

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 612**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

B29C 39/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2008 PCT/US2008/087428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2009 WO09085952**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08866517 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2222281**

54 Título: **Procedimiento para preparar micropartículas que tienen un bajo volumen de disolvente residual**

30 Prioridad:

20.12.2007 US 15321 P

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

03.07.2019

73 Titular/es:

**EVONIK CORPORATION (100.0%)
299 Jefferson Road
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**BIGGS, DANIELLE y
NETTLES, HEATHER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 718 612 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

Procedimiento para preparar micropartículas que tienen un bajo volumen de disolvente residual

Especialidad

- 5 Los procedimientos divulgados para formar micropartículas utilizan bajos volúmenes de agua de procesamiento, mientras que sin embargo proporcionan micropartículas que tienen bajos niveles de disolvente residual. Los procedimientos son adaptables a procedimientos tanto continuos como discontinuos usando emulsiones de aceite/agua o agua/aceite o agua/aceite/agua o aceite/agua/aceite.

Antecedentes

- 10 Las micropartículas han encontrado un amplio uso en el aporte de ingredientes activos, no solo para uso *ex vivo*, sino para aportar agentes terapéuticos o vacunas *in vivo*. Dependiendo del tamaño y la estructura química de la micropartícula, ahora los agentes farmacéuticos se pueden orientar específicamente de modo que el ingrediente activo sea absorbido o captado de otro modo por el cuerpo de manera que se incremente la eficacia de la terapia con fármacos o vacunas.

- 15 Como con todos los agentes sintéticos aportados al cuerpo, las propias micropartículas han sufrido procesamiento o síntesis químicos. Un objetivo del formulador de micropartículas es preparar un vehículo biodegradable y biocompatible para el aporte de agentes activos. Por lo tanto, a menudo se desea que la micropartícula solo comprenda los ingredientes que el formulador pretende aportar. En efecto, se tiene mucho cuidado de retirar cualesquiera sustancias no deseadas que estén presentes debido a las condiciones de procesamiento usadas para encapsular el agente farmacéutico.

- 20 Una impureza clave es el disolvente que se usa en la formulación de micropartículas. El equilibrio entre eficacia de retirada del disolvente residual y el coste de fabricar una micropartícula es significativo para la industria. Típicamente, son necesarias grandes cantidades de agua durante la etapa de extracción en la formación de micropartículas cuando la emulsión orgánica/acuosa o acuosa/orgánica/acuosa se carga en un colector acuoso. El coste del tratamiento con agua, así como el coste de la propia agua, se convierte en un factor de coste para fabricar micropartículas a nivel de producción. El documento US 2007/0196499 (Rickey y cols.) divulga un procedimiento para la preparación de micropartículas, que implica combinar una emulsión que contiene una solución peptídica acuosa y un polímero biodegradable y biocompatible disuelto en un disolvente halogenado con un agente de coacervación para formar una fase combinada. El disolvente halogenado se extrae de la fase y las micropartículas se precipitan. En este procedimiento, ni la solución peptídica ni el polímero comprenden polietilenglicol.

- 30 Existe una necesidad de un procedimiento para preparar micropartículas que den como resultado bajos niveles de disolvente residual mientras que disminuyan la cantidad de agua necesaria para completar las etapas del procedimiento y, por lo tanto, el coste de fabricación.

Sumario

- 35 La presente divulgación se refiere a procedimientos basados en emulsión (aceite/agua o agua/aceite o agua/aceite/agua o aceite/agua/aceite) según se define en las reivindicaciones para formar micropartículas que utilizan volúmenes de agua reducidos. Además, los procedimientos divulgados proporcionan micropartículas que tienen un nivel reducido de disolvente residual.

- 40 La presente divulgación se refiere, en un aspecto, a un método para determinar la menor cantidad de solución o disolvente de la fase de extracción necesaria para formar micropartículas cuando el procedimiento implica al menos una etapa de procedimiento de extracción con disolvente. Los métodos de la presente divulgación dan como resultado micropartículas que tienen un nivel de disolvente residual menor de o igual a 3% en peso. En otra realización, el nivel de disolvente residual es menor de o igual a 2% en peso. El uso de la relación de extracción permite al formulador predeterminar la cantidad de solución o disolvente de la fase de extracción necesaria para producir las micropartículas de bajo nivel de disolvente residual.

- 50 La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para formar micropartículas utilizando polímeros formadores de matriz que, cuando se usan en la fase dispersada, permite la preparación de micropartículas de bajo nivel de disolvente residual. Estos polímeros formadores de matriz incluyen:

- a) copolímeros que comprenden un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo;

b) mezclas de:

- i) copolímeros que comprenden un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo; y
- ii) polímeros biocompatibles y/o biodegradables; y

c) mezclas de:

- 5 i) polímeros hidrófilos; y
- ii) polímeros biocompatibles y/o biodegradables.

10 Ventajas adicionales de la divulgación se indicarán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la divulgación. Las ventajas de la divulgación se conocerán y se conseguirán por medio de los elementos y las combinaciones particularmente apuntados en las reivindicaciones adjuntas. Se ha de entender que tanto la descripción general precedente como la siguiente descripción detallada son solamente ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la divulgación, según se reivindica.

Descripción de las figuras

15 Las figuras adjuntas, que se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos descritos posteriormente.

La Figura 1 representa los resultados proporcionados en la Tabla 3 en la que se usa acetato de etilo como el disolvente para la fase dispersada.

La Figura 2 representa los resultados proporcionados en la Tabla 3 en la que se usa cloruro de metileno como el disolvente para la fase dispersada.

20 Divulgación detallada

25 Antes de que se divulguen y describan los presentes copolímeros, mezclas de polímeros, compuestos, composiciones y/o métodos, se debe entender que los aspectos descritos en la presente no se limitan a compuestos, métodos sintéticos o usos específicos como tales, por supuesto, pueden variar. También se ha de entender que la terminología usada en la presente solamente tiene el propósito de describir aspectos particulares y, a menos que se defina específicamente otra cosa, no está destinada a ser limitativa.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirá que tienen los siguientes significados:

30 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" implica la inclusión de un número entero o una etapa o un grupo de números enteros o etapas indicados pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

35 Se debe apuntar que, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un" "uno(a)" y "el(la)" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a un "portador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de estos portadores, y similares.

40 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o la circunstancia descrito posteriormente se puede producir o no, y que la descripción incluye casos en los que el episodio o la circunstancia se produce y ocasiones en las que no.

45 Los intervalos se pueden expresar en la presente como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa este intervalo, otro aspecto incluye desde el valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final como independientemente del otro punto final.

Un porcentaje en peso de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que esté incluido el componente.

Por "puesta en contacto" se entiende el contacto físico de al menos una sustancia con otra sustancia.

5 Por "cantidad suficiente" y "tiempo suficiente" significa una cantidad y un tiempo necesarios para alcanzar el resultado o los resultados deseados, p. ej., disolver una porción del polímero.

10 "Biocompatible", según se usa en la presente, significa que la respuesta biológica al material o dispositivo es apropiada para la aplicación pretendida del dispositivo *in vivo*. Cualesquiera metabolitos de estos materiales también deben ser biocompatibles.

15 "Biodegradable" se refiere generalmente a un material biocompatible que se degradará o erosionará bajo condiciones fisiológicas hasta unidades o especies químicas menores que, por sí mismas, son biocompatibles o atóxicas para el sujeto y capaces de ser metabolizadas, eliminadas o excretadas por el sujeto.

20 "Excipiente polimérico", según se usa en la presente, se refiere a un homopolímero o copolímero o combinaciones que comprenden homopolímeros o copolímeros y una combinación de los mismos que se usan como los materiales formadores de pared de las micropartículas o de matriz. Este término se debe distinguir del término "excipiente" según se define posteriormente en la presente.

"Polímero", según se usa en la presente, se refiere a cualquier tipo de polímero incluyendo, por ejemplo, un homopolímero, un copolímero, un copolímero de bloques, un copolímero aleatorio y similares.

25 "Absorbible", según se usa en la presente, significa la degradación completa de un material *in vivo* y la eliminación de sus metabolitos de un sujeto animal o humano.

30 "Peso molecular", según se usa en la presente, a menos que se especifique otra cosa, se refiere generalmente al peso molecular medio relativo del polímero en masa. En la práctica, el peso molecular se puede estimar o caracterizar de diversos modos incluyendo cromatografía de penetración en gel (GPC) o viscosimetría capilar. Los pesos moleculares por GPC se presentan como el peso molecular medio en peso (Mw) o como el peso molecular medio en número (Mn). La viscosimetría capilar proporciona estimaciones del peso molecular como la viscosidad inherente (IV) determinada a partir de una solución de polímero diluida usando una graduación particular de condiciones de concentración, temperatura y disolvente. A menos que se especifique otra cosa, las medidas de la IV se realizan a 30°C en soluciones preparadas en cloroformo a una concentración de polímero de 0,5 g/dl.

35 "Liberación controlada", según se usa en la presente, se refiere al uso de un material para regular la liberación de otra sustancia.

40 "Agente bioactivo" se usa en la presente para incluir un compuesto de interés contenido en o sobre la micropartícula tal como compuestos terapéuticos o biológicamente activos que se pueden usar internamente o externamente como un medicamento para el tratamiento, el diagnóstico, la cura o la prevención de una enfermedad o un trastorno. Ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, fármacos, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas, oligonucleótidos. "Agente bioactivo" incluye uno solo de estos agentes y también está destinado a incluir una pluralidad de agentes bioactivos incluyendo, por ejemplo, combinaciones de 2 o más agentes bioactivos.

45 "Excipiente" se usa en la presente para incluir cualquier otro compuesto o aditivo que puede estar contenido en o sobre la micropartícula que no es un compuesto terapéuticamente o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéuticamente o biológicamente aceptable o pertinente (por ejemplo, un excipiente debe ser generalmente atóxico para el sujeto). "Excipiente" incluye solo uno de estos compuestos y también está destinado a incluir una pluralidad de excipientes. Este término se debe distinguir de los "excipientes poliméricos" que se definen anteriormente.

50 "Agente" se usa en la presente para referirse generalmente a compuestos que están contenidos en o sobre una composición de micropartículas. Agente puede incluir un agente bioactivo o un excipiente. "Agente" incluye uno solo de estos compuestos y también está destinado a incluir una pluralidad de estos compuestos.

55 El término "micropartícula" se usa en la presente para incluir nanopartículas, microesferas, nanoesferas, microcápsulas, nanocápsulas y partículas, en general. Como tal, el término micropartícula se refiere a partículas que tienen una variedad de estructura interna y organizaciones que incluyen matrices homogéneas tales como microesferas (y nanoesferas) o matrices de núcleo-envuelta heterogéneas (tales como microcápsulas y nanocápsulas), partículas porosas, partículas de múltiples capas, entre otras. El término "micropartícula" se refiere generalmente a partículas que tienen tamaños en el intervalo de aproximadamente 10 nanómetros (nm) a aproximadamente 2 mm (milímetros).

65

A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados como líneas sólidas y no como triángulos o líneas discontinuas contempla cada posible isómero, p. ej., cada enantiómero y diastereoisómero, y una mezcla de isómeros, tal como mezclas racémicas o escalémicas.

5 Las especies enantiómeras pueden existir en diferentes formas isómeras o enantiómeras. A menos que se especifique otra cosa, las especies enantiómeras analizadas en la presente sin referencia a su forma isómera incluirán todas las diversas formas isómeras así como mezclas racémicas de formas isómeras. Por ejemplo, la referencia a ácido láctico incluirá en la presente ácido L-láctico, ácido D-láctico y mezclas racémicas de isómeros L y D de ácido láctico; la referencia a lactido incluirá en la presente L-láctido, D-láctido y DL-láctido (donde DL-láctido se refiere a mezclas racémicas de los isómeros L y D de lactido); de forma similar, la referencia a poli(láctido) incluirá poli(L-láctido), poli(D-láctido) y poli(DL-láctido); de forma similar, la referencia a poli(láctido-co-glicólido) incluirá en la presente poli(L-láctido-co-glicólido), poli(D-láctido-co-glicólido) y poli(DL-láctido-co-glicólido); etc.

15 La presente divulgación se refiere a procedimientos que utilizan una cantidad reducida de agua para formar micropartículas que tienen un nivel de disolvente residual de menos de o igual a aproximadamente 3% en peso. El procedimiento divulgado es adaptable a cualquier procedimiento basado en emulsión, por ejemplo, procedimientos en aceite/agua, agua/aceite, agua/aceite/agua o aceite/agua/aceite. El procedimiento divulgado utiliza homopolímeros, copolímeros y mezclas de polímeros que dan como resultado micropartículas que tienen un nivel de disolvente residual menor de o igual a aproximadamente 3% en peso, mientras que utilizan una cantidad reducida de agua durante el procedimiento.

25 Los procedimientos basados en emulsión son muy conocidos e implican la preparación, por un medio u otro, de una dispersión líquido-líquido. Estas dispersiones comprenden una primera fase y una segunda fase. La primera fase, conocida como la "fase dispersada" (fase dispersada) o "solución de la fase dispersada", es discontinua en la segunda fase, conocida como la "fase continua" o "dispersión de la fase continua". Una vez formada, esta emulsión se diluye a continuación adicionalmente con un disolvente o solución adicionales, conocidos como la "fase de extracción" (EP) o "solución de extracción". El disolvente usado para la fase dispersada es soluble en la fase de extracción, sin embargo, algunos disolventes son más solubles que otros en la fase de extracción o la solución de extracción.

30 La fase dispersada del procedimiento divulgado comprende un polímero formador de matriz según se describe adicionalmente en la presente. El polímero formador de matriz se disuelve o dispersa en un disolvente para formar una fase dispersada o una solución dispersada. Cuando la emulsión de fase dispersada/fase continua se combina con la fase de extracción, la pérdida resultante de disolvente de la fase dispersada en la fase de extracción hace que gotículas discontinuas de la fase dispersada se endurezcan en micropartículas ricas en polímero.

