

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 696**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/028657**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144309**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14762738 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2968184**

54 Título: **Microesferas de liberación sostenida y método de producción de las mismas**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361790554 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.01.2019**

73 Titular/es:

**OAKWOOD LABORATORIES, LLC (33.3%)**

**7670 First Place Suite A**

**Oakwood Village, OH 44146, US;**

**RICHEY, TRACY (33.3%) y**

**THANOO, BAGAVATHIKANUN CHITHAMBARA (33.3%)**

72 Inventor/es:

**RICHEY, TRACY y**

**THANOO, BAGAVATHIKANUN CHITHAMBARA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 697 696 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**

Microesferas de liberación sostenida y método de producción de las mismas

**Campo de la invención**

5 La presente descripción se refiere a unas formulaciones de microesferas de liberación sostenida y un método para la producción de las mismas. Específicamente, la descripción se refiere a un método de fabricación de una formulación de microesferas de betametasona de liberación sostenida controlando la cristalinidad del fármaco encapsulado.

**Antecedentes**

10 La betametasona es un potente esteroide corticosteroide con propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras. A diferencia de otros fármacos con estos efectos, la betametasona no provoca retención de agua. Se aplica generalmente como una crema, pomada, espuma, loción o gel tópica para tratar el picor. El fosfato sódico de betametasona se ha prescrito como una inyección intramuscular (IM) para el picor procedente de varias dolencias, incluyendo reacciones alérgicas a la hiedra venenosa y plantas similares, y para tratar la artritis y otras enfermedades relacionadas con las articulaciones. La publicación internacional WO 2012/019009 describe la preparación de micropartículas de betametasona que comprenden un copolímero de DL-lactida (o L-lactida) y glicolida.

15 Actualmente, los modos de distribución consisten en distribución sistémica o inyecciones intra-articulares repetidas. Estos están llenos de graves complicaciones. La inyección intra-articular directa permite el uso de compuestos con baja o ninguna biodisponibilidad oral. Sin embargo, incluso entonces, la membrana sinovial es una superficie resorptiva grande y eficiente, y los fármacos altamente solubles se aclaran rápidamente, necesitando frecuentes reinyecciones. Sería beneficioso por lo tanto formular una inyección de liberación sostenida que tenga el potencial de mantener un nivel de fármaco terapéutico en el espacio articular durante un periodo de varias semanas a varios meses, disminuyendo el número de inyecciones y efectos secundarios relacionados con la inyección.

**Compendio de la invención**

25 La invención se refiere a métodos de fabricación de formulaciones de microesferas de liberación, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo. En una primera realización la invención reside en un método de fabricación de una formulación de microesferas de liberación sostenida, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo, comprendiendo las etapas de: (a) esterilizar un ingrediente activo para formar un ingrediente activo esterilizado; en donde el ingrediente activo es betametasona; (b) disolver un polímero de encapsulado en un disolvente o mezcla de los mismos; en donde el polímero de encapsulado se selecciona de una polilactida o polilactida-co-glicolida; (c) filtrar el resultado de la etapa (b); en donde dicho filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo; (d) combinar (a) y la etapa (c) para formar una fase dispersa, (e) combinar la fase dispersa con una fase continua para formar la formulación de microesferas. En una segunda realización la invención reside en un método de fabricación de una formulación de microesferas de liberación sostenida, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo, comprendiendo las etapas de: (a) disolver un ingrediente activo en al menos un disolvente o mezclas de los mismos; en donde el ingrediente activo es betametasona; (b) filtrar el resultado de la etapa (a), en donde dicho filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo; (c) disolver un polímero de encapsulado en un segundo disolvente o mezclas de los mismos; en donde el polímero de encapsulado se selecciona a partir de una polilactida o polilactida-co-glicolida; (d) filtrar el resultado de la etapa (c); en donde dicho filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo; (e) combinar las disoluciones filtradas de la etapa (b) y la etapa (d) para formar una fase dispersa; y (f) combinar la fase dispersa con una fase continua para formar la formulación de microesferas. En una tercera realización la invención reside en un método de formación de una formulación de microesferas de liberación sostenida, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo, comprendiendo las etapas de: (a) combinar el ingrediente activo y un polímero de encapsulado en al menos un disolvente, o mezclas de los mismos, para formar una fase dispersa; en donde el ingrediente activo es betametasona y el polímero de encapsulado se selecciona de una polilactida o polilactida-co-glicolida; (b) filtrar la fase dispersa de la etapa (a), en donde la fase de filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo; y (c) combinar la fase dispersa con una fase continua para formar la formulación de microesferas.

50 La filtración estéril de una disolución se consigue usando un filtro de 0,45 micras o más pequeño, preferiblemente un filtro de 0,2 micras. Aunque la fase dispersa no se filtre de forma estéril, puede pasarse a través de una criba de acero inoxidable con un tamaño de poro mayor que 1 micra preferiblemente mayor que 5 micras para asegurar que el producto acabado no tiene contaminación de partículas extrañas procedentes de la fuente de fármaco. De forma alternativa, la calidad del fármaco puede controlarse en el sitio de fabricación para estar libre de partículas extrañas.

