La fase móvil es THF con un caudal de 1 ml/min y la temperatura de la columna es 30°C. Para el análisis de las muestras, se disuelven 10-15 mg de micropartículas en 5 ml de THF y la disolución se deja con agitación durante la noche. Se retiran 2 ml, se filtran a través de filtros de PTFE de 40 μm y se analizan. El volumen de inyección es de 100 μl . La recogida y el análisis de los datos se realizan usando el programa informático Cirrus. Para calibración se usan patrones de poliestireno con un intervalo de PM entre 162 y 371.100.

Índice de empobrecimiento del IFA

- 30 Para la medida del índice de empobrecimiento del IFA, se utilizó espectroscopia en el infrarrojo medio sobre el polvo seco de las microesferas en modo de reflexión total atenuada (ATR) en el intervalo de longitudes de onda de 550 a 4.000 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} . Cada espectro es la media de 100 barridos. Se usó un instrumento con transformada de Fourier (Equinox 55 de Bruker Optics) equipado con accesorio de ATR con diamante con una sola reflexión a 45° (DuraSampl IR2 de SensIR). La profundidad de penetración (por lo tanto, de muestreo) de esta técnica es del orden de 5 μm . Los espectros de absorbancia se corrigieron teniendo en cuenta la dependencia de la profundidad de penetración con la λ y se muestra en el denominado formalismo de la absorbancia ATR. Se ha desarrollado un indicador empírico que compara la intensidad integrada de la banda de la matriz polimérica (1.850-1.680 cm^{-1}) con las bandas relacionadas del IFA en el intervalo de 1.680-1.505 cm^{-1} para proporcionar una estimación semicuantitativa del fenómeno de empobrecimiento en la superficie.

- 40 *Método de liberación in vitro*

- 45 Los estudios de liberación *in vitro* se realizan usando un dispositivo USP-II (dispositivo de disolución Distek) usando un medio de liberación de 1.000 ml de disolución tampón salina de pH 7,4 que contiene 0,03% de azida de sodio. La temperatura está controlada a 37°C y la velocidad de las paletas se ajusta a 100 rpm. Se transfiere una cantidad apropiada de partículas que contienen 24 mg del fármaco risperidona en los recipientes asegurando condiciones de inmersión (la solubilidad de la risperidona en la disolución tampón de fosfato a pH 7,4 es de 0,22 mg/ml). El muestreo se realiza en intervalos específicos de tiempo de 24 horas a 960 horas y se mide el porcentaje de liberación de fármaco mediante análisis por RP-HPLC para retirar las muestras que usan las mismas condiciones que las medidas de carga del fármaco.

ES 2 640 486 T3

Ensayo N°	Grado de saturación FE	Temp. de extinción	PSD en μm D(0,1):D(0,5):D(0,9)	% de carga de fármaco	PM	Liberación <i>in vitro</i> 20d – 30d – 34d	Índice de empob.
1a	Sobresaturada	5	41,9:68,8:110,0	36,57	112854	3,3:40,7:98	20
1b		20	46,6:63,5:87,1	32,69	104504	20,2:71,2:88,7	13
2a	Saturada	5	83,2:126,2:187,9	36,28	99245	28:80,9:90,9	6
2b		10	75,0:118,2:184,2	35,94	98234	27,1:81,8:97,8	7
2c		20	85,0:135,5:206,0	35,56	99490	21,8:86,5:99,4	12
2d		30	54,4:85,1:136,2	34,16	94350	14,4:76,1:93,3	14
2e		40	58,8:83,5:118,1	34,43	69724	5,65:84,5:89,9	21
3	Saturada	5	41,9:71,97:116,3	36,0	113947	2,88:39,4:88,1	26

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de preparación de micropartículas biodegradables de polímero de poli(D,L lactida-co-glicolida) (PLGA) que tienen un perfil de liberación sigmoideo de risperidona, contenida en las micropartículas, que comprende las siguiente etapas:

- 5 a. preparar una fase oleosa interna disolviendo el polímero de PLGA y la risperidona en un disolvente orgánico, en la que la concentración de polímero en la fase oleosa interna está en el intervalo de 5-8% p/p;
- b. preparar una fase acuosa externa que consiste en agua, alcohol polivinílico (PVA), opcionalmente una disolución tampón acuosa para ajustar el pH a un valor en el que la risperidona presenta la menor solubilidad, y el mismo disolvente orgánico usado en la fase oleosa; en la que la cantidad de disolvente orgánico añadido a la fase externa es suficiente para saturar la fase externa;
- 10 c. emulsionar la fase interna en la fase externa bien por agitación mecánica o bien usando un homogeneizador de cizallamiento elevado;
- d. transferir la emulsión en un medio de extinción que tenga la temperatura ajustada a 5°C y controlada termostáticamente;
- 15 e. separar las micropartículas endurecidas resultantes y opcionalmente lavar las micropartículas; y
- f. secar las micropartículas en una única etapa de secado, sin ninguna etapa posterior de lavado y/o secado.