35 Los procedimientos del estado de la técnica extraen el disolvente, típicamente un disolvente orgánico, de la fase dispersada de una emulsión de aceite en agua en un gran volumen de una fase de extracción que en la mayoría de los casos es agua, formando de ese modo gotículas que forman micropartículas. Este "colector" acuoso contiene volúmenes muy por encima de la cantidad que se ha encontrado que es necesaria para disolver completamente o para saturar completamente la fase de extracción con el disolvente procedente de la fase dispersada. Esta gran cantidad en exceso de agua puede plantear un reto ya que el tamaño de producción se aumenta a escala debido a que requerirá grandes escalas de funcionamiento y equipo de procesamiento, generará grandes volúmenes de efluente de procesamiento, dará como resultado tiempos de procesamiento prolongados, requerirá grandes cantidades de materias primas de procesamiento (tales como agua) y, de forma correspondiente, generará grandes cantidades de residuos. Por lo tanto, los procedimientos divulgados que proporcionan bajos niveles de disolvente residual en el producto en micropartículas resultante, mientras que utilizan cantidades inferiores de solución de extracción durante la etapa de extracción con disolvente, son ventajosos para el formulador.

50 Los disolventes no miscibles con agua no son todos hidrosolubles hasta el mismo grado. Por ejemplo, el acetato de etilo es más soluble en agua que el cloruro de metileno; por lo tanto, se necesita un volumen mayor de agua para extraer una cantidad igual de cloruro de metileno que de acetato de etilo. Los procedimientos divulgados, independientemente de qué disolvente comprenda la fase dispersada, dan como resultado una utilización menor de agua.

55 Para los propósitos de la presente divulgación, la cantidad de agua (o mezcla de disolvente/agua) que es necesaria para proporcionar el polímero o los polímeros formadores de micropartículas se puede estimar para cada disolvente mediante la relación de extracción. La relación de extracción (ER) se define en la presente como el número de volúmenes en exceso de fase de extracción necesarios para disolver completamente (en la saturación) la cantidad de disolvente que comprende la fase dispersada. La relación de extracción, ER, se puede expresar mediante la fórmula (1):

$$ER = \frac{W_{\text{disolvente EP, total}}}{W_{\text{disolvente DP, total}} / S} \quad (1)$$

en la que $W_{\text{disolvente DP, total}}$ es el peso combinado total del disolvente o los disolventes usados en el procedimiento. Según se divulgará adicionalmente, este disolvente o disolventes no se limitan al disolvente usado solamente en la formación de la fase dispersada. $W_{\text{disolvente EP, total}}$ es el peso combinado total del disolvente, típicamente basado en agua, que se usa para extraer el disolvente de la fase dispersada formando así las micropartículas. S es la solubilidad de saturación del disolvente de la fase dispersada en el sistema disolvente de la fase de extracción expresada en gramos de disolvente de la fase dispersada por gramos del disolvente de la fase de extracción.

Según se analiza en la presente anteriormente, un procedimiento típico implica formar una emulsión de aceite en agua para preparar micropartículas. En esta realización, el disolvente de la fase dispersada es típicamente un disolvente orgánico (la fase oleosa) y el disolvente de la fase de extracción es agua o una mezcla de agua y un disolvente totalmente miscible con agua. En este caso, la relación de extracción se puede expresar mediante la ecuación (2):

$$ER = \frac{W_{\text{agua, total}}}{W_{\text{disolvente orgánico, total}} / S} \quad (2)$$

en la que:

$W_{\text{disolvente orgánico, total}}$ es el peso total del disolvente orgánico de la fase dispersada;

$W_{\text{agua, total}}$ es el peso combinado del sistema de extracción con disolvente de la fase acuosa de extracción; y

S es la solubilidad de saturación (en g/g) del disolvente orgánico de la fase dispersada en el disolvente acuoso de la fase de extracción.

La relación de extracción puede ser utilizada por el experto para determinar la cantidad en exceso de solución de la fase dispersada que es necesaria para determinar el volumen de la fase de extracción. El valor de ER proporciona la cantidad mínima de agua necesaria para extraer una cantidad de disolvente dada. Por ejemplo, un procedimiento que funciona a un valor de ER de 20 contiene 20 veces más disolvente de extracción del que teóricamente es necesario para disolver completamente, en la saturación, la cantidad de un disolvente de la fase dispersada particular presente en el sistema.

Los procedimientos del estado de la técnica utilizan volúmenes de la solución de extracción en los que las relaciones de extracción son de 10 o más. Bajo estas condiciones, el $W_{\text{agua, total}}$ se puede expresar como sigue:

$$W_{\text{agua, total}} = ER \left[\frac{W_{\text{disolvente orgánico, total}}}{S} \right] \geq 10 \left[\frac{W_{\text{disolvente orgánico, total}}}{S} \right] \quad (3)$$

El procedimiento divulgado proporciona métodos para formar microcápsulas en los que las relaciones de extracción son menores de 10. Esto se alcanza al seleccionar como el excipiente polimérico uno de los siguientes sistemas que se describen adicionalmente en la presente a continuación:

a) copolímeros que comprenden un bloque (o bloques) hidrófilo y un bloque (o bloques) hidrófobo;

b) un excipiente polimérico que comprende:

i) copolímeros que comprenden un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo; y

ii) polímeros biocompatibles y/o biodegradables; y

c) un excipiente polimérico que comprende:

i) polímeros hidrófilos; y

ii) polímeros biocompatibles y/o biodegradables.

El procedimiento divulgado puede comprender:

a) determinar el peso, $W_{\text{agua, total}}$, de agua para el uso como el disolvente de la fase de extracción al utilizar una relación de extracción, ER, de menos de o igual a 10, en donde $W_{\text{agua, total}}$ se define mediante la Ecuación (4):

$$W_{\text{agua, total}} \leq ER \left[\frac{W_{\text{disolvente orgánico, total}}}{S} \right] \quad (4)$$

en la que $W_{\text{disolvente orgánico, total}}$ es el peso combinado total del disolvente o los disolventes usados para formar la fase dispersada; S es la solubilidad del disolvente orgánico de la fase en la solución de la fase de extracción usada en la etapa de extracción con disolvente del procedimiento usado para formar las micropartículas; y

- 5 b) formar micropartículas usando un peso de agua, $W_{\text{agua, total}}$, en un procedimiento de extracción en emulsión de aceite/agua o agua/aceite/agua;

en donde las micropartículas tienen menos de o igual a 3% en peso de disolvente residual. En un aspecto de esta realización, el nivel de disolvente residual es menor de o igual a 2% en peso de la micropartícula. Y en un aspecto adicional más, el nivel de disolvente residual de la micropartícula es menor de o igual a 1,5% en peso.

10 El procedimiento divulgado comprende:

(a) proporcionar una fase dispersada que comprende una composición que contiene un excipiente polimérico de la presente invención en una cantidad en peso de un disolvente de la fase dispersada, $W_{\text{disolvente DP}}$;

15 (b) combinar la fase dispersada con un medio de procesamiento de fase continua para formar una emulsión en la que la fase dispersada es una fase discontinua en la fase continua;

(c) combinar la emulsión formada en (b) con una cantidad en peso de un disolvente de la fase de extracción, $W_{\text{disolvente EP}}$, formando de ese modo micropartículas; y

(d) aislar las micropartículas;

20 en donde la cantidad de disolvente residual de la fase dispersada en las micropartículas aisladas es menor de o igual a 3% en peso.

En la realización anterior, la etapa (c) sirve como una etapa de extracción con disolvente. El peso combinado total del disolvente de la fase de extracción presente en el procedimiento durante la etapa de extracción con disolvente es la cantidad total combinada del disolvente de la fase de extracción usado en todas las etapas del procedimiento, por ejemplo, etapas (a), (b) y (c). La cantidad total de disolvente de la fase de extracción es $W_{\text{disolvente EP, total}}$ definida por la fórmula:

$$W_{\text{disolvente EP, total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{disolvente DP, total}}}{S} \right]$$

30 en donde $W_{\text{disolvente DP, total}}$ es la cantidad total combinada de un disolvente particular de la fase dispersada presente durante la etapa de extracción con disolvente, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c), y S es la solubilidad (en g/g) del disolvente de la fase dispersada en la composición final de la solución de la fase de extracción usada durante la etapa de extracción con disolvente.

El procedimiento divulgado puede comprender:

35 (a) proporcionar una fase dispersada que comprende una composición que contiene un excipiente polimérico de la presente invención en una cantidad en peso de un disolvente de la fase dispersada, $W_{\text{disolvente DP}}$;

(b) combinar la fase dispersada formada en (a) con un medio acuoso de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

40 (c) combinar la emulsión formada en (b) con una cantidad en peso adicional de una fase acuosa de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, formando de ese modo micropartículas; y

(d) aislar las micropartículas.

Un aspecto de esto comprende:

45 (a) proporcionar una fase dispersada que comprende una composición que contiene un excipiente polimérico de la presente invención en una cantidad en peso de un disolvente orgánico, $W_{\text{disolvente orgánico DP}}$;

(b) combinar la fase dispersada formada en (a) con un medio acuoso de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

5 (c) combinar la emulsión formada en (b) con una cantidad en peso adicional de una fase acuosa de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, en donde la fase dispersada está en forma de gotículas y en donde el disolvente que comprende las gotículas se extrae en la fase acuosa de extracción, formando de ese modo micropartículas; y

(d) aislar las micropartículas;

10 en donde la cantidad de disolvente orgánico residual presente en las micropartículas aisladas es menor de o igual a 3% en peso. El peso combinado total de agua en la fase de extracción durante la etapa de extracción con disolvente es la cantidad total combinada del disolvente de la fase de extracción usada en todas las etapas del procedimiento, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c). La cantidad total de disolvente de la fase de extracción es $W_{w, \text{total}}$ definido por la fórmula:

15
$$W_{w, \text{total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{ORG, total}}}{S} \right]$$

20 en la que $W_{\text{ORG, total}}$ es la cantidad total combinada de una disolvente particular de la fase dispersada presente durante la etapa de extracción con disolvente, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c), y S es la solubilidad (en g/g) del disolvente de la fase dispersada en la composición final de la solución de la fase de extracción usada durante la etapa de extracción con disolvente.

25 En el aspecto anterior, las etapas (c) y (d) son las etapas de extracción con disolvente. El peso combinado total del disolvente de la fase de extracción presente en el procedimiento durante la etapa de extracción con disolvente es la cantidad total combinada del disolvente de la fase de extracción usado en todas las etapas del procedimiento, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c).

Un aspecto adicional de los procedimientos divulgados se refiere a micropartículas que aportan uno o más agentes bioactivos. Por ejemplo, un procedimiento que comprende:

30 (a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico de la presente invención y uno o más agentes bioactivos en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una solución de la fase dispersada;

(b) combinar la solución de la fase dispersada formada en (a) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

35 (c) combinar la emulsión formada en (b) con una solución de la fase de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, para formar micropartículas; y

(d) aislar las micropartículas,

40 en donde la cantidad de disolvente orgánico residual presente en las micropartículas aisladas es menor de o igual a 3% en peso. El peso combinado total de agua en la fase de extracción durante la etapa de extracción con disolvente es la cantidad total combinada del disolvente de la fase de extracción usada en todas las etapas del procedimiento, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c). La cantidad total de disolvente de la fase de extracción es $W_{w, \text{total}}$ definido mediante la fórmula:

45
$$W_{w, \text{total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{ORG, total}}}{S} \right]$$

50 en la que $W_{\text{ORG, total}}$ es la cantidad total combinada de una disolvente particular de la fase dispersada presente durante la etapa de extracción con disolvente, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c), y S es la solubilidad (en g/g) del disolvente de la fase dispersada en la composición final de la solución de la fase de extracción usada durante la etapa de extracción con disolvente. En la etapa (b) del aspecto anterior, la solución de la fase dispersada orgánica es la fase discontinua de la emulsión y la solución de procesamiento continua es la fase continua de la emulsión.

Otro aspecto adicional se refiere a un procedimiento que comprende:

5 (a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico de la presente invención y uno o más agentes bioactivos en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una fase dispersada;

(b) combinar la fase dispersada formada en (a) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

10 (c) combinar la emulsión formada en (b) con una cantidad en peso adicional de una fase acuosa de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, en donde la fase dispersada está en forma de gotículas y en donde el disolvente que comprende las gotículas se extrae en la fase acuosa de extracción, formando de ese modo micropartículas; y

(d) aislar las micropartículas;

15 en donde la cantidad de disolvente orgánico residual presente en las micropartículas aisladas es menor de o igual a 3% en peso. El peso combinado total de agua en la fase de extracción durante la etapa de extracción con disolvente es la cantidad total combinada del disolvente de la fase de extracción usada en todas las etapas del procedimiento, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c). La cantidad total de disolvente de la fase de extracción es $W_{w, \text{total}}$ definida mediante la fórmula:

20
$$W_{w, \text{total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{ORG, total}}}{S} \right]$$

25 en la que $W_{\text{ORG, total}}$ es la cantidad total combinada de un disolvente particular de la fase dispersada presente durante la etapa de extracción con disolvente, por ejemplo, las etapas (a), (b) y (c), y S es la solubilidad (en g/g) del disolvente de la fase dispersada en la composición final de la solución de la fase de extracción usada durante la etapa de extracción con disolvente.

El siguiente es otro procedimiento según la presente divulgación en el que uno o más ingredientes activos se incorporan en la micropartícula comprende:

30 (a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico de la presente invención e ingredientes elegidos de agentes bioactivos, un agente farmacéutico, excipientes, aditivos o agentes de aporte, en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una fase dispersada;

35 (b) combinar la fase dispersada formada (a) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{CP agua}}$, en donde el agua está saturada con una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico CP}}$, del disolvente orgánico usado para preparar la fase dispersada en la etapa (a) y opcionalmente la solución de la fase continua comprende además uno o más adyuvantes de procesamiento, aditivos o agentes, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

(c) combinar la emulsión formada en (b) con una solución de la fase de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, para formar micropartículas; y

(d) aislar las micropartículas;

40 en donde la cantidad de disolvente orgánico residual presente en las micropartículas aisladas es menor que o igual a 3% en peso.