En una realización, puede incluir poli(alcohol de vinilo).

**Breve descripción de los dibujos**

55 En los dibujos que acompañan, se ilustran estructuras que, junto con la descripción detallada proporcionada a

continuación, describen realizaciones ejemplares de la invención reivindicada. Elementos parecidos se identifican con los mismos números de referencia. Debería entenderse que los elementos mostrados como un único componente pueden sustituirse con múltiples componentes, y elementos mostrados como componentes múltiples pueden sustituirse con un único componente. Los dibujos no están a escala y la proporción de ciertos elementos puede exagerarse con el propósito de ilustración.

La Figura 1 es un gráfico que compara el patrón de difracción del polímero en bruto, la betametasona en bruto, y la mezcla física de los dos componentes.

La Figura 2 es un gráfico que compara el patrón de difracción de cinco lotes de formulaciones de microesferas de betametasona con grados variables de cristalinidad.

La Figura 3 es un gráfico que ilustra el patrón de difracción de un lote de formulaciones de microesferas de betametasona.

La Figura 4 es un gráfico que compara la liberación de fármaco a largo plazo de tres lotes de formulaciones de microesferas de betametasona.

La Figura 5 es un gráfico que compara la liberación de fármaco a corto plazo de cinco lotes de formulaciones de microesferas de betametasona.

### Descripción detallada

Una formulación de microesferas de liberación sostenida que incluye un corticosteroide, tal como betametasona, y un método de producción de la misma se proporciona. Específicamente, el método de producción de formulaciones de microesferas de betametasona incluye manipular el perfil de liberación de fármaco de la formulación controlando la cristalinidad del fármaco encapsulado.

Muchos agentes bioactivos, tales como moléculas pequeñas, son cristalinas, semi-cristalinas, o amorfas en su forma en bruto. Sorprendentemente, sin embargo, después de un proceso de encapsulado en un sistema de distribución polimérico, el fármaco puede o no estar en un estado cristalino. Pueden hacerse microesferas con composiciones de fármaco amorfas, semi-cristalinas o cristalinas, encapsuladas, usando los procedimientos de filtración apropiados de la fase dispersa. Y, alterando el grado de cristalinidad del fármaco encapsulado usando los procedimientos de filtración apropiados, la velocidad de liberación del fármaco puede modificarse.

Durante el microencapsulado de un fármaco, tal como betametasona, en un sistema de distribución polimérico, el fármaco y polímero y polímero pueden disolverse en un sistema disolvente adecuado, que se denomina la fase dispersa. Para formar una formulación de microesferas, la fase dispersa se combina entonces con una fase continua. La fase dispersa de la formulación de microesferas puede o no filtrarse antes del proceso de encapsulado. La fase dispersa puede filtrarse de forma estéril para producir un producto fina estéril. Sin embargo, métodos de esterilización alternativos, tal como esterilización con rayos gamma o esterilización con calor pueden realizarse en el producto final si es apropiado.

Sorprendentemente, se ha descubierto que para microesferas preparadas con filtración de la fase dispersa, el grado de cristalinidad del fármaco depende del tipo de material de filtro, o la falta de material de filtro, usado.

### Ejemplos

Se hicieron seis lotes de microesferas usando el siguiente método. Se prepararon microesferas de betametasona usando un procedimiento de emulsificación en agua en aceite (A/A)/extracción de disolvente continuo. Generalmente, una fase dispersa, que incluye un polímero biodegradable de polilactida o polilactida-co-glicolida, un disolvente adecuado, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de betametasona se prepara para formar una disolución homogénea clara. La fase dispersa se bombea entonces a un homogeneizador, tal como un homogeneizador Silverson en línea, comercialmente disponible de Silverson Machines, Waterside, RU, a un caudal definido. De forma simultánea, una fase continua acuosa, que incluye poli(alcohol de vinilo), se bombea también en el homogeneizador a un caudal definido. La velocidad del homogeneizador se fija generalmente para alcanzar una distribución de tamaño de las microesferas deseada. Este proceso de microesferas continuo se describe en la Patente de EE.UU. núm. 5.945.125.

Las microesferas formadas o en formación salen del homogeneizador y entran en un recipiente de eliminación de disolvente (RED). La suspensión resultante se mezcla en el RED durante el periodo de formación de microesferas. Después de haberse agotado la fase dispersa, se paran los caudales continuo y de agua, y se inician las etapas de lavado. La eliminación de disolvente se consigue usando agua de lavado y un filtro de fibra hueca (disponible comercialmente como HFF de GE Healthcare). Este sistema se describe anteriormente en la Patente de EE.UU. núm. 6.270.802.