2.- Un procedimiento de preparación de micropartículas biodegradables de polímero de poli(D,L lactida-co-glicolida) (PLGA) que tienen un perfil de liberación sigmoideo de risperidona, contenida en las micropartículas, que comprende las siguiente etapas:

- 20 a. preparar una fase oleosa interna que tiene una viscosidad de 10-1.000 cP, disolviendo el polímero de PLGA y la risperidona en un disolvente orgánico, en la que la concentración de polímero en la fase oleosa interna está en el intervalo de 5-40% p/p;
- b. preparar una fase acuosa externa que consiste en agua, alcohol polivinílico (PVA), opcionalmente una disolución tampón acuosa para ajustar el pH a un valor en el que la risperidona presenta la menor solubilidad, y el mismo disolvente orgánico usado en la fase oleosa; en la que la cantidad de disolvente orgánico añadido a la fase externa es suficiente para saturar la fase externa;
- 25 c. emulsionar la fase interna en la fase externa bien por agitación mecánica o bien usando un homogeneizador de cizallamiento elevado;
- d. transferir la emulsión en un medio de extinción que tenga la temperatura ajustada en el intervalo de 30-40°C y controlada termostáticamente;
- 30 e. separar las micropartículas endurecidas resultantes y opcionalmente lavar las micropartículas; y
- f. secar las micropartículas en una única etapa de secado sin ninguna etapa posterior de lavado y/o secado.

3.- Un procedimiento de preparación de micropartículas biodegradables de polímero de poli(D,L lactida-co-glicolida) (PLGA) que tienen un perfil de liberación sigmoideo de risperidona, contenida en las micropartículas, que comprende las siguiente etapas:

- 35 a. preparar una fase oleosa interna que tiene una viscosidad de 10-1.000 cP, disolviendo el polímero de PLGA y la risperidona en un disolvente orgánico, en la que la concentración de polímero en la fase oleosa interna es de 5-40% p/p;
- b. preparar una fase acuosa externa que consiste en agua, alcohol polivinílico (PVA), opcionalmente una disolución tampón acuosa para ajustar el pH a un valor en el que la risperidona presenta la menor solubilidad, y el mismo disolvente orgánico usado en la fase oleosa; en la que la cantidad de disolvente orgánico se añade en una cantidad 2-10 veces por encima del punto de saturación;
- 40 c. emulsionar la fase interna en la fase externa bien por agitación mecánica o bien usando un homogeneizador de cizallamiento elevado;
- d. transferir la emulsión en un medio de extinción que tenga la temperatura ajustada a 5°C y controlada termostáticamente;
- 45 e. separar las micropartículas endurecidas resultantes y opcionalmente lavar las micropartículas; y
- f. secar las micropartículas en una única etapa de secado sin ninguna etapa posterior de lavado y/o secado.

- 4.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el volumen del medio de extinción controlado de 0,7 a 3 veces del volumen necesario para disolver todo el disolvente orgánico fuera de las microgotas oleosas de emulsión.
- 5 5.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en el que la concentración de polímero de PLGA es 5-15% que proporciona una viscosidad de la disolución de 10-100 cP.
- 6.- El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la cantidad de disolvente orgánico es 4 a 6 veces la cantidad del disolvente que puede ser disuelto en el volumen de la fase acuosa.
- 10 7.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la liberación sigmoidea tiene un perfil de liberación *in vitro* caracterizado por una fase de latencia inicial, una fase de liberación intermedia en rampa y una fase de liberación final plana, determinado con un dispositivo USP-II usando un medio de liberación de 1.000 ml de disolución tampón salina de pH 7,4 que contiene 0,03% de azida de sodio, y la temperatura está controlada a 37°C y la velocidad del agitador de paletas está ajustada a 100 rpm.
- 15 8.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la liberación sigmoidea corresponde a menos de 10% de fármaco liberado en 20 días, 35-80% en 30 días y más de 80% hasta el día 34, cuando la disolución se determina con un dispositivo USP-II usando un medio de liberación de 1.000 ml de disolución tampón salina de pH 7,4 que contiene 0,03% de azida de sodio, y la temperatura está controlada a 37°C y la velocidad del agitador de paletas está ajustada a 100 rpm.