Un aspecto adicional se refiere a un procedimiento que comprende:

45 (a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico de la presente invención e ingredientes elegidos de agentes bioactivos, un agente farmacéutico, excipientes, aditivos o agentes de aporte, en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una fase dispersada;

5 (b) combinar la fase dispersada formada (a) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, en donde el agua está saturada con una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico CP}}$, del disolvente orgánico usado para preparar la fase dispersada en la etapa (a) y opcionalmente la solución de la fase continua comprende además uno o más adyuvantes de procesamiento, aditivos o agentes, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

(c) combinar la emulsión formada en (b) con una cantidad en peso adicional de una fase acuosa de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, en donde la fase dispersada está en forma de gotículas y en donde el disolvente que comprende las gotículas se extrae en la fase acuosa de extracción, formando de ese modo micropartículas; y

10 (d) aislar las micropartículas;

en donde la cantidad de disolvente orgánico residual presente en las micropartículas aisladas es menor que o igual a 3% en peso. En los aspectos anteriores, los aditivos para la fase continua pueden ser emulsionantes o agentes de emulsiónamiento.

15 Un procedimiento divulgado adicional se refiere a procedimientos de agua/aceite/agua (doble emulsión) que comprenden:

a)(i) proporcionar una composición que comprende un excipientes poliméricos de la presente invención en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una fase orgánica;

20 a)(ii) proporcionar uno o más principios activos disueltos o dispersados en una cantidad en peso de agua, $W_{\text{DP agua}}$, para formar una fase acuosa;

a)(iii) combinar la fase orgánica formada en (a)(i) y la fase acuosa formada en (a)(ii) para formar una emulsión de agua en aceite en la que la fase discontinua es la fase acuosa y la fase continua es la fase orgánica, en donde la emulsión de agua en aceite resultante es una solución de la fase dispersada;

25 b) combinar la solución de la fase dispersada formada en (a)(iii) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, en donde el agua está saturada con una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico CP}}$, del disolvente orgánico que comprende fase orgánica formada en (a)(i), y en donde la solución de fase continua comprende además uno o más adyuvantes de procesamiento o emulsiónamiento, para formar una emulsión, con lo que la solución de fase orgánica dispersada procedente de la etapa (a)(iii) es discontinua en la solución de fase continua;

30 c) combinar la emulsión formada en la etapa (b) con una solución de la fase de extracción que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente EP}}$, formando de ese modo micropartículas; y

d) aislar las micropartículas;

35 en donde la cantidad total de disolvente orgánico presente en el sistema durante la extracción con disolvente es la cantidad total combinada de disolvente orgánico añadida en el procedimiento a partir de las etapas (a), (b) y (c) y se denomina $W_{\text{org, total}}$ y la cantidad total de agua usada en el procedimiento es la cantidad total combinada añadida en el procedimiento a partir de las etapas (a), (b) y (c) y se denomina $W_{\text{w, total}}$ y se puede calcular mediante la fórmula:

$$W_{\text{w, total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{ORG, total}}}{S} \right]$$

40 Un procedimiento adicional divulgado usa múltiples disolventes orgánicos en la preparación de la fase dispersada, con lo que la cantidad total de agua usada en el procedimiento durante la etapa de extracción con disolvente es la mayor cantidad según se determina a partir de cálculos hechos para cada disolvente individual usado en el procedimiento usando la siguiente fórmula:

$$W_{\text{w, total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{ORG, total}}}{S} \right]$$

45

con lo que $W_{org, total}$ es la cantidad total de un disolvente orgánico individual añadido en el procedimiento a partir de las etapas (a), (b) y (c) $W_{w, total}$ es, entonces, la cantidad en peso total combinada de agua añadida al procedimiento durante la etapa de extracción con disolvente que se introduce durante las etapas (a), (b) y (c).

5 La presente divulgación resuelve el problema de la obtención de micropartículas que tienen menos de o igual a 3% en peso, en donde se usa un gran volumen de agua en el procedimiento de obtención de micropartículas de bajo volumen de disolvente residual. En una realización adicional, las micropartículas comprenden menos de o igual a 2% en peso de disolvente residual. En una realización adicional más, las micropartículas comprenden menos de o igual a 1,5% en peso de disolvente residual. En otra realización adicional, las micropartículas comprenden menos de o
10 igual a 1% en peso de disolvente residual.

El procedimiento de la presente divulgación se puede usar para formar las micropartículas de bajo nivel de disolvente residual descritas en la presente cuando se emplea la presente invención que incluye los siguientes excipientes poliméricos: copolímeros no hidrosolubles que comprenden uno o más componentes (bloques) hidrófobos y uno o más componentes (bloques) hidrófilos en los que el copolímero no es hidrosoluble; excipientes poliméricos de copolímeros que comprenden un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo y polímeros biocompatibles y/o biodegradables; y mezclas de polímeros hidrófilos (hidrosolubles) y polímeros biocompatibles y/o biodegradables.

20 Los copolímeros que comprenden las composiciones que comprenden la etapa (a) del procedimiento divulgado comprenden excipiente polimérico de:

i) uno o más componentes (bloques) hidrófobos de un polímero biocompatible; y

ii) uno o más componentes (bloques) hidrófilos de un polímero biocompatible hidrófilo (hidrosoluble);

25 en donde el copolímero no hidrosoluble tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

Los copolímeros que comprenden las composiciones que comprenden la etapa (a) del procedimiento divulgado pueden comprender excipiente polimérico:

30 i) un componente (bloque) hidrófobo que comprende químicas de polímeros biocompatibles y biodegradables incluyendo poliésteres, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfacenos, polifosfatos, polifosfoésteres, polidioxanonas, polifosfonatos, polihidroxicanoatos, policarbonatos, polialquilcarbonatos, poliortocarbonatos, poliesteramidas, poliamidas, poliaminas, polipéptidos, poliuretanos, polieterésteres, o combinaciones de los mismos, teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons;

35 ii) un componente (bloque) hidrófilo que comprende materiales hidrófilos (hidrosolubles) incluyendo polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileo), polipéptidos, polisacáridos, polivinilpirrolidonas, proteínas, polisacáridos modificados (y similares) que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons;

en donde el copolímero insoluble en agua tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

40 El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) del procedimiento divulgado puede comprender:

i) un componente (bloque) hidrófobo que comprende láctido (que en la presente incluye L-láctido o D-láctido o DL-láctido), glicólido, caprolactona o hidroxibutirato o hidroxivaleratos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

45 ii) un componente (bloque) hidrófilo que comprende un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons;

en donde el copolímero insoluble en agua tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

Los copolímeros que comprenden las composiciones que comprenden la etapa (a) del procedimiento divulgado pueden comprender:

50 i) un componente (bloque) hidrófobo que comprende láctido, glicólido, caprolactona, hidroxibutirato o hidroxivaleratos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un componente (bloque) hidrófilo que comprende una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons;

en donde el copolímero insoluble en agua tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

5 El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede comprender:

i) un copolímero no hidrosoluble que contiene uno o más bloques hidrófobos y uno o más bloques hidrófilos que tienen un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un polímero biocompatible o biodegradable no hidrosoluble.

10 El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede comprender:

i) un copolímero u homopolímero no hidrosoluble que tiene un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un copolímero u homopolímero hidrosoluble que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons.

15 El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede comprender:

20 i) un copolímero u homopolímero no hidrosoluble que comprende químicas de polímeros biocompatibles y biodegradables incluyendo poliésteres, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfacinas, polifosfoésteres, poliesteramidas, polidioxanonas, policarbonatos, poliamidas o poliortocarbonatos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un copolímero u homopolímero hidrosoluble que comprende un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons.

El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede comprender:

25 i) un copolímero u homopolímero no hidrosoluble que comprende químicas de polímeros biocompatibles y biodegradables incluyendo poliésteres, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfacinas, polifosfoésteres, poliesteramidas, polidioxanonas, policarbonatos, poliamidas o poliortocarbonatos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

30 ii) un copolímero u homopolímero hidrosoluble que comprende una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons.

El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede comprender:

35 i) un copolímero u homopolímero no hidrosoluble que comprende químicas de polímeros biocompatibles y biodegradables incluyendo poliésteres, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfacinas, polifosfoésteres, poliesteramidas, polidioxanonas, policarbonatos, poliamidas o poliortocarbonatos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un copolímero u homopolímero hidrosoluble que comprende un polisacárido o polisacárido modificado que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons.

40 El excipiente polimérico que comprende las composiciones que comprenden la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede comprender:

i) un copolímero u homopolímero no hidrosoluble que comprende químicas de polímeros biocompatibles y biodegradables incluyendo poliésteres, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfacinas, polifosfoésteres,

poliesteramidas, polidioxanonas, policarbonatos, poliamidas o poliortocarbonatos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un copolímero u homopolímero hidrosoluble que comprende a copolímero de bloques de un poliéster y un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons.

5 Los excipientes poliméricos son adecuados para el uso en la formación de micropartículas, para formar micropartículas que comprenden opcionalmente uno o más agentes activos o uno o más aditivos o agentes, o combinaciones de los mismos; o para formar micropartículas de placebo; o para formar micropartículas que comprenden uno o más ingredientes biológicamente compatibles que ayudan en el aporte o la compatibilidad del uno o más agentes activos; o para formar micropartículas que comprenden agentes bioactivos y/u otros agentes o aditivos que se podrían usar con propósitos médicos o clínicos o diagnósticos.

10 Las micropartículas formadas mediante los procedimientos divulgados pueden comprender menos de o igual a 3% en peso de disolvente residual, preferiblemente menos de o igual a 2% en peso de un disolvente residual. En una realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 2,75% en peso de disolvente residual. En una realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 2,50% en peso de disolvente residual. En otra realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 2,25% en peso de disolvente residual. En otra realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 2% en peso de disolvente residual. En una realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1,75% de un disolvente residual. En otra realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1,5% de un disolvente residual. En una realización adicional, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1,25% de un disolvente residual. En una realización adicional más, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1% de un disolvente residual.

15 Las micropartículas formadas por los procedimientos divulgados pueden comprender menos de o igual a 2% de humedad residual. En una realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1,75% o humedad residual. En otra realización, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1,5% o humedad residual. En una realización adicional, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1,25% o humedad residual. En una realización adicional más, las micropartículas pueden comprender menos de o igual a 1% o humedad residual.

20 Copolímeros (para referencia)

25 Las micropartículas de la presente divulgación se pueden preparar a partir de copolímeros no hidrosolubles que comprenden uno o más componentes (bloques) hidrófilos y uno o más componentes (bloques) hidrófobos. Por ejemplo, una micropartícula preparada mediante el procedimiento divulgado puede estar comprendida totalmente por un copolímero de bloques que es esencialmente no hidrosoluble que se forma a partir de al menos un componente (bloque) hidrófobo y al menos un componente (bloque) hidrófilo.

30 Las micropartículas de bajo nivel de disolvente residual pueden comprender copolímeros de bloques que comprenden un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo, en donde:

a) el bloque hidrófilo comprende: polietilenglicol,

35 El excipiente polimérico: puede comprender, por ejemplo

a) un componente elegido de:

i) polialquilenglicoles;

ii) polivinilpirrolidonas; y

iii) otros polímeros o copolímeros hidrófilos; y

40 b) un componente elegido de:

i) poliésteres;

ii) polihidroxiácidos;

- iii) polianhídridos;
- iv) poliortoésteres,
- v) polieterésteres,
- vi) poliesteramidas,
- 5 vii) polifosfacinas,
- viii) polifosfoésteres,
- ix) polifosfatos,
- x) polifosfonatos,
- xi) policarbonatos,
- 10 xii) poliortocarbonatos,
- xiii) poliamidas o
- xiv) copolímeros de los mismos, biodegradables.

Los pesos moleculares de los componentes hidrófobos de los copolímeros de la presente divulgación son de 500 daltons a 2.000.000 daltons. Los pesos moleculares de los componentes hidrófilos de los copolímeros de la presente divulgación son de 100 daltons a 100.000 daltons.

El peso molecular del componente hidrófobo puede ser de 2.000 daltons a 200.000 daltons.

Los pesos moleculares medios de los copolímeros se pueden obtener mediante cromatografía de permeación en gel (GPC), por ejemplo, según se describe por L. H. Sperling de the Center for Polimer Science and Engineering & Polimer Interfaces Center, Materials Research Center, Department of Chemical Engineering and Materials Science and Engineering Department, Lehigh University, 5 E. Packer Ave., Bethlehem, PA 18015-3194, según se describió en primer lugar en: ACS Division of Polymeric Materials: Science and Engineering (PMSE), 81, 569 (1999).

Alternativamente, los pesos moleculares se pueden describir mediante su viscosidad inherente (IV) medida según se determina mediante viscosimetría capilar. Los pesos moleculares de los polímeros o copolímeros descritos en la presente pueden ser de 0,05 dl/g a 2,0 dl/g, en donde dl es decilitro. Alternativamente, el formulador puede expresar las viscosidad inherente en cm^3/g si es conveniente.