Las etapas de lavado comienzan lavando la suspensión de microesferas con agua a temperatura ambiente, seguido por lavado de la suspensión con agua caliente (aproximadamente 38°C) durante aproximadamente 60 minutos antes del enfriamiento de la suspensión de vuelta a la temperatura ambiente.

Las microesferas lavadas se recogen entonces y se secan por congelación toda la noche en un liofilizador (Virtis) para eliminar toda la humedad. Las microesferas resultantes son un polvo a granel de color crudo de flujo libre.

5 Para el lote 1, se preparó una disolución de polímero al 19% en peso disolviendo 250 g de un polímero 100 PLA (disponible comercialmente como R202H de Evonik, con una viscosidad inherente de 0,183 dL/g) en 1060 g de diclorometano (DCM) (disponible comercialmente de Spectrum Chemicals). Después, se disolvieron 47,6 g de betametasona (comercialmente disponible de Sicor) en 1706,8 g de alcohol bencílico (comercialmente disponible de Spectrum Chemicals). Las dos disoluciones se mezclaron para obtener la fase dispersa. La fase dispersa no se filtró de forma estéril antes de combinarse con la fase continua que incluye poli(alcohol de vinilo) en agua.

10 Para el lote 2, se preparó una disolución de polímero al 19% en peso disolviendo 250 g de un polímero 100 PLA (con una viscosidad inherente de 0,183 dL/g) en 1060 g de DCM. Después, se disolvieron 52,5 g de betametasona en 1881 g de alcohol bencílico. Las dos disoluciones se mezclaron para obtener la fase dispersa y se filtró en forma estéril con un filtro PVDF hidrófilo (disponible comercialmente de Pall) para el preparado de microesferas.

15 Para el lote 3, se preparó una disolución de polímero al 31% en peso disolviendo 285 g de un polímero 100 PLA (con una viscosidad inherente de 0,183 dL/g) en 638 g de DCM. Esta disolución se filtró en forma estéril con un filtro PVDF hidrófilo (disponible comercialmente de Pall). Después, se disolvieron 59,9 g de betametasona en 2144 g de alcohol bencílico y 570 g de DCM. La disolución de ingrediente activo se filtró en forma estéril de forma separada con un filtro PVDF hidrófilo (disponible comercialmente de Pall). Las disoluciones de disolución de ingrediente activo filtrada y la disolución de polímero filtrada se mezclaron para obtener la fase dispersa para el preparado de microesferas. La fase dispersa se combinó entonces con la fase continua para formar la formulación de microesferas.

20 Para el lote 4, se preparó una disolución de polímero al 27% en peso disolviendo 2,5 g de un polímero 100 PLA (con una viscosidad inherente de 0,183 dL/g) en 6,6 g de DCM. Esta disolución se filtró en forma estéril con un filtro PVDF hidrófobo (disponible comercialmente de Pall). Después, se disolvieron 0,525 g de betametasona en 18,8 g de alcohol bencílico y 7 g de DCM. Esta segunda disolución se filtró en forma estéril de forma separada con un filtro PVDF hidrófobo (disponible comercialmente de Pall). Las dos disoluciones filtradas se mezclaron para obtener la fase dispersa para el preparado de microesferas. La fase dispersa se combinó entonces con la fase continua para formar la formulación de microesferas.

25 Para el lote 5, se preparó una disolución de polímero al 19% en peso disolviendo 250 g de un polímero 100 PLA (con una viscosidad inherente de 0,183 dL/g) en 1060 g de DCM. Después, se disolvieron 52,5 g de betametasona en 1881 g de alcohol bencílico. Las dos disoluciones se mezclaron para obtener la fase dispersa y se filtró en forma estéril con un filtro PVDF hidrófobo (disponible comercialmente de Pall) para el preparado de microesferas. La fase dispersa se combinó entonces con la fase continua para formar la formulación de microesferas.

30 Para el lote 6, se preparó una disolución de polímero al 7,8% en peso disolviendo 250 g de un polímero 100 PLA (con una viscosidad inherente de 0,183 dL/g) en 1060 g de DCM y 1881 g de alcohol bencílico. Esta disolución de polímero se filtró en forma estéril usando un filtro PDVF hidrófobo (disponible comercialmente de Pall). 52,5 g de betametasona se esterilizaron por calor calentando el IFA a 160-170°C durante 120 minutos para formar un polvo de fármaco esterilizado por calor. La disolución de polímero filtrada se añadió entonces al polvo de fármaco esterilizado por calor y se mezcló para formar la fase dispersa. No se dio una posterior filtración de esta disolución de fase dispersa y se usó para el preparado de microesferas. La fase dispersa se combinó entonces con la fase continua para formar la formulación de microesferas.