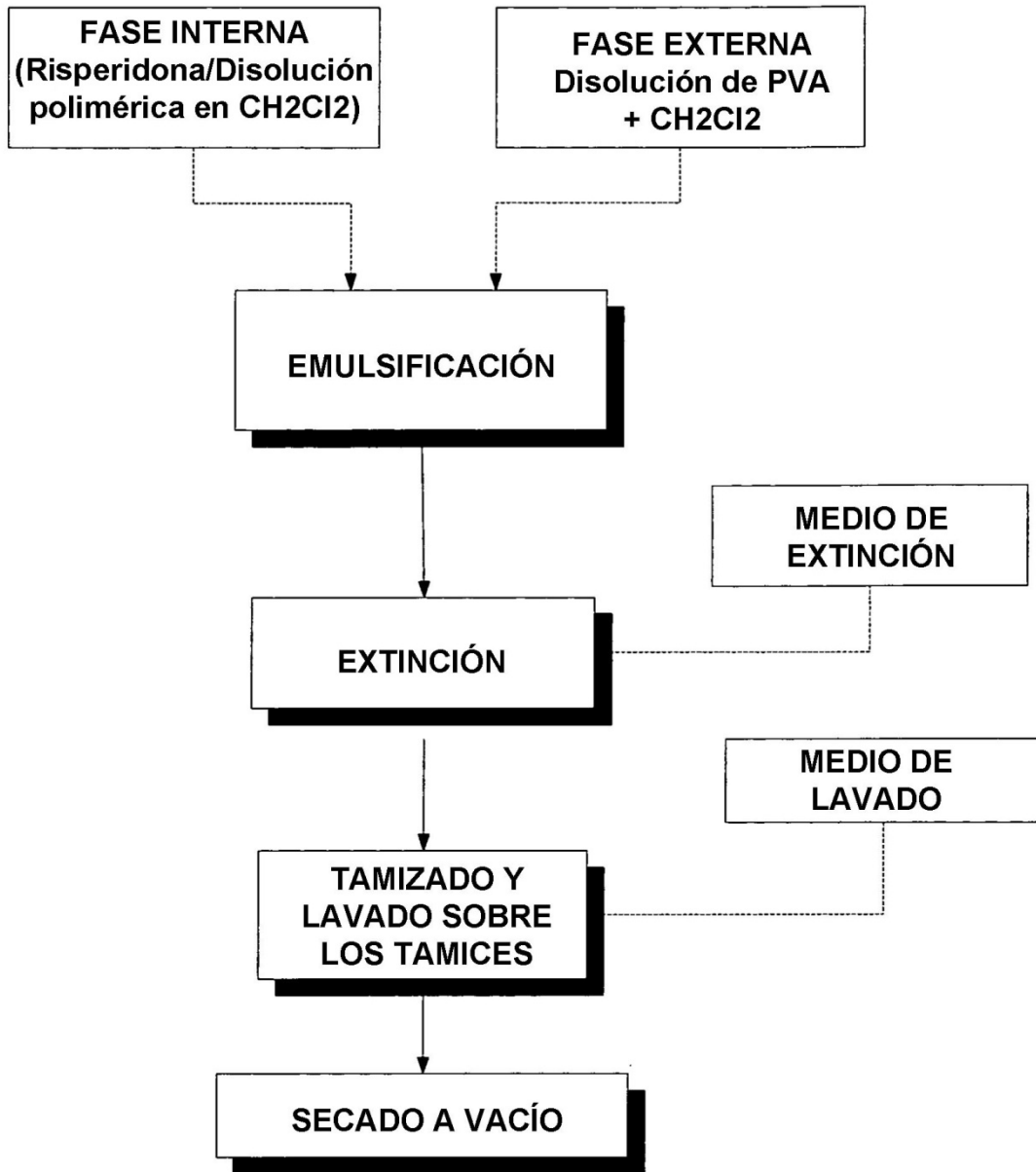


FIG. 1