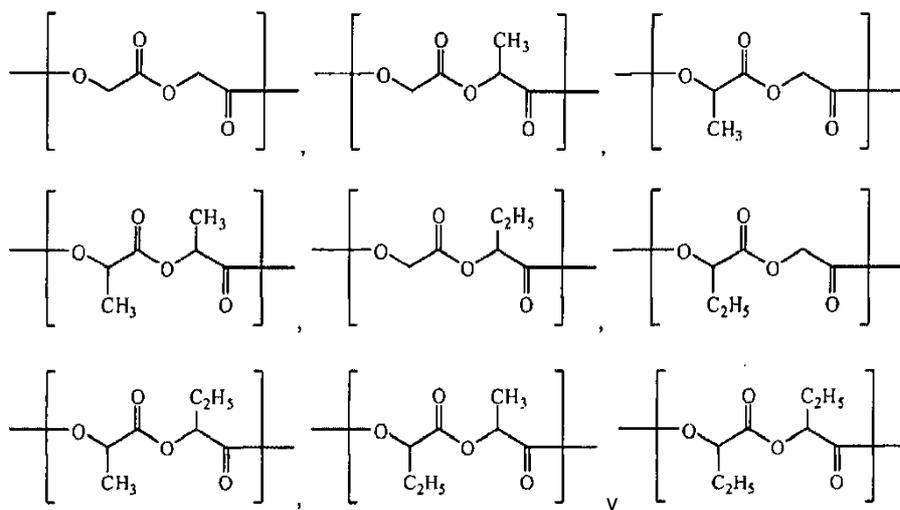
Según se describe posteriormente en la presente, cuando los procedimientos comprenden excipiente polimérico en la etapa (a) y en donde el excipiente polimérico comprende uno o más polímeros biodegradables, entre otras cosas, un poliéster, poli(láctido-co-glicólido), poliláctido, poliglicólido, policaprolactona, polihidroxibutirato, el polímero puede tener una viscosidad intrínseca de 0,05 dl/g a 2,0 dl/g. Ejemplos no limitativos de intervalos de viscosidad intrínseca útiles incluyen de 0,05 dl/g a 0,25 dl/g y de 0,05 dl/g a 0,15 dl/g. Las medidas de la viscosidad intrínseca divulgadas en la presente se toman en cloroformo a una concentración de 0,5 g/dl a 30°C.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de homopolímeros, copolímeros y mezclas de los mismos que se pueden usar para formar micropartículas que tienen bajo nivel de disolventes residuales mediante los procedimientos divulgados.

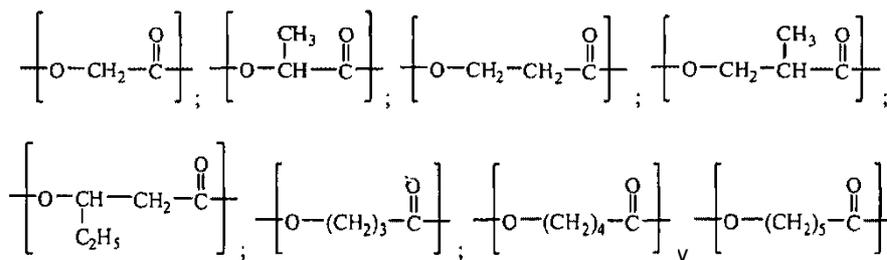
40 Copolímeros de Hidroxiácidos y Polialquilenglicoles (para referencia)

Un primer aspecto de los copolímeros que pueden comprender las micropartículas formadas mediante los procedimientos divulgados son copolímeros insolubles en agua que contienen al menos un componente (bloque) hidrófobo y al menos un componente (bloque) hidrófilo. El componente hidrófobo puede comprender uno o más hidroxiácidos. El componente hidrófobo puede ser un copolímero de bloques de dos o más hidroxiácidos o un homopolímero de un hidroxiácido.

Ejemplos no limitativos de unidades que pueden formar el componente hidrófobo incluyen unidades que se pueden derivar de ésteres cíclicos, por ejemplo:



10 así como unidades que se pueden derivar de hidroxiácidos o sus correspondientes lactonas, por ejemplo,



Ejemplos no limitativos incluyen unidades derivadas de valerolactona, caprolactona y similares.

Los componentes hidrófilos que pueden comprender los copolímeros de esta realización son homopolímeros, copolímeros o copolímeros de bloques de uno o más polialquilenglicoles, polivinilpirrolidonas, polisacáridos y similares.

Copolímeros de láctido/glicólido/polialquilenoxi (para referencia)

Una primera realización de los copolímeros según los procedimientos divulgados se refiere a copolímeros que comprenden uno o más poli(láctido-co-glicólidos) o un componente hidrófobo de poli(láctido) y un componente hidrófilo de polialquilenoxi.

En un aspecto, la relación de láctido a glicólido es de 50:50 a 100:0 (100:0 representa un componente hidrófobo que comprende solamente un homopolímero de láctido, es decir, poli(láctido)). En otro aspecto de esta realización, la relación de láctido a glicólido es 55:45, en un aspecto adicional, la relación de láctido a glicólido es 75:25, en un aspecto adicional más, la relación de láctido a glicólido es 80:15. Otros aspectos incluyen relaciones de láctido a glicólido que son 60:40, 65:35, 70:30, 80:20, 90:10 y 95:05. Sin embargo, el formulador puede incluir cualquier relación de láctido a glicólido, por ejemplo, 62,5:37,5 de láctido a glicólido. Los copolímeros de poli-(láctido-co-glicólido) también se representan mediante la notación abreviada PLG o, en el caso en el que la relación de láctido a glicólido sea 100:0 (el componente hidrófobo comprende solamente poli(láctido)), el componente hidrófobo se puede indicar en la presente como PL.

El poli(láctido-co-glicólido) utilizado como el componente hidrófobo bien puede ser preparado por el formulador usando técnicas muy conocidas por el experto, por ejemplo, mediante el procedimiento divulgado en el documento U.S. 6.747.121 B2, o bien el formulador puede adquirir el componente hidrófobo de una o más fuentes comerciales.

Cuando se miden mediante GPC o SEC frente a patrones de poliestireno, los copolímeros de poli(láctido-co-glicólido) según la presente divulgación (antes de la reacción con polietilenglicol) exhiben un peso molecular medio en número según se describe en la presente anteriormente para los componentes hidrófobos.

Ejemplos no limitativos de fuentes comerciales de copolímeros u homopolímeros que comprenden láctido y glicólido incluyen polímeros Lakeshore de Brookwood Pharmaceuticals (Birmingham, AL). Un producto adecuado disponible comercialmente de Brookwood es un poli(láctido-co-glicólido) 50:50 conocido como 5050 DLG. Este producto tiene una composición en porcentaje molar de 50% de láctido y 50% de glicólido. Otros productos disponibles comercialmente adecuados son polímeros Lakeshore 6535 DLG, 7525 DLG, 8515 DLG. Los polímeros de poli(láctido-co-glicólido) también están disponibles comercialmente de Boehringer Ingelheim (Alemania) bajo su marca Resomer, p. ej., PLGA 50:50 (RESOMER™ RG 502) y PLGA 75:25 (RESOMER™ RG 752). Estos copolímeros están disponibles en un amplio intervalo de pesos moleculares y relaciones de láctido a glicólido.

El componente hidrófilo puede comprender una o más unidades de polialquilenoxi o polioxialquilenoxi. Los términos "polialquilenoxi" o "polioxialquilenoxi" se usan intercambiamente a lo largo de la memoria descriptiva y se refieren a polímeros o copolímeros de bloques de polialquilenoglicoles, por ejemplo, un polímero de bloques de óxido de etileno se denomina en la presente polietilenoxi o polioxietileno. Las unidades de polialquilenoxi pueden tener un peso molecular de 500 daltons a 50.000 daltons. Otro aspecto comprende unidades de polialquilenoxi que tienen un peso molecular de 1000 daltons a 10.000 daltons. Un aspecto adicional comprende unidades de polialquilenoxi que tienen un peso molecular de 5000 daltons a 20.000 daltons. Un aspecto adicional más comprende unidades de polialquilenoxi que tienen un peso molecular de 10.000 daltons a 20.000 daltons. Un aspecto adicional más comprende unidades de polialquilenoxi que tienen un peso molecular de 500 daltons a 3.000 daltons. Ejemplos específicos de unidades de polialquilenoxi incluyen PEG 500, PEG 1000, PEG 1500, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3200, PEG 3500 y PEG 5000.

Un polímero de bloques de polialquilenoxi se refiere a un polietilenoxi que tiene un peso molecular medio de 8.000 daltons (PEG 8000). Típicamente, los pesos moleculares de los polietilenglicoles se determinan mediante métodos de GPC. Las unidades de polietilenoxi pueden tener un peso molecular medio de 100 daltons a 1.000 daltons. Las unidades de polialquilenoxi se pueden referir a polipropilenglicoles, por ejemplo, un polipropilenglicol que tiene un peso molecular medio de 8.000 daltons (PPG 8000).

Las unidades de polipropilenoxi pueden tener un peso molecular medio de 100 daltons a 1.000 daltons. Las unidades de polipropilenoxi pueden tener un peso molecular medio de 1.000 daltons a 10.000 daltons. Ejemplos específicos de unidades de polialquilenoxi incluyen PPG 500, PPG 1000, PPG 1500, PPG 2000, PPG 3000, PPG 3200, PPG 3500 y PPG 5000.

Un ejemplo adicional de unidades de polialquilenoglicol adecuadas incluye copolímeros de alquilenoxi mixtos, por ejemplo, poloxámeros que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 1000 daltons a aproximadamente 100.000 daltons. Estas materias primas también son conocidas por el nombre comercial PLURONICS™. Estos compuestos se denominan comúnmente con la palabra poloxámero seguida por un número para indicar el copolímero específico, por ejemplo POLOXAMER 407 que tiene dos bloques de PEG de aproximadamente 101 unidades (cada uno de n^1 y n^3 igual a 101) y un bloque de polipropileno de aproximadamente 56 unidades. Esta materia prima está disponible de BASF bajo el nombre comercial LUTROL™ F-17.

Copolímeros de láctido/glicólido/poli(vinilpirrolidona) (para referencia)

Los copolímeros según los procedimientos divulgados se pueden referir a copolímeros que comprenden uno o más poli(láctido-co-glicólidos) o un componente hidrófobo de poli(láctido) y un componente hidrófilo de polivinilpirrolidona.

Copolímeros de AB (para referencia)

Las micropartículas pueden comprender copolímeros que tienen dos unidades, AB, en las que A representa una unidad hidrófoba y B representa una unidad hidrófila en donde A y B pueden estar en cualquier relación, por ejemplo, 60%:40% o como una relación en número, por ejemplo, 85:15, lo que sea conveniente para el formulador.

La micropartícula puede estar formada por copolímeros que tienen la fórmula:



en la que un componente hidrófobo y un componente hidrófilo se injertan o hacen reaccionar entre sí para formar un polímero esencialmente lineal que no es hidrosoluble.

Los pesos moleculares finales de los copolímeros de esta realización, que se pueden determinar mediante GPC, son de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

Un ejemplo es un copolímero que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1000 daltons y una relación de láctido a glicólido de 50:50. El componente hidrófilo comprende un PEG que tiene un peso molecular medio de

aproximadamente 250 daltons. En un ejemplo adicional, un copolímero de AB tiene un peso molecular medio de aproximadamente 3400 daltons y una relación de láctido a glicólido de 85:15 y el componente hidrófilo comprende un PEG que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 600 daltons. En un ejemplo adicional más, el copolímero de AB tiene un peso molecular de aproximadamente 6.550 daltons y la relación de láctido a glicólido es 100:0.

Copolímeros de ABA (para referencia)

Los copolímeros según la presente divulgación también pueden comprender tres unidades, ABA, en las que A representa una unidad hidrófoba y B representa una unidad hidrófila, los polímeros de ABA representados por la fórmula:



en la que los índices j' y j'' representan la cantidad relativa del componente hidrófobo y k representa la cantidad relativa del componente hidrófilo que comprende el copolímero. Los índices $j' + j'' = j$. Los índices j y k se pueden presentar como relaciones o porcentajes, por ejemplo, 60%:40% o como una relación numérica, por ejemplo, 85:15, lo que sea cómodo para el formulador.

Copolímeros de láctido/glicólido/hidroxiácido/polialquilenoxi (para referencia)

La presente divulgación se refiere a copolímeros en los que el componente hidrófobo comprende láctido, glicólido y un hidroxiácido distinto de láctido o glicólido. Un aspecto de estos copolímeros hidrófobos incluye copolímeros que comprenden ω -hidroxiácidos, por ejemplo, ácido 5-hidroxi-pentanoico. Los hidroxiácidos de este tipo se incorporan convenientemente en el esqueleto de copolímero mediante la reacción de la lactona correspondiente, por ejemplo, caprolactona o valerolactona. Los copolímeros de este tipo se conocen como poli(láctido-co-glicólido-co-caprolactona), poli(láctido-co-glicólido-co-valerolactona), poli(láctido-co-caprolactona) y poli(láctido-co-valerolactona).

Cualquier hidroxiácido adecuado, por ejemplo, ácido α -hidroxibutírico, ácido α -hidroxivalérico, ácido α -hidroxiacético, ácido α -hidroxicaproico, ácido α -hidroxihexanoico, ácido α -hidroxidecanoico, ácido α -hidroximiriístico, ácido α -hidroxioctanoico y ácido α -hidroxisteárico, se puede usar para formar estos copolímeros.

La presente divulgación también se refiere a copolímeros de poli(láctido-co-glicólido-co-caprolactona). Cualquier componente individual del copolímero puede variar de aproximadamente 0% a 99%. En un aspecto, la relación de caprolactona a láctido-co-glicólido es de 50:50 a 10:90 mientras que la relación de láctido a glicólido es de 50:50 a 100:0. En un ejemplo, un copolímero hidrófobo comprende una relación 50:50 de caprolactona a láctido-co-glicólido en donde la relación de la porción de láctido-co-glicólido tiene una relación de láctido a glicólido de 85:15. En otro ejemplo, el copolímero hidrófobo comprende una relación de caprolactona a láctido-co-glicólido de 1:5 en donde la porción de láctido-co-glicólido tiene una relación de láctido a glicólido de 3:1. En un ejemplo adicional, el copolímero hidrófobo comprende una relación de caprolactona a láctido-co-glicólido de 1:1 y la porción de láctido-co-glicólido tiene una relación de láctido a glicólido de 85:15.