40 Difracción de rayos X de materias primas y mezcla física

Se compararon los patrones de difracción del polímero en bruto, betametasona en bruto, y la mezcla física de los dos (13% en peso de betametasona). Como se muestra en la Figura 1, no se ven picos puntiagudos para el polímero, que es amorfo. El polvo de betametasona, sin embargo es muy cristalino, como se evidencia por los numerosos picos puntiagudos. La mezcla física del polímero y la betametasona en la misma relación en peso que en la microesfera muestra los picos de fármaco cristalino superpuestos en el patrón amorfo del polímero.

45 Los patrones de difracción de los seis lotes se obtuvieron entonces. Como se muestra en las Figuras 2 y 3, el lote 1, hecho sin filtración de la fase dispersa y el lote 6, hecho esterilizando con calor el polvo de betametasona y combinando el polvo esterilizado con una disolución de polímero filtrada, tenían el mayor grado de cristalinidad, seguido en orden por el lote 2, hecho filtrando la fase dispersa con un filtro hidrófilo, el lote 3, hecho filtrando de forma separada las disoluciones de polímero y fármaco con un filtro hidrófilo, el lote 4, hecho filtrando de forma separada las disoluciones de polímero y fármaco con un filtro hidrófobo, y lote cinco, hecho filtrando la fase dispersa combinada con un filtro hidrófobo. Sorprendentemente, el método de filtración, o falta del mismo, afectó de forma dramática a la cristalinidad de la formulación de microesferas.

Liberación de fármaco en condiciones fisiológicas

55 La liberación a largo plazo se realizó en microesferas de betametasona en un tampón fosfato en condiciones fisiológicas (pH alrededor de 7,4 y temperatura alrededor de 37°C). La modulación en la velocidad de liberación de las formulaciones de betametasona se comparó para los lotes 1, un producto cristalino, lote 2, un producto parcialmente

crystalino, lote 5, un producto amorfo, y lote 6, un producto esencialmente cristalino y se representó el porcentaje acumulativo de liberación de betametasona desde las microesferas en el tiempo. Como se muestra en la Figura 4, las microesferas producidas usando la filtración hidrófoba de la fase dispersa (lote 5) presentaron un perfil de liberación rápida, con la mayoría de fármaco liberado en 40 días.

- 5 Las microesferas producidas usando filtración hidrófila de la fase dispersa (lote 2) presentaron un perfil más lento de liberación y los perfiles de liberación desde las microesferas del lote 1 y el lote 6 fueron aún más lentos, indicando que la cristalinidad aumentada del fármaco encapsulado cambia la velocidad de liberación del fármaco en el sistema. Por consiguiente, a través de la manipulación de la cristalinidad del fármaco encapsulado, la liberación de la betametasona se amplió de aproximadamente 40 días a más de tres meses.

#### 10 Liberación de fármaco en condiciones aceleradas

La liberación a corto plazo se realizó en microesferas de betametasona en condiciones aceleradas, normalmente a una mayor temperatura que la liberación a largo plazo. Como se muestra en la Figura 5, se compararon los perfiles de liberación a corto plazo acelerados de los cinco lotes de microesferas. De nuevo, la velocidad de liberación fue mucho más rápida y la duración de liberación más corta para el lote 5 amorfo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de fabricación de una formulación de microesferas de liberación sostenida, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo, que comprende las etapas de:
- 5 (a) esterilizar un ingrediente activo para formar un ingrediente activo esterilizado; en donde el ingrediente activo es betametasona;
- (b) disolver un polímero de encapsulado en un disolvente o mezclas de los mismos; en donde el polímero de encapsulado se selecciona a partir de una polilactida o polilactida-co-glicolida;
- (c) filtrar el resultado de la etapa (b); en donde dicho filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo;
- 10 (d) combinar (a) y la etapa (c) para formar una fase dispersa,
- (e) combinar la fase dispersa con una fase continua para formar la formulación de microesferas.
2. Un método de fabricación de una formulación de microesferas de liberación sostenida, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo, que comprende las etapas de:
- 15 (a) disolver un ingrediente activo en al menos un disolvente o mezcla de los mismos; en donde el ingrediente activo es betametasona;
- (b) filtrar el resultado de la etapa (a), en donde dicho filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo;
- (c) disolver un polímero de encapsulado en un segundo disolvente o mezclas de los mismos; en donde el polímero de encapsulado se selecciona a partir de una polilactida o polilactida-co-glicolida;
- 20 (d) filtrar el resultado de la etapa (c); en donde dicho filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o hidrófilo;
- (e) combinar las disoluciones filtradas de la etapa (b) y la etapa (d) para formar una fase dispersa; y
- (f) combinar la fase dispersa con una fase continua para formar la formulación de microesferas.
3. Un método de formación de una formulación de microesferas de liberación sostenida, en donde la velocidad de liberación de un ingrediente bioactivo se manipula controlando la cristalinidad de dicho ingrediente bioactivo, que comprende las etapas de:
- 25 (a) combinar el ingrediente activo y un polímero de encapsulado en al menos un disolvente, o mezclas de los mismos, para formar una fase dispersa; en donde el ingrediente activo es betametasona y el polímero de encapsulado se selecciona de una polilactida o polilactida-co-glicolida;
- (b) filtrar la fase dispersa de la etapa (a), en donde la etapa de filtrado se consigue con un filtro hidrófobo o uno hidrófilo; y
- 30 (c) combinar la fase dispersa con una fase continua para formar la formulación de microesferas.
4. El método según la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo esterilizado se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes antes de combinarse con el resultado de la etapa (c), aunque no se filtra de forma estéril.
5. El método según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde la fase continua comprende poli(alcohol de vinilo).
6. El método según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el al menos un disolvente comprende diclorometano, alcohol bencílico, o mezclas de los mismos.
- 35 7. El método según la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo se esteriliza usando esterilización por calor.
8. El método según la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo se esteriliza con esterilización por rayos gamma.
9. El método según la reivindicación 2, en donde el segundo disolvente comprende diclorometano, alcohol de bencilo, o mezclas de los mismos.
- 40 10. El método según la reivindicación 2, en donde el al menos un disolvente y el segundo disolvente comprenden diclorometano, alcohol de bencilo o mezclas de los mismos.
11. Una formulación de liberación sostenida que comprende betametasona obtenible según el método de las reivindicaciones 1, 2 o 3.
- 45 12. La formulación de liberación sostenida según la reivindicación 11, en donde la liberación de la betametasona es desde aproximadamente cuarenta días a aproximadamente tres meses.