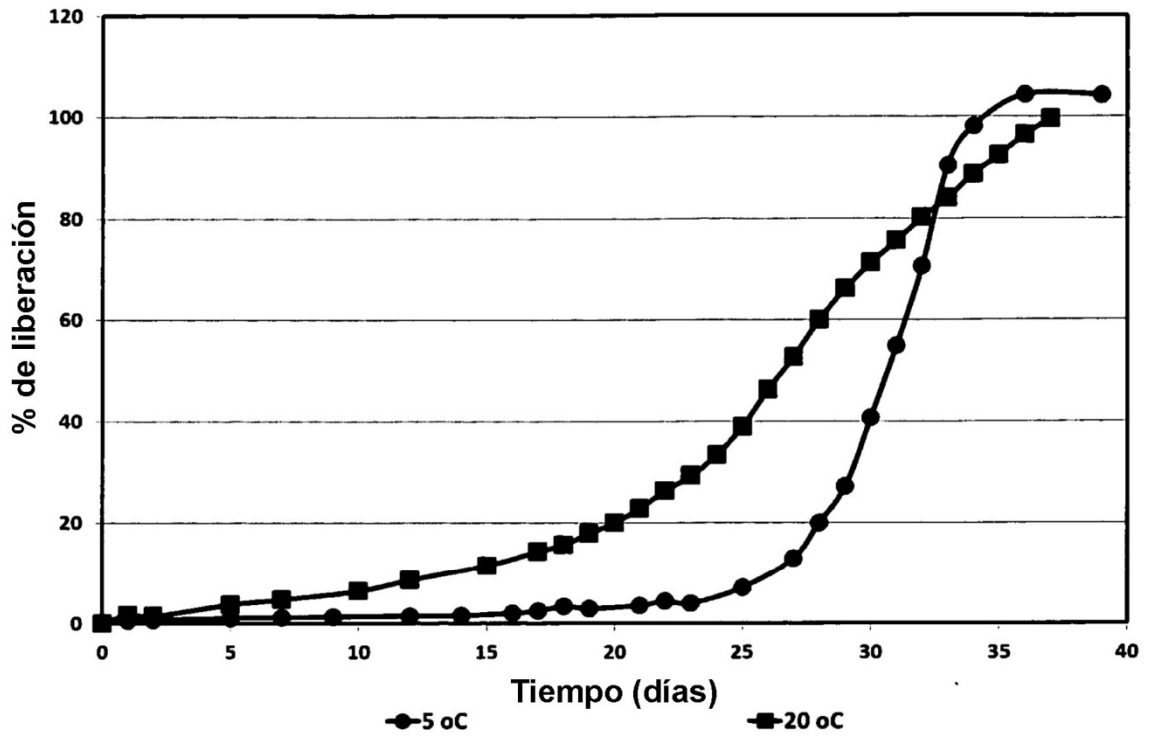


FIG. 2

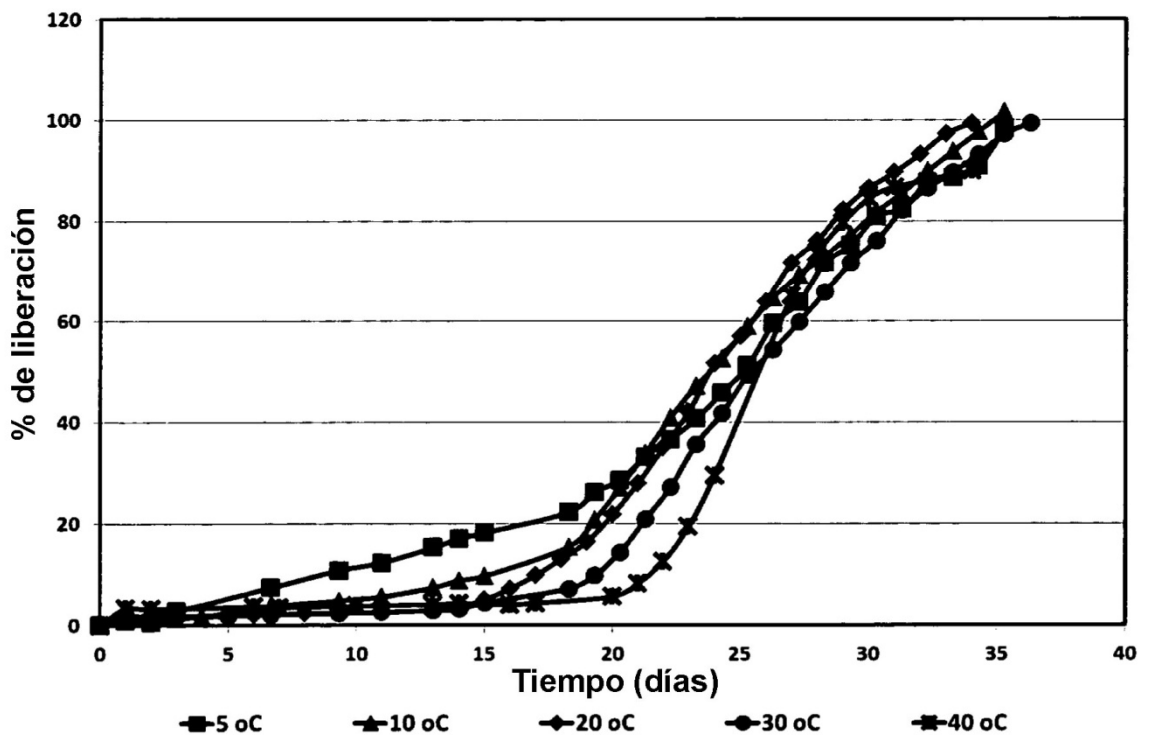