Los copolímeros hidrófobos anteriores se pueden combinar a continuación con una porción hidrófila, por ejemplo, un polialquilenglicol o una polivinilpirrolidona según se describen en la presente. La relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila puede ser de 1:99 a 99:1. En un aspecto, la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 90:10 a 50:50. En otro aspecto, la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 80:20 a 50:50. En un aspecto adicional, la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 70:30 a 50:50. En un aspecto adicional más, la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 70:30 a 60:40. Ejemplos específicos incluyen copolímeros en los que la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 80:20 a 50:50 y los copolímeros tienen un peso molecular medio de 1000 a 2000 daltons.

Otro aspecto se refiere a copolímeros en los que la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 99:1 a 90:10. Como tal, la porción hidrófoba puede comprender de láctido a glicólido 50:50 hasta láctido a glicólido 100:0 (es decir, un polímero de láctido). En un aspecto, la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 97:3, en donde la porción hidrófoba puede comprender un láctido-co-glicólido de 75:25 a 55:45, y en donde la porción hidrófila puede ser un polialquilenglicol o una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio de 1000 a 10.000 daltons. En un ejemplo, la porción hidrófila es un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1500 daltons. En otro ejemplo, la porción hidrófila es una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 2500 a 5000 daltons, mientras que en un ejemplo adicional la porción hidrófila es una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 800 a 12.000 daltons.

En otro aspecto, la relación de la porción hidrófoba a la porción hidrófila es de 94:6, en donde la porción hidrófoba puede comprender un láctido-co-glicólido de 75:25 a 55:45, y en donde la porción hidrófila puede ser un polialquilenglicol o una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio de 1000 a 10.000 daltons. En un

ejemplo, la porción hidrófila es un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1500 daltons. En un ejemplo, la porción hidrófila es un polialquilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 1500 daltons. En otro ejemplo, la porción hidrófila es una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 2500 a 5000 daltons, mientras que en un ejemplo adicional la porción hidrófila es una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 800 a 12.000 daltons.

5

Además, las micropartículas formadas mediante los procedimientos divulgados pueden comprender copolímeros de ABA de láctido, glicólido y ω -hidroxiácidos.

Además de los copolímeros insolubles en agua de AB y ABA divulgados anteriormente, las micropartículas puede ser copolímeros aleatorios, por ejemplo, copolímeros que tienen la fórmula ABBAABBA y similares. Además, un tercer componente C, que puede ser variaciones de homopolímeros o copolímeros de bloques de las unidades A, se puede copolimerizar para formar, por ejemplo, ABC, ABBC, ABACAB y copolímeros similares.

Excipiente polimérico

Otro aspecto de los procedimientos divulgados en la presente se refiere a micropartículas que comprenden excipiente polimérico en las que el excipiente polimérico puede comprender cualquiera de los siguientes.

Polímeros biocompatibles y/o biodegradables que se pueden añadir a la mezcla de polímeros de la etapa (a) incluyen, pero no se limitan a, un poli(láctido); un poli(glicólido); un poli(láctido-co-glicólido); un poli(ácido láctico); un poli(ácido glicólico); un poli(ácido láctico-co-ácido glicólico); una poli(caprolactona); una poli(láctido-co-caprolactona) o un polialquilenglicol según se describen anteriormente en la presente. Además, un poli(ortoéster); un polianhídrido; un poli(fosfaceno); un polihidroxialcanoato; un poli(hidroxitbutirato); un poli(hidroxitbutirato) derivado sintéticamente; un poli(hidroxitbutirato) derivado biológicamente; un poliéster derivado sintéticamente; un poliéster derivado biológicamente; un policarbonato; un policarbonato de tirosina; una poliamida (incluyendo poliamidas, polipéptidos, poli(aminoácidos) y similares sintéticos y naturales); una poliesteramida; un poliéster; una poli(dioxanona); un poli(alquilato de alquileo); polivinilpirrolidona (PVP); un poliuretano; un polieteréster; un poliactal; un policianoacrilato; un poliactal, un policetal; un polifosfato; un polímero (que contiene fósforo); un polifosfoéster; un polihidroxivalerato; un poli(oxalato de alquileo); un poli(succinato de alquileo); un poli(ácido maleico); biopolímeros o biopolímeros modificados incluyendo quitina, quitosano, quitosano modificado, entre otros polisacáridos biocompatibles; o copolímeros biocompatibles (incluyendo copolímeros de bloques o copolímeros aleatorios) de la presente; o combinaciones o mezclas de cualesquiera polímeros de la presente.

30

Otro aspecto del excipiente polimérico de la etapa (a) de los procedimientos divulgados puede incluir un polímero biocompatible no biodegradable tal como se describe adicionalmente en la presente, por ejemplo, un poliacrilato; un polímero de acetato de etilenvinilo; un acetato de celulosa sustituido con acilo; un poliuretano no degradable; un poliestireno; un poli(cloruro de vinilo); un poli(fluoruro de vinilo); un poli(vinilimidazol); una poliolefina de clorosulfonato; un poli(óxido de etileno); o una combinación o copolímero de los mismos.

35

En un aspecto de los procedimientos divulgados, los polímeros, homopolímeros, copolímeros y combinaciones de los mismos se pueden mezclar (o combinar) con una variedad de otros polímeros médicamente y farmacéuticamente pertinentes a fin de preparar una variedad aún mayor de micropartículas de bajo nivel de disolvente residual usando los bajos volúmenes de agua y en donde las micropartículas exhiben propiedades de inyectabilidad mejoradas. Estos otros polímeros médicamente y farmacéuticamente pertinentes obviamente son útiles para la preparación de composiciones en micropartículas que tienen un amplio intervalo de atributos físicos y químicos.

45

Esta realización de la presente divulgación abarca mezclas de uno o más componentes hidrófilos, por ejemplo, un componente elegido de:

i) polialquilenglicol;

ii) polivinilpirrolidona;

50 iii) poli(láctido)-co-(poli(óxido de alquileo));

iv) poli(láctido-co-glicólido)-co-(poli(óxido de alquileo));

v) poli(láctido-co-caprolactona)-b-(poli(óxido de alquileo));

vi) poli(láctido-co-glicólido-co-caprolactona)-b-(poli(óxido de alquileo));

vii) poli(láctido)-co-(polivinilpirrolidona);

viii) poli(láctido-co-glicólido)-co-(polivinilpirrolidona);

ix) poli(láctido-co-caprolactona)-b-(polivinilpirrolidona); o

x) poli(láctido-co-glicólido-co-caprolactona)-b-(polivinilpirrolidona) y uno o más componentes hidrófobos, por ejemplo, un componente elegido de:

- 5
- i) poli(láctido);
 - ii) poli(láctido-co-glicólido);
 - iii) poli(láctido-co-caprolactona);
 - iv) poli(láctido-co-glicólido-co-caprolactona);
 - v) poli(glicólido-co-caprolactona); y
- 10
- vi) poli(caprolactona).

Este excipiente polimérico comprende de 99% en peso de uno o más polímeros hidrófobos y 1% en peso de uno o más polímeros hidrófilos a 10% en peso de uno o más polímeros hidrófobos y 90% en peso de uno o más polímeros hidrófilos. Preferiblemente, este excipiente polimérico comprende de 99% en peso de uno o más polímeros hidrófobos y 1% en peso de uno o más polímeros hidrófilos a 25% en peso de uno o más polímeros hidrófobos y 75% en peso de uno o más polímeros hidrófilos.

15

Por lo tanto, las micropartículas de los procedimientos divulgados se forman mediante una etapa (a) que comprende:

a) proporcionar un excipiente polimérico de:

i) de 10% a 99% en peso de uno o más polímeros hidrófobos; y

ii) de 1% a 90% en peso de uno o más polímeros hidrófilos; en uno o más disolventes orgánicos para formar una fase orgánica.

20

Por lo tanto, las micropartículas de los procedimientos divulgados se forman mediante una etapa (a) que comprende:

a) proporcionar un excipiente polimérico de:

i) de 25% a 99% en peso de uno o más polímeros hidrófobos; y

ii) de 1% a 75% en peso de uno o más polímeros hidrófilos;

25

en uno o más disolventes orgánicos para formar una fase orgánica.

Procedimientos

Los procedimientos de la presente invención se definen en las reivindicaciones. Los procedimientos de la presente divulgación comprenden las siguientes etapas no limitativas y aspectos de las mismas.

30 Etapa (a)

La Etapa (a) de los procedimientos divulgados en la presente comprende:

(a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico en una cantidad en peso de un disolvente orgánico, $W_{\text{disolvente DP}}$, para formar la fase dispersada.

35 Según se describe en la presente, los excipientes poliméricos que comprenden la composición de la Etapa (a) del procedimiento divulgado pueden ser un copolímero de bloques AB, un copolímero de bloques ABA, un copolímero

de bloques BAB donde el bloque A representa el componente (bloque) hidrófilo y el bloque B representa el componente (bloque) hidrófobo de la composición.

5 Además, el excipiente de copolímeros de bloques no hidrosoluble que comprende la composición de la Etapa (a) del procedimiento divulgado puede ser una configuración regular o aleatoria de dos o más bloques A y dos o más bloques B, donde el bloque A representa el componente (bloque) hidrófilo y el bloque B representa el componente (bloque) hidrófobo de la composición.

10 Cualquiera de los excipientes poliméricos de la presente anteriores se puede usar en los procedimientos de la presente divulgación para formar las micropartículas de bajo nivel de disolvente residual. Las siguientes realizaciones son ilustrativas de los copolímeros adecuados para el uso en los presentes procedimientos y no están destinadas a ser limitativas en el alcance.

15 El polímero formador de matriz no hidrosoluble usado para preparar la formulación en micropartículas puede ser un copolímero de bloques AB que comprende un bloque hidrófobo de poli(láctido-co-glicólido) (PLG) y un bloque hidrófilo de polialquilenglicol tal como polietilenglicol (PEG) según se describe en la presente. En otro ejemplo, el copolímero no hidrosoluble comprende un bloque hidrófobo de poli(láctido) (PL) y un bloque hidrófilo de PEG. En otro ejemplo, el copolímero contiene un bloque hidrófobo de poli(láctido-co-glicólido) y un bloque hidrófilo de polivinilpirrolidona (PVP). En otro ejemplo, el copolímero contiene un bloque hidrófobo de poli(láctido) y un bloque hidrófilo de polivinilpirrolidona (PVP). Un ejemplo no limitativo de polímeros de este aspecto incluyen bloques hidrófilos de polietilenglicol o polivinilpirrolidona que tienen pesos moleculares de 100 daltons a 1.000 daltons, o de 1.000 daltons a 8.000 daltons, o de 5.000 daltons a 100.000 daltons; además, los copolímeros pueden tener pesos moleculares finales globales de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons o, alternativamente, los copolímeros pueden tener viscosidades inherentes globales de 0,05 a 2,0 dl/g.

25 En un ejemplo, el copolímero comprende un bloque hidrófobo de poli(láctido-co-glicólido) o un poli(láctido) y un bloque hidrófilo un poli(óxido de alquileo) tal como polietilenglicol (PEG). Un ejemplo no limitativo de los copolímeros de este aspecto incluye un poli(láctido-co-glicólido)-co-etilenoxi no hidrosoluble que tiene un peso molecular final de 2.000 daltons a 200.000 daltons, o de 4.000 daltons a 150.000 daltons, o de 4.000 daltons a 100.000 daltons, o adicionalmente de 10.000 daltons a 200.000 daltons. Otro ejemplo es poli(láctido)-co-poli(óxido de etileno).

35 El material formador de micropartículas puede ser un copolímero de ABA que comprende poli(láctido-co-glicólido)-co-poli(óxido de alquileo)-co-poli(láctido-co-glicólido) o un componente hidrófobo de poli(láctido)-co-poli(óxido de alquileo)-co-poli(láctido) y un componente hidrófilo de poli(óxido de alquileo) según se describen en la presente. En un ejemplo, el copolímero comprende un poli(láctido-co-glicólido)-co-alquilenoxi-co-poli(láctido-co-glicólido) o un poli(láctido)-co-alquilenoxi-co-poli(láctido). Un ejemplo no limitativo de un copolímero según este aspecto es poli(láctido-co-glicólido)-co-etilenoxi-co-poli(láctido-co-glicólido). El intervalo de peso molecular de estos copolímeros no hidrosolubles es el mismo que se describe en la presente.

40 Los materiales formadores de micropartículas pueden ser un copolímero aleatorio que comprende poli(láctido-co-glicólido) o un componente hidrófobo de poli(ácido láctico) copolimerizado aleatoriamente con un componente hidrófilo de polialquilenoxi según se describe en la presente.

45 El material formador de micropartículas puede ser un copolímero de AB que comprende un componente hidrófobo que es el producto de reacción de láctido, glicólido y una lactona o hidroxácido que forma un copolímero que comprende poli(láctido-co-glicólido-co- ω)-hidroxicarboxilato). Este copolímero se hace reaccionar adicionalmente con un polialquilenglicol para formar poli(láctido-co-glicólido-co- ω -hidroxicarboxilato)-co-polialquilenoxi. Un ejemplo no limitativo de este copolímero es el copolímero de AB en el que el componente hidrófobo se forma mediante la reacción de (D,L)-3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diona, 1,4-dioxano-2,5-diona y caprolactona, formando de ese modo poli(D,L-láctido-co-glicólido-co- ω -hexanoato). Otro ejemplo incluye componentes hidrófobos formados a partir de una fuente de láctido y un ácido ω -hidroxicarboxílico. El componente de copolímero hidrófobo se puede hacer reaccionar con uno o más polialquilenglicoles para formar el copolímero no hidrosoluble final.