Figura 1: Difracción de rayos X de Materias Primas y Mezcla Física

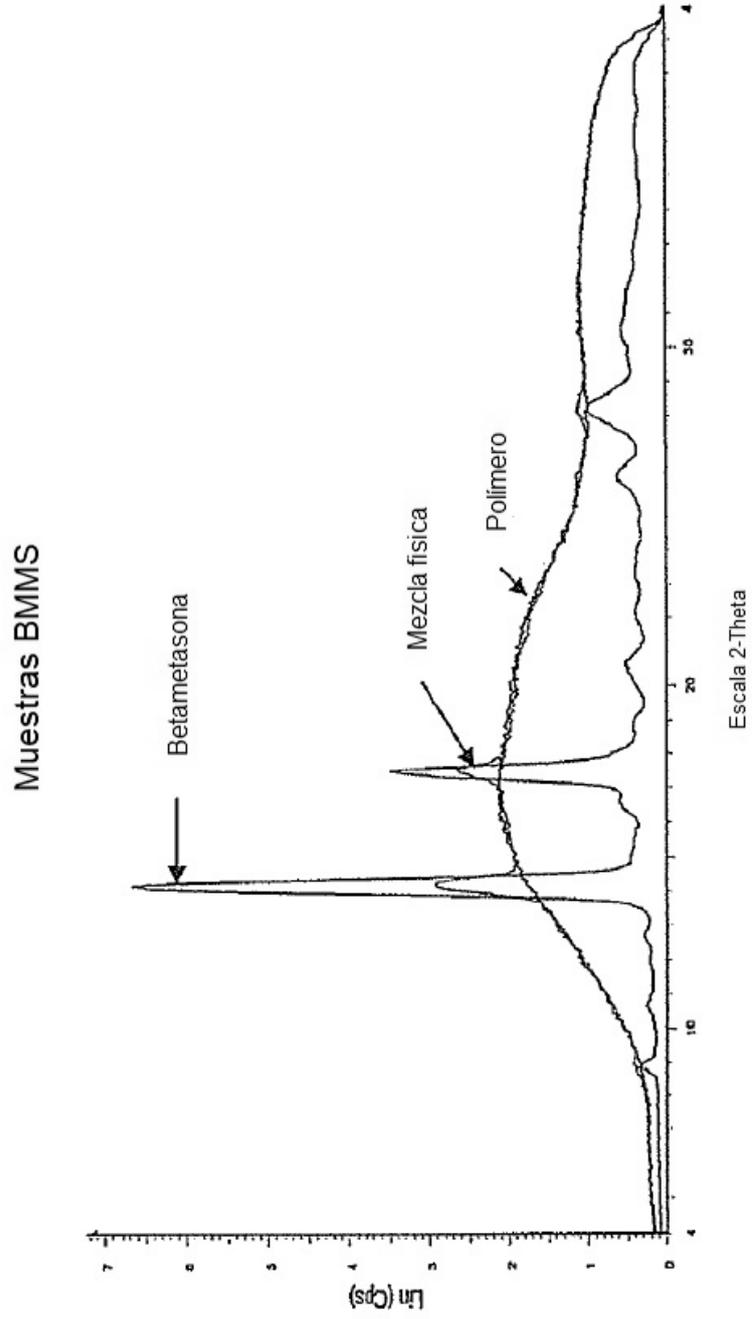


Figura 1