FIG. 3

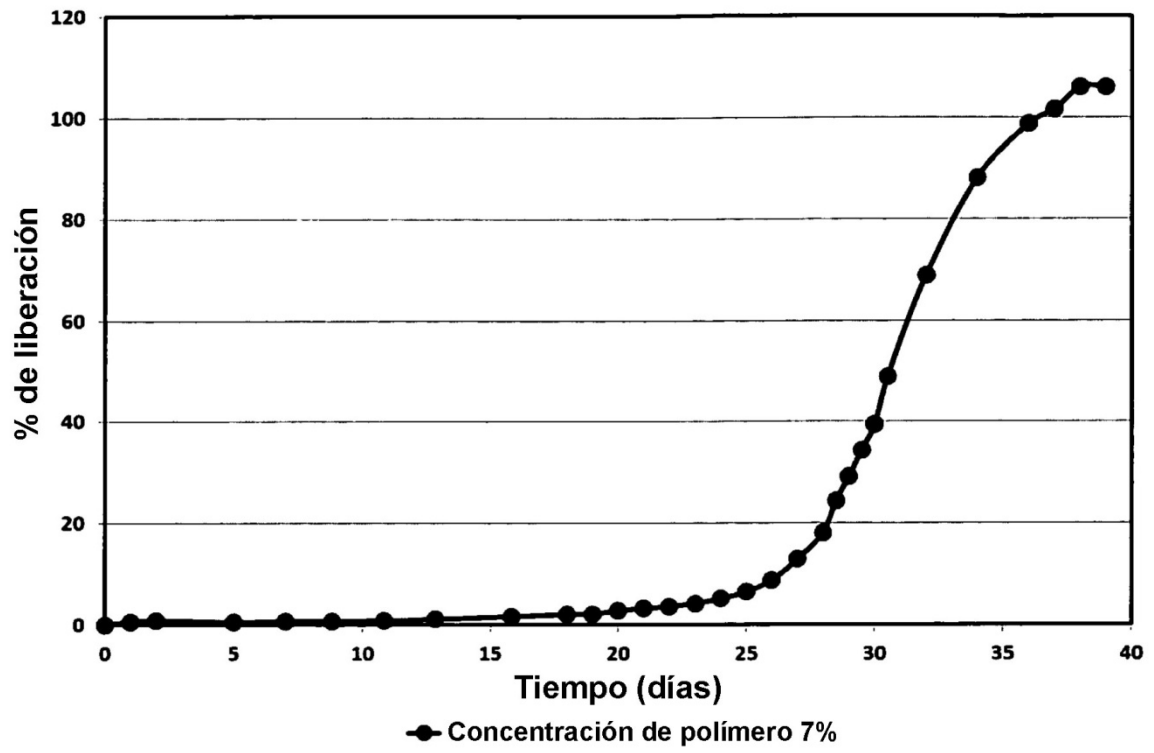


FIG. 4