55 Los disolventes útiles en los procedimientos divulgados incluyen "disolventes halogenados" y "disolventes no halogenados". Ejemplos no limitativos de disolventes no halogenados incluyen: dimetilsulfóxido (DMSO), triacetina, N-metilpirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, dimetilformamida (DMF), migliol, miristato de isopropilo, citrato de trietilo, propilenglicol, carbonato de etilo, acetato de etilo, formiato de etilo, acetato de metilo, ácido acético glacial, polietilenglicol (200), polietilenglicol (400), acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, alcohol bencílico, glicerol, éter dietílico, tetrahidrofurano, glime, diglime, n-pentano, iso-pentano, hexano, heptano, isooctano, benceno, tolueno, xileno (todos los isómeros) y similares. Ejemplos no limitativos de disolventes halogenados incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, cloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano y 1,2-dicloroetano.

65 Según se detalla posteriormente en la presente, tanto el cloruro de metileno como el acetato de etilo son disolventes convenientes para el uso en los procedimientos divulgados.

5 En algunos ejemplos, las sales de una o más sales iónicas, sales de haluro metálico (haluros metálicos), sales de metales alcalinos y halógenos o sales de metales alcalinotérreos y halógenos se pueden añadir al disolvente. Los halógenos pueden ser F, Cl, Br o I. En un ejemplo específico, la sal es cloruro sódico o cloruro potásico. La sal puede estar presente en de 0,1 a 20% en peso, 2-20% en peso o 2-15% en peso, en el medio de procesamiento continuo. En otro aspecto, la sal es cloruro sódico, y está en una cantidad de 0,6 a 20% en peso o de 0,1 molar (M) a 3,4 M. Esto puede ayudar a reducir la cantidad de disolvente orgánico necesaria y mejorar las propiedades del producto final. Como tales, los procedimientos pueden, en ciertos ejemplos, implicar formar una emulsión o doble emulsión que comprende una fase dispersada que comprende un agente, un polímero y un primer disolvente para el polímero, en un medio de procesamiento continuo, en donde el medio de procesamiento continuo comprende al menos una sal y al menos un segundo disolvente, en donde el segundo disolvente reduce la solubilidad del primer disolvente en el medio de procesamiento continuo; y extraer el primer disolvente de la fase dispersada para formar las micropartículas.

15 El disolvente o los disolventes usados para los presentes procedimientos pueden estar presentes bien como un disolvente primario, bien como un codisolvente o bien como un adyuvante de procesamiento. Disolventes tales como diclorometano y acetato de etilo tienen amplia utilidad como disolventes primarios ya que los copolímeros, así como los agentes, se pueden bien solubilizar o bien dispersar en los mismos. Sin embargo, en una realización de los presentes procedimientos, puede ser necesaria agua para disolver uno o más agentes activos.

20 La cantidad de disolvente usada en los procedimientos divulgados con los propósitos de calcular la cantidad de agua necesaria es el peso de disolvente usado, típicamente en gramos. La masa de disolvente usada en la etapa (a) de los procedimientos divulgados es $W_{\text{disolvente DP}}$; sin embargo, si ninguna otra etapa del procedimiento comprende un disolvente orgánico, entonces $W_{\text{disolvente DP}}$ será igual que la masa total de disolvente orgánico, $W_{\text{disolvente orgánico, total}}$.

25 La descripción también se refiere a procedimientos para preparar micropartículas que comprenden uno o más agentes activos. En este procedimiento, la etapa (a) comprende:

a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico y uno o más agentes bioactivos en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una fase dispersada;

30 En ciertos aspectos de los procedimientos divulgados para preparar micropartículas tales como técnicas basadas en emulsión o técnicas basadas en pulverización, la solución de polímero se puede dispersar como gotículas (típicamente una fase acuosa dispersada) en una segunda fase líquida (la fase continua). En estos casos, cuando se forma una dispersión o emulsión líquido-líquido, la fase continua puede estar comprendida por un solo disolvente o por una mezcla de dos o más disolventes (un sistema disolvente). Alternativamente, la composición del sistema disolvente de fase continua se puede cambiar a lo largo del tiempo mediante la adición de uno o más disolventes mediante la adición bien en una sola operación o bien en múltiples operaciones de adición sucesivas a lo largo del tiempo después de la formación de la dispersión y emulsión inicial y después de la formación de las propias micropartículas.

40 La descripción también se refiere a procedimientos para preparar micropartículas en los que el agente activo y el excipiente polimérico se disuelven o dispersan separadamente.

El agente activo se puede disolver o solubilizar de otro modo en agua antes de la combinación con el polímero, por ejemplo, el procedimiento que comprende:

45 (a)(i) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una solución de polímero en fase orgánica;

(a)(ii) proporcionar uno o más principios activos disueltos o dispersados en una cantidad en peso de agua, $W_{w(DP)}$, para formar una fase acuosa;

50 (a)(iii) combinar la fase orgánica formada en (a)(i) y la fase acuosa formada en (a)(ii) para formar una emulsión de agua en aceite en la que la fase discontinua es la fase acuosa y la fase continua es la fase orgánica, en donde la emulsión de agua en aceite resultante es la fase dispersada.

Los procedimientos de este tipo, generalmente conocidos como procedimientos en agua/aceite/agua o como procedimientos de doble emulsión para formar micropartículas, incluirán que el peso de agua es $W_{w(DP)}$ a partir de la etapa (a)(ii) para calcular el peso total de agua necesario para el procedimiento.

55 Los procedimientos divulgados pueden incluir una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un polímero biocompatible hidrosoluble hidrófilo que comprende polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons; y

5 ii) un polímero biocompatible y/o biodegradable no hidrosoluble que comprende lactido, glicólido, caprolactona, hidroxibutirato o hidroxivaleratos (o combinaciones de los mismos), teniendo el polímero biocompatible un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons;

en donde el excipiente polimérico contiene de 1% en peso hasta menos de 20% en peso del polímero biocompatible hidrosoluble.

10 Los procedimientos divulgados pueden comprender una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) uno o más componentes o bloques hidrófobos de un polímero biocompatible; y

ii) uno o más componentes o bloques hidrófilos de un polímero biocompatible hidrófilo (hidrosoluble);

en donde el copolímero de bloques no hidrosoluble tiene un peso molecular de 1.000 a 2.000.000 daltons.

15 Los procedimientos divulgados pueden comprender además una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

20 i) uno o más componentes (bloques) hidrófobos que comprenden químicas de polímeros biocompatibles y biodegradables incluyendo poliésteres, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfacenos, polifosfatos, polifosfoésteres, polifosfonatos, polidioxanonas, polihidroxialcanoatos, policarbonatos, polialquilcarbonatos, poliotocarbonatos, poliesteramidas, poliamidas, poliaminas, polipéptidos, poliuretanos, polieterésteres o combinaciones de los mismos; teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

25 ii) uno o más componentes (bloques) hidrófilos que comprenden materiales hidrófilos (hidrosolubles) incluyendo polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileo), polipéptidos, polisacáridos, polivinilpirrolidonas, proteínas o polisacáridos modificados o combinaciones de los mismos; teniendo el componente hidrófilo un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons;

en donde el copolímero no es hidrosoluble y tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

30 Los procedimientos divulgados pueden comprender más aún una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un componente (bloque) hidrófobo que comprende lactido, glicólido, caprolactona, hidroxibutirato o hidroxivaleratos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

35 ii) un componente (bloque) hidrófilo que comprende un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons;

en donde el copolímero no es hidrosoluble y tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

Los procedimientos divulgados pueden comprender más aún una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

40 i) un componente (bloque) hidrófobo que comprende lactido, glicólido, caprolactona, hidroxibutirato o hidroxivaleratos (o combinaciones de los mismos), teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

ii) un componente (bloque) hidrófilo que comprende una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons;

45 en donde el copolímero no es hidrosoluble y tiene un peso molecular de 1.000 daltons a 2.000.000 daltons.

Los procedimientos divulgados pueden comprender más aún una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un copolímero de bloques no hidrosoluble según la reivindicación 12 que tiene un peso molecular de 500 a 2.000.000 daltons; y

5 ii) un polímero biocompatible y/o biodegradable que tiene un peso molecular de 500 a 2.000.000 daltons;

en donde el excipiente polimérico contiene de 10% en peso hasta menos de 100% en peso del copolímero de bloques no hidrosoluble.

10 Los procedimientos divulgados pueden comprender incluso más adicionalmente una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un copolímero de bloques no hidrosoluble según la reivindicación 13 que tiene un peso molecular de 500 daltons a aproximadamente 2.000.000 daltons; y

15 ii) un polímero biocompatible o biodegradable que comprende poliésteres, polianhídridos, polioctoésteres, polifosfacenos, polifosfatos, polifosfoésteres, polifosfonatos, polidioxanonas, polihidroxialcanoatos, policarbonatos, polialquilcarbonatos, poliortocarbonatos, poliesteramidas, poliamidas, poliaminas, polipéptidos, poliuretanos, polieterésteres o combinaciones de los mismos; teniendo el componente hidrófobo un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

en donde el excipiente polimérico contiene de 10% en peso hasta menos de 100% en peso del copolímero de bloques no hidrosoluble.

20 Los procedimientos divulgados pueden comprender una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un copolímero de bloques no hidrosoluble que tiene un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons; y

25 ii) un polímero biocompatible o biodegradable que comprende láctido, glicólido, caprolactona, hidroxibutirato o hidroxivaleratos (o combinaciones de los mismos); que tiene un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons;

en donde el excipiente polimérico contiene de 10% en peso hasta menos de 100% en peso del copolímero de bloques no hidrosoluble.

30 Los procedimientos divulgados pueden comprender una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un polímero biocompatible hidrosoluble hidrófilo que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons; y

35 ii) polímeros biocompatibles y/o biodegradables no hidrosolubles que tienen un peso molecular de 500 a 2.000.000 daltons;

en donde el excipiente polimérico contiene de 1% en peso hasta menos de 20% en peso del polímero biocompatible hidrosoluble.

40 Los procedimientos divulgados pueden comprender una Etapa (a) que comprende excipientes poliméricos que comprenden:

i) un polímero biocompatible hidrosoluble hidrófilo que comprende polialquilenglicol, poli(óxido de alquileo), polipirrolidona, péptidos hidrosolubles, polipéptidos hidrosolubles, polisacáridos hidrosolubles, polisacáridos modificados hidrosolubles, carbohidratos hidrosolubles, polisacáridos hidrosolubles, proteínas hidrosolubles o combinaciones de los mismos, que tiene un peso molecular de 100 daltons a 100.000 daltons; y

45 ii) un polímero biocompatible y/o biodegradable no hidrosoluble que comprende un poliéster, polianhídrido, polioctoéster, polifosfaceno, polifosfato, polifosfoéster, polifosfonato, polidioxanona, polihidroxialcanoato, policarbonato, polialquilcarbonato, poliortocarbonato, poliesteramida, poliamida, poliamina, polipéptido,

poliuretano, poliéster o combinaciones de los mismos; teniendo el polímero biocompatible un peso molecular de 500 daltons a 2.000.000 daltons;

en donde el excipiente polimérico de 1% en peso hasta menos de 20% en peso del polímero biocompatible hidrosoluble.

5 Las micropartículas formadas mediante los procedimientos divulgados pueden comprender además un excipiente que comprende al menos un miembro de un adhesivo, un plaguicida, una fragancia, un antiincrustante, un colorante, una sal, un aceite, una tinta, un cosmético, un catalizador, un detergente, un agente de curado, un aroma, un combustible, un herbicida, un metal, una pintura, un agente fotográfico, un biocida, un pigmento, un plastificante, un propelente, un estabilizante o un aditivo de polímeros.

15 Los siguientes son ejemplos no limitativos de agentes bioactivos que se pueden incorporar en sistemas en micropartículas de la presente incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos monoclonales y similares, ácidos nucleicos tales como aptámeros, ARNsi, ADN, ARN, ácidos nucleicos antisentido o similares, análogos de ácidos nucleicos antisentido o similares, compuestos de bajo peso molecular o compuestos de alto peso molecular. Agentes bioactivos contemplados para el uso en las composiciones en micropartículas incluyen agentes anabolizantes, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes analépticos, agentes anticolesterolémicos y antilipídicos y antihiperlipidémicos, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos; antidiarreicos, agentes antiedematosos; antieméticos, agentes antihelmínticos; agentes antiinfecciosos incluyendo agentes antibacterianos y antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimaníacos, agentes antimetabólicos, agentes antimigrañosos; antieméticos, agentes antineoplásicos, agentes contra la obesidad y agentes anoréxicos; agentes antiprurícticos; agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antitabáquicos (para dejar de fumar) y agentes antialcohólicos; agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, 25 agentes antituberculosos; agentes antitusivos, agentes antiuricémicos, agentes antianginales, antihistamínicos, agentes ansiolíticos; supresores del apetito y agentes anoréxicos; fármacos para trastornos de déficit de atención y trastornos de hiperactividad con déficit de atención; agentes biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestivos, diuréticos, agentes diagnósticos, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes para el sistema nervioso central ("SNC"), 30 estimulantes del SNC, antipsicóticos, antipsicóticos atípicos, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, agentes inmunomoduladores, agonistas de dopamina, quelantes de hierro, agentes inmunosupresores, relajantes musculares, nicotina, parasimpaticolíticos; sialagogos, resinas de intercambio iónico, laxantes, complementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores, vasodilatadores periféricos, beta-agonistas; agentes tocolíticos; psicotrópicos, psicoestimulantes, sedantes, 35 estimulantes, agentes tiroideos y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas o materiales antigénicos.