Figura 2: Difracción de rayos X de microesferas cargadas con fármaco

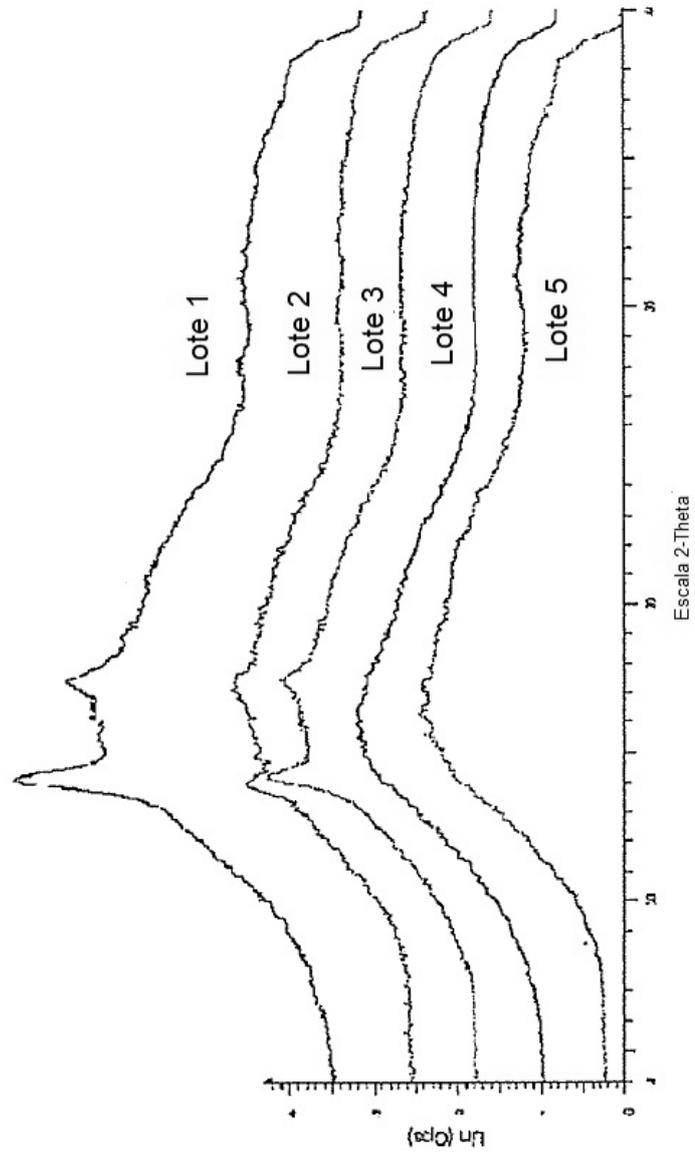


Figura 2