Otros agentes bioactivos incluyen inhibidores de anhidrasa carbónica, agonistas de receptores adrenérgicos, antagonistas de receptores adrenérgicos, inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, VEGF, 40 anti-VEGF, proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), hormonas, hormonolíticos, factores antiangiogénicos, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, nospapina, citrato de carbetapentano, hidrocloreuro de clofedianol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de fenoltoloxamina, hidrocloreuro de fenilefrina, hidrocloreuro de fenilpropanolamina, hidrocloreuro de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína morfina, complementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, hidrocloreuro de fenilpropanolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas, inhibidores de proteína cinasa y vacunas.

Otras clases de agentes bioactivos incluyen los citados en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (McGraw Hill) así como agentes bioactivos incluidos en el Merck Index y The Physicians Desk Reference (Thompson Healthcare).

Fármacos o agentes bioactivos representativos que se pueden usar en la composición en micropartículas de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteínicos, materiales 55 desensibilizadores, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, sustancias antivirales, antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas y una combinación de las mismas, antialérgicos, esteroides, esteroides androgénicos, descongestivos, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, gestágenos, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antimaláricos, antihistamínicos, agentes 60 cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes contra la enfermedad de Alzheimer, agentes antihipertensivos, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, agentes nutricionales y los alcaloides de benzofenantridina. El agente bioactivo puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, un sedante, un hipnótico, un analgésico, un anticonvulsivo y similares.

5 La composición en micropartículas puede contener un agente bioactivo o puede contener combinaciones de dos o más agentes bioactivos incluyendo un gran número de agentes bioactivos. El agente bioactivo puede estar presente en la naturaleza, se puede producir a partir de fermentación o fuentes bacterianas o puede ser de origen sintético o se puede preparar a partir de una combinación de los mismos. El agente bioactivo puede ser un compuesto que se haya modificado covalentemente o no covalentemente usando otros materiales. Ejemplos incluyen iones conjugados salinos, agentes de orientación, modificadores de la solubilidad, modificadores de la permeabilidad, agentes hidrófobos, agentes hidrófilos polímeros hidrófobos, polímeros hidrófilos, copolímeros de bloques y similares.

10 Otros agentes bioactivos incluyen pero no se limitan a analgésicos tales como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico y similares; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína y similares; anoréxicos tales como dexedrina, tartrato de fendimetracina y similares; antiarrítmicos tales como metilprednisolona, ibuprofeno y similares; antiasmáticos tales como sulfato de terbutalina, teofilina, efedrina y similares; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, amicacina, gentamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniazida, rifampina y similares; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, quetoconazol y similares; antivirales tales como aciclovir, amantadina y similares; agentes anticancerosos tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato y similares; anticoagulantes tales como heparina, warfarina y similares; anticonvulsivos tales como fentoína sódica, diazepam y similares; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina y similares; antihistamínicos tales como HCl de difenhidramina, maleato de clorfeniramina y similares; hormonas tales como insulina, progestinas, esteroides, corticosteroides, prostaglandinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos y similares; péptidos glucagonoides incluyendo glucagón, GLP-1, GLP-2, IP-1, IP-2 y similares; tranquilizantes tales como toracina, diazepam, HCl de clorpromacina, reserpina, HCl de clordiacepóxido y similares; toxinas tales como toxina botulínica y similares; antiespasmódicos tales como alcaloides de la belladona, hidrocloreuro de dicitolmina y similares; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B₁₂ y similares; agentes cardiovasculares tales como HCl de prazosina, nitroglicerina, HCl de propranolol, HCl de hidralacina, pancrelipasa, ácido succínico deshidrogenasa y similares así como bloqueadores de canales del calcio; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, factor liberador de hormona del crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, vasopresina, ACTH, albúmina sérica humana, gammaglobulina y similares; prostaglandinas; ácidos nucleicos; carbohidratos; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína y similares; antagonistas de narcóticos; agonistas parciales de narcóticos; psicoterapéuticos; antimaláricos" L-dopa, diuréticos tales como furosemida, espironolactona y similares; fármacos antiulcerosos tales como HCl de rantidina, HCl de cimetidina y similares.

35 Agentes inmunológicos que se pueden usar en la presente incluyen citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factores estimulantes de colonias de granulocitos, factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos, factor de necrosis tumoral y similares; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaros del polvo domésticos, polen de gramíneas y similares; antígenos de organismos bacterianos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyrogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni* y similares; antígenos de virus tales como viruela, gripe A y B, sincitial respiratorio, paragripal, sarampión, VIH, SARS, varicela zóster, herpes simple 1 y 45 2, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, papilomavirus, poliovirus, paperas, rabia, rubeola, virus de Coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del valle del Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B y similares; antígenos de organismos fúngicos, protozoarios y parasitarios tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni* y similares. Estos antígenos pueden estar en la forma de organismos muertos enteros, péptidos, proteínas, glicoproteínas, carbohidratos o combinaciones de los mismos.

Etapa (b)

55 En la etapa (b), la fase dispersada que comprende excipiente polimérico que se combina con un medio de procesamiento continuo en fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, W_{w-1}, y a continuación se puede formar una emulsión en donde la emulsión comprende la fase dispersada que es discontinua en la solución de la fase continua. Por ejemplo, la etapa (b) puede comprender:

(a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico de la presente invención en una cantidad en peso de un disolvente orgánico, W_{disolvente DP} para formar la fase dispersada;

(b) combinar la fase dispersada formada en las etapas (a) o (a)(iii) con un medio acuoso de procesamiento de fase continua que comprende un peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua.

5 En la etapa (b), la fase orgánica procedente de la etapa (a) puede comprender uno o más agentes activos. La etapa (b) de los presentes procedimientos implica formar una emulsión, en donde la fase discontinua es la fase orgánica y la fase continua es la fase acuosa.

10 La fase acuosa de la etapa (b) puede estar saturada con el uno o más disolventes que se usan en la etapa (a) para disolver o dispersar los polímeros, copolímeros, agentes activos y agentes; y/o la fase acuosa de la etapa (b) contiene uno o más adyuvantes de procesamiento o aditivos o agentes (tales como emulsionantes o agentes de emulsiónamiento). Este procedimiento comprende:

(a) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico y uno o más agentes bioactivos o aditivos o agentes en una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una fase dispersada;

15 (b) combinar la fase dispersada formada en (a) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, $W_{\text{disolvente CP}}$, en donde el agua está saturada con una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente orgánico CP}}$, del disolvente orgánico usado para preparar la fase dispersada en la etapa (a) y/o en donde la fase continua comprende además uno o más adyuvantes de procesamiento o aditivos o agentes (tales como emulsionantes o agentes de emulsiónamiento), para formar una emulsión, teniendo la emulsión una fase orgánica discontinua y una fase acuosa continua;

20

25 Sin embargo, la fase dispersada formada en la etapa (a) global también puede ser una emulsión, por ejemplo, una emulsión en la que la fase discontinua es una fase acuosa que tiene una cantidad $W_{\text{DP agua}}$ de agua y la fase continua es una fase orgánica. Esto es típico para proporcionar micropartículas que comprenden agentes activos que son hidrosolubles. Lo siguiente ilustra un aspecto de este procedimiento con agente activo hidrosoluble en el que la fase acuosa de la etapa (b) se satura adicionalmente con el disolvente procedente de la etapa (a)(i) y opcionalmente también puede contener adyuvantes de procesamiento o aditivos o agentes (tales como emulsionantes o agentes de emulsiónamiento):

(a)(i) proporcionar una composición que comprende un excipiente polimérico una cantidad en peso, $W_{\text{disolvente DP}}$, de un disolvente orgánico para formar una solución de polímero en fase orgánica;

30 (a)(ii) proporcionar uno o más principios activos disueltos o dispersados en una cantidad en peso de agua, $W_{\text{DP agua}}$, para formar una fase acuosa;

(a)(iii) combinar la fase orgánica formada en (a)(i) y la fase acuosa formada en (a)(ii) para formar una emulsión de agua en aceite, en donde la fase discontinua es la fase acuosa y la fase continua es la fase orgánica en donde la emulsión de agua en aceite resultante es la fase dispersada;

35 (b) combinar la fase dispersada (emulsión de agua en aceite) formada en (a)(iii) con un medio de procesamiento de fase continua que comprende una cantidad en peso de agua, W_w , en donde el agua está saturada con una cantidad en peso, W_{org} , del disolvente orgánico que comprende solución de polímero en fase orgánica formada en (a)(i), y en donde la fase continua comprende además uno o más adyuvantes de procesamiento o emulsiónamiento, para formar una emulsión, con lo que la fase orgánica dispersada
40 procedente de la etapa (a)(iii) es discontinua en la fase continua saturada con disolvente orgánico;

45 Un ejemplo de los métodos divulgados incluye preparar la emulsión líquido-líquido que comprende la fase dispersada que es discontinua en el medio de procesamiento de fase continua mediante cualquier variedad de métodos apropiados. Un ejemplo incluye el emulsiónamiento por medios estáticos tales como mezcladores estáticos, placas difusoras, cestas con pantallas o membranas o difusores, flujo turbulento; otro ejemplo incluye el emulsiónamiento usando homogeneizadores, mezcladores, batidoras, agitación, ultrasonidos o energía ultrasónica y similares; otro ejemplo incluye el uso de toberas o chorros para crear la emulsión que comprende una fase discontinua dentro del líquido de la fase continua bien solo o bien a través del uso combinado de otras técnicas; ejemplos adicionales pueden incluir procedimientos que emplean una o más de estas etapas o métodos durante la preparación de la emulsión.

50

Etapa (c)

La Etapa (c) de los procedimientos divulgados comprende añadir la emulsión formada en la etapa (b) a una solución de la fase de extracción que sirve para extraer disolvente que comprende la fase discontinua de la emulsión de la

etapa (b). En esta etapa, se forman en primer lugar las micropartículas o las micropartículas que comprenden uno o más agentes activos. El presente procedimiento utiliza bajos volúmenes de agua para alcanzar micropartículas que tienen menos de o igual a 3% en peso de disolvente residual, preferiblemente menos de o igual a 2% en peso de disolvente residual.

5 La Etapa (c) comprende:
 (c) combinar la emulsión formada en la etapa (b) con una cantidad en peso adicional de un disolvente de la fase de extracción, $W_{\text{disolvente EP}}$;

generalmente, y la etapa (c) comprende:

10 (c) combinar la emulsión formada en la etapa (b) con una cantidad en peso adicional de una solución acuosa de la fase de extracción que comprende un peso de agua, $W_{\text{w(EP)}}$;

más específicamente, cuando se prepara una micropartícula usando un procedimiento de emulsión de aceite en agua. Para las diversas realizaciones divulgadas en la presente, los diferentes cálculos de la fase de extracción tendrán en cuenta las cantidades totales de disolvente (tales como el disolvente orgánico) y disolvente de la fase de extracción (tal como agua) usadas en las etapas del procedimiento. Por ejemplo, en la primera realización en las que se forman micropartículas no cargadas (micropartículas que no comprenden agentes activos) usando un procedimiento en emulsión de aceite en agua, se puede usar la siguiente fórmula para calcular la cantidad total de agua de la fase de extracción ($W_{\text{w, total}}$) durante la etapa (b):

$$20 \quad W_{\text{w, total}} \leq 10 \left[\frac{W_{\text{org, total}}}{S} \right]$$

en donde $W_{\text{w, total}}$ es la cantidad total combinada de disolvente de la fase de extracción (agua) presente en el sistema durante la extracción con disolvente; y en donde $W_{\text{org, total}}$ es la cantidad total combinada de un disolvente orgánico particular de la fase dispersada presente durante la extracción con disolvente (por ejemplo, el peso acumulativo de disolvente orgánico presente de todas las etapas de procesamiento precedentes (a), (b) y (c)); y S es la solubilidad de saturación (en g/g) del disolvente orgánico de la fase dispersada en la composición final de la solución basada en agua de la fase de extracción usada durante la extracción con disolvente.

La Etapa (c) también puede abarcar la etapa de extracción con disolvente en la que la extracción del disolvente de la fase dispersada de las gotículas de la fase discontinua en la solución EP añadida durante la etapa (c) da como resultado la precipitación de ese polímero formador de matriz, haciendo que las gotículas discontinuas de la fase dispersada se endurezcan en micropartículas ricas en polímero. Extraer suficiente disolvente de las gotículas de la fase dispersada de modo que las micropartículas de polímero resultantes contengan bajos niveles del disolvente residual a menudo requiere volúmenes en exceso considerables de fase dispersada para crear suficientes condiciones de colector para esta etapa de extracción con disolvente.

Etapa (d)

La Etapa (d) abarca el aislamiento de las micropartículas formadas. Como tal, cualquier procedimiento que pueda elegir el formulador para aislar las micropartículas es abarcado dentro de los procedimientos divulgados. Sin ser limitativos, el formulador puede elegir recoger y aislar las micropartículas al filtrar físicamente las micropartículas o las micropartículas se pueden aislar mediante otros medios adecuados incluyendo, por ejemplo, secado por pulverización, filtración tangencial, centrifugación, evaporación, secado por congelación, liofilización o al usar combinaciones de dos o más métodos adecuados.

Por otra parte, los procedimientos divulgados se pueden adaptar a cualquiera de los procedimientos estándar o habituales conocidos por el técnico. Por lo tanto, como tales, las composiciones en micropartículas se pueden preparar mediante cualquier variedad de modos que se practiquen en la especialidad para preparar micropartículas y partículas, generalmente. Un ejemplo de los métodos divulgados incluye micropartículas preparadas mediante secado por pulverización; otro aspecto incluye micropartículas preparadas mediante técnicas en lecho fluido; otro ejemplo incluye técnicas que utilizan la pulverización de soluciones a través de toberas (o chorros) bien en aire o bien en líquidos para preparar micropartículas. En un aspecto relacionado, también se deben incluir técnicas de pulverización criogénica (Patente de EE. UU. 5.989.463, por ejemplo). En otro aspecto de la divulgación, las composiciones en micropartículas se pueden preparar mediante pulverización ultrasónica a través de toberas (o chorros) sin o con la presencia de un potencial eléctrico aplicado (la llamada pulverización electrostática) según se describe en la Patente de EE. UU. 6.669.961. Otro aspecto de la presente divulgación incluye técnicas con fluidos supercríticos para la preparación de composiciones en micropartículas. Otro aspecto de los métodos divulgados

incluye la preparación de composiciones en micropartículas mediante cualquiera de las técnicas generales que implican precipitación de polímeros o separación de fases o coacervación y cualesquiera combinaciones de las mismas. Aspectos adicionales de la presente divulgación incluyen micropartículas que se preparan mediante combinaciones de técnicas descritas en la presente.