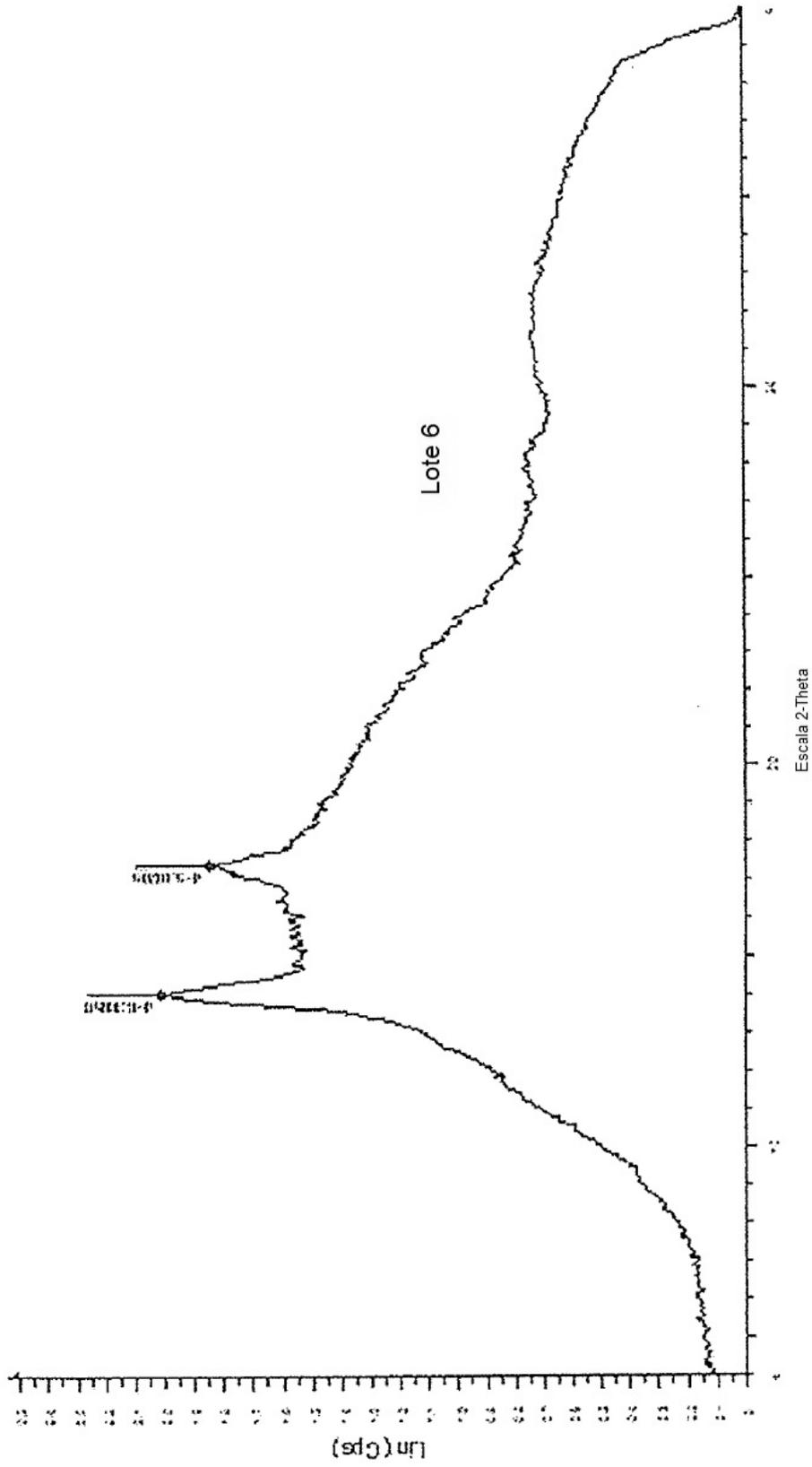


Figura 3

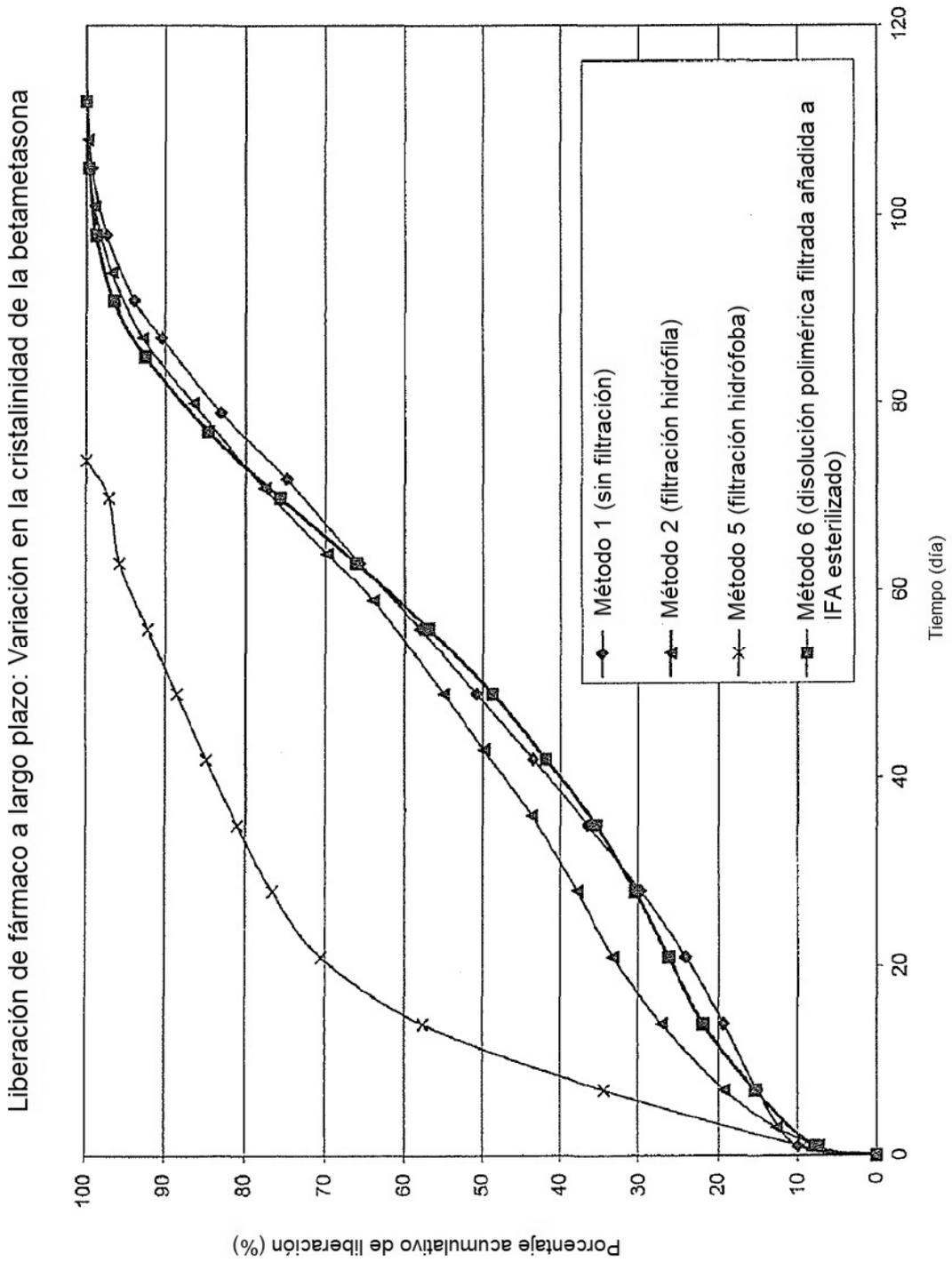


Figura 4

Liberación de fármaco a corto plazo: Variación en la cristalinidad de la betametasona

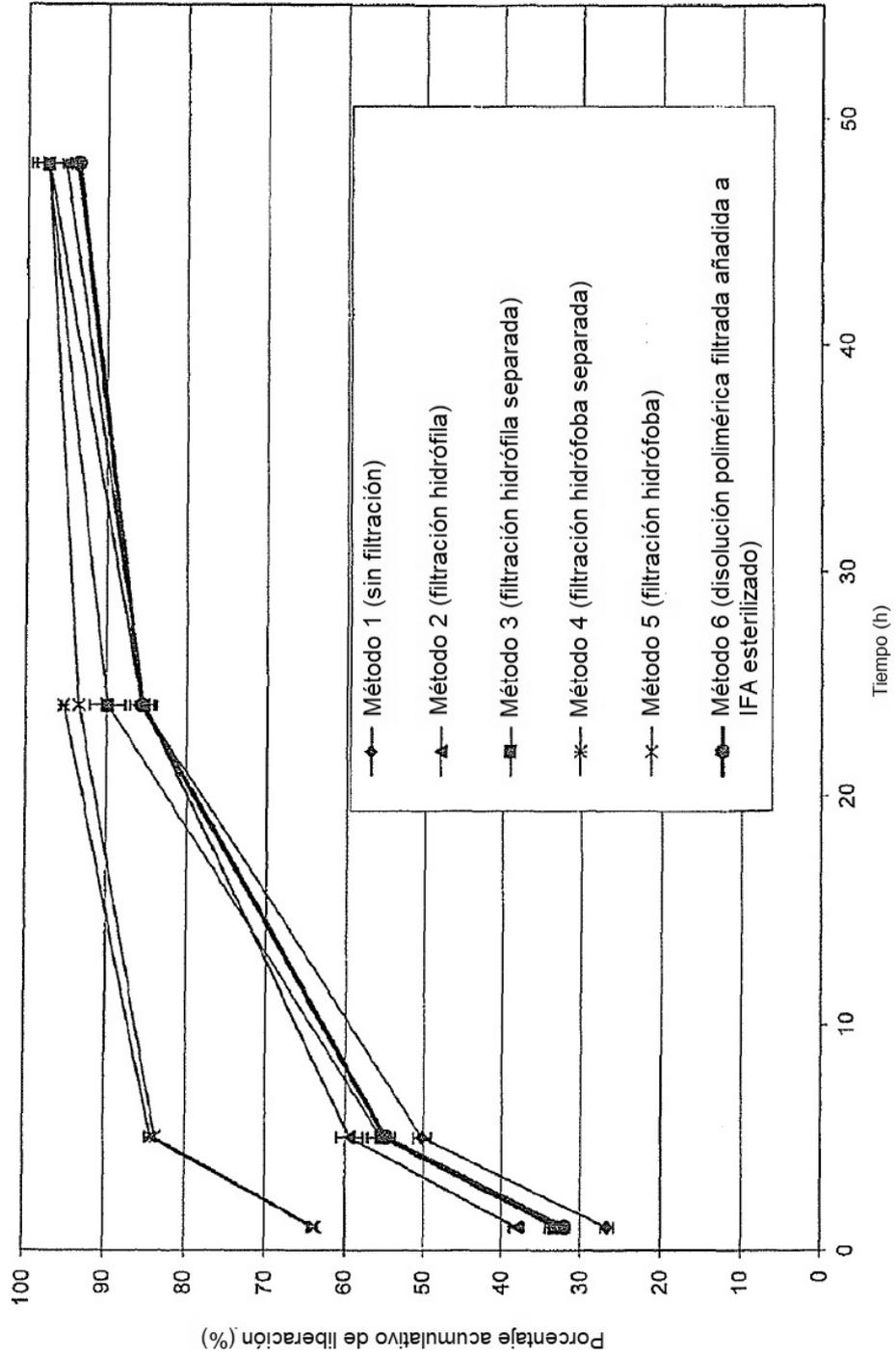


Figura 5