5 Los procedimientos de la presente divulgación no se limitan a las etapas, los aspectos y las realizaciones propuestas en la presente anteriormente. Se incluye cualquiera de las etapas de procesamiento que utilice la relación de extracción, por ejemplo,

$$ER = \frac{W_{w, total}}{W_{org, total} / S}$$

10 en donde $W_{w, total}$, $W_{org, total}$ y S se definen en la presente, para calcular la menor cantidad de agua necesaria para formar micropartículas que tengan un volumen de disolvente residual menor de o igual a 3% en peso que sean compatibles con el uso de la relación de extracción.

15 Un aspecto de la presente divulgación incluye la preparación de la composición en micropartículas mediante cualesquiera técnicas basadas en emulsión practicadas en la especialidad. Ejemplos incluyen métodos de extracción con disolvente en emulsión (por ejemplo, las Patentes de EE. UU. 5.407.609 y 5.650.173 y 6.537.586 y 6.540.393 y 5.654.008), métodos de evaporación de disolvente en emulsión (por ejemplo, Patente de EE. UU. 4.530.840) junto con combinaciones de técnicas de extracción y evaporación (por ejemplo, Patente de EE. UU. 6.440.493). Aspectos adicionales de la presente divulgación incluyen procedimientos de preparación o fabricación que se efectúan bien de un modo discontinuo, bien de un modo continuo o bien en una combinación de los mismos.

20 Otros materiales, excipientes, agentes o ingredientes adjuntos, incluyendo adyuvantes de procesamiento, agentes terapéuticos, bioactivos, diagnósticos y/o profilácticos, células o tejidos enteros, bien se pueden incluir en las micropartículas resultantes o bien se pueden añadir a una o más etapas de los procedimientos divulgados descritos en la presente. Estos materiales, excipientes o ingredientes adjuntos se pueden usar, por ejemplo, para la liberación controlada de un fármaco, para hacer los dispositivos radiopacos, estimular el crecimiento interno de tejidos, promover la regeneración tisular, prevenir una infección o modificar la porosidad del dispositivo.

25 Los agentes bioactivos se pueden complejar o asociar de otro modo con otros excipientes contenidos en la composición en micropartículas que alteren o potencien el efecto biológico, la actividad biológica, la estabilidad o la liberación del agente bioactivo. Un ejemplo incluye una proteína (por ejemplo, hormona del crecimiento humana) que se compleja con un catión (por ejemplo el catión divalente de cinc (Zn^{+2}) para mejorar la estabilidad de la proteína. En otro aspecto de los procedimientos divulgados, estos agentes simplemente se pueden incorporar en la composición en micropartículas junto con el agente bioactivo sin formar de otro modo un complejo o asociación entre el agente bioactivo y el otro agente. Agentes bioactivos en la forma de profármacos (incluyendo profármacos poliméricos) se pueden incorporar en las composiciones en micropartículas de los procedimientos divulgados. Aspectos adicionales de los procedimientos divulgados incluyen la incorporación de agentes bioactivos que de otro modo se han modificado químicamente (por ejemplo, con propósitos de alcanzar orientación biológica o para otros medios para afectar a la farmacocinética o la biodistribución del agente bioactivo natural o cualesquiera combinaciones de los anteriores).

30 Además de agentes bioactivos, las micropartículas pueden comprender otros excipientes tales como un adhesivo, un plaguicida, una fragancia, un antiincrustante, un colorante, una sal, un aceite, una tinta, un cosmético, un catalizador, un detergente, un agente de curado, un aroma, un combustible, un herbicida, un metal, una pintura, un agente fotográfico, un biocida, un pigmento, un plastificante, un propelente, un estabilizante, un aditivo de polímeros o cualquier combinación de los mismos.

35 Aspectos adicionales de los procedimientos divulgados incluyen la incorporación en las micropartículas de otros excipientes que pueden ser beneficiosos con otros propósitos clínicos, diagnósticos, quirúrgicos o médicos. Ejemplos incluyen agentes que proporcionan propiedades adyuvantes, radiopacidad, radionúclidos, agentes de contraste, agentes de obtención de imágenes, agentes magnéticos y similares. Aplicaciones en las que podrían ser útiles estos tipos de dispositivos incluyen cualquier variedad de aplicaciones de obtención de imágenes médicas y diagnósticas incluyendo, por ejemplo, obtención de imágenes basada en MRI tal como partículas de óxido metálico o partículas de óxido de hierro (incluyendo, por ejemplo óxido de hierro superparamagnético o partículas de SPIO) y agentes que contienen gadolinio, entre otros. También se pueden preparar las composiciones en micropartículas de los procedimientos divulgados que contienen cualquiera de una variedad de otros colorantes, agentes de contraste, marcadores fluorescentes, agentes de obtención de imágenes, agentes magnéticos y agentes radiológicos usados en cualquier variedad de tecnologías médicas diagnósticas y de obtención de imágenes.

40 Las micropartículas de la presente divulgación pueden contener otros excipientes o agentes incluyendo cualquier número de otros agentes médicamente o farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, lípidos, ácidos

grasos, ceras, tensioactivos, plastificantes, porosígenos, antioxidantes, agentes de carga, agentes tamponadores, agentes quelantes, codisolventes, agentes hidrosolubles, agentes insolubles, cationes metálicos, aniones, sales, agentes osmóticos, polímeros sintéticos, polímeros biológicos, polímeros hidrófilos, polisacáridos, azúcares, polímeros hidrófobos, copolímeros de bloques hidrófilos, copolímeros de bloques hidrófobos, copolímeros de bloques que contienen bloques hidrófilos e hidrófobos y similares. Estos excipientes se pueden usar individualmente o en combinaciones de dos o más excipientes cuando se preparan composiciones en micropartículas. Estos excipientes pueden ser útiles para alterar o afectar a la liberación de fármaco, la captación de agua, la degradación de polímeros, la estabilidad del agente bioactivo, entre otras razones. En ciertos aspectos de los procedimientos divulgados, estos excipientes se pueden usar durante la preparación de la mezcla de polímeros. En otros aspectos, estos excipientes se pueden añadir separadamente a la propia solución de polímero. En más aspectos adicionales, estos excipientes se pueden incorporar en una primera solución que consiste en el agente bioactivo disuelto o dispersado en un primer disolvente. En más aspectos adicionales, los excipientes se pueden añadir a la solución de polímero antes, durante o después de que el agente bioactivo se añada a la solución de polímero. En un aspecto, estos excipientes se pueden usar en la preparación de composiciones en micropartículas que no contienen agente bioactivo.

En otro aspecto, estos excipientes se pueden añadir directamente a la solución de polímero, alternativamente, los excipientes se pueden disolver o dispersar en primer lugar en un disolvente que a continuación se añade a la solución de polímero. Ejemplos de excipientes hidrosolubles e hidrófilos incluyen poli(vinilpirrolidona) o PVP y copolímeros que contienen uno o más bloques de PVP junto con bloques de otros polímeros biocompatibles (por ejemplo, poli(láctido) o poli(láctido-co-glicólido) o policaprolactona); polietilenglicol) o PEG y copolímeros que contienen bloques de PEG junto con bloques de otros polímeros biocompatibles (por ejemplo, poli(láctido) o poli(láctido-co-glicólido) o policaprolactona); poli(óxido de etileno) o PEO, y copolímeros que contienen uno o más bloques de PEO junto con bloques de otros polímeros biocompatibles (por ejemplo, poli(láctido) o poli(láctido-co-glicólido) o policaprolactona) así como copolímeros de bloques que contienen PEO y poli(óxido de propileno) o PPO tal como los copolímeros de tres bloques de PEO-PPO-PEO (tales como POLOXAMERS™, PLURONICS™); y copolímeros modificados de PPO y PEO que contienen etilendiamina (POLOXAMINES™ y TETRONICS™). En otros aspectos, se pueden preparar composiciones en micropartículas que contienen uno o más agentes bioactivos o uno o más excipientes o combinaciones de los mismos.

Dependiendo de la aplicación para la que el formulador esté preparando micropartículas por medio del procedimiento divulgado, las micropartículas pueden contener agentes bioactivos o excipientes o combinaciones de los mismos en niveles de concentración que tienen un amplio intervalo. De nuevo, dependiendo de la aplicación, las micropartículas pueden contener agentes a niveles de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso (% en peso) de las micropartículas. Por ejemplo, en un aspecto de los procedimientos divulgados, las micropartículas destinadas al aporte de antígenos vacunales generalmente solo se requieren para aportar cantidades muy pequeñas o vestigiales del agente bioactivo (en este caso, el antígeno vacunal). Los niveles de carga del antígeno en estos casos pueden ser bastante menores de 1% en peso en la composición final en algunos casos o, en muchos casos, pueden estar por debajo de 0,1% en peso, y en algunos casos ser menores de 0,01% en peso. En otros aspectos, la carga de los excipientes puede ser mayor. Por ejemplo, un aspecto de los procedimientos divulgados la incorporación de péptidos bioactivos en las micropartículas. En estos casos, el péptido bioactivo puede estar presente en la composición en micropartículas a niveles de aproximadamente 1-10 por ciento en peso. En otros ejemplos, un péptido bioactivo con la totalidad de sus sales solubles asociadas puede estar fácilmente presente en la composición en micropartículas a niveles de carga de 40% en peso o superiores. En más aspectos adicionales de los procedimientos divulgados, un excipiente se puede incorporar en la composición en micropartículas a niveles de carga superiores; por ejemplo, por encima de 50% en peso o 60% en peso. En más aspectos adicionales de los procedimientos divulgados, es posible que se pueda preparar una composición en micropartículas que contenga muy poco polímero. Un ejemplo de esta situación puede incluir una partícula de SPIO que esté revestida o encapsulada con una capa pequeña de una composición de polímero de los procedimientos divulgados usando un procedimiento en emulsión o un procedimiento con toberas de pulverización incluido en la presente. Otro ejemplo incluiría una partícula nuclear que simplemente está revestida con una capa o capas de polímeros incluyendo la composición de polímero de los procedimientos divulgados mediante una técnica de revestimiento apropiada (incluyendo, por ejemplo, un procedimiento en emulsión o revestimiento por pulverización o lecho fluido). En ejemplos tales como estos, la composición en micropartículas puede estar comprendida principalmente bien por las partículas de SPIO o bien la partícula nuclear que se ha encapsulado o revestido solamente con una cantidad muy pequeña de polímero. En estas aplicaciones y aplicaciones relacionadas, por lo tanto, es posible que la composición en micropartículas pueda contener más de aproximadamente 80% o aproximadamente 90% o aproximadamente 99% del excipiente y, de forma correspondiente, contendrá muy poco de la composición polimérica.

En resumen, por lo tanto, estaría claro que diversos aspectos de los procedimientos divulgados incluyen composiciones en micropartículas que pueden estar comprendidas por agentes a niveles de composición que varían de aproximadamente 0 (cero) % en peso (por ejemplo, la primera realización de la etapa (a) en la que solo una mezcla de polímeros o un copolímero se disuelve o dispersa en uno o más disolventes orgánicos) hasta niveles de carga muy bajos (tales como menos de aproximadamente 1% en peso) hasta niveles de carga intermedios (tales como 1-10% en peso y 1-50% en peso) hasta niveles de carga muy altos (tales como mayores de aproximadamente

90% en peso o mayores de aproximadamente 95% o mayores de aproximadamente 99%) dependiendo de muchos factores incluyendo, pero no limitados a, la aplicación particular, la elección y los atributos del propio excipiente, y el tamaño y la estructura de la composición en micropartículas.

5 Los siguientes ejemplos se indican posteriormente para ilustrar las composiciones, los métodos y los resultados según la materia divulgada. Estos ejemplos no pretenden ser inclusivos de todos los aspectos de la materia divulgada en la presente, sino que en cambio ilustran composiciones, métodos y resultados representativos. Estos ejemplos no pretenden excluir equivalentes y variaciones de la presente invención que sean evidentes para un experto en la técnica.

10 Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (p. ej., cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es temperatura ambiente y la presión está en o cerca de la atmosférica. Existen numerosas variaciones y combinaciones de las condiciones de reacción, p. ej., concentraciones de
15 componentes, disolventes deseados, mezclas de disolventes, temperaturas, velocidades de mezclado, presiones y otros intervalos y condiciones de reacción que se pueden usar para optimizar la pureza y el rendimiento del producto obtenidos a partir del procedimiento descrito. Sólo se requerirá una experimentación razonable y habitual para optimizar estas condiciones del procedimiento.

Ejemplos

20 Los Ejemplos relacionados con procedimientos no abarcados por las reivindicaciones son para referencia.

Ejemplo 1

Procedimiento de encapsulación basado en emulsión que usa diferentes disolventes

25 Se prepararon formulaciones en micropartículas usando un procedimiento de extracción con disolvente en emulsión según se describe posteriormente. Se preparó una solución de la fase dispersada al disolver un total de 2 gramos de un polímero biodegradable en 8 gramos de un disolvente orgánico (bien acetato de etilo o bien cloruro de metileno). La solución de polímero resultante contenía 20% en peso de polímero. Separadamente, se preparó una solución de la fase continua al añadir una cantidad de disolvente orgánico (bien 11,5 gramos de acetato de etilo o bien 2,4
30 gramos de cloruro de metileno) a 150 gramos de una solución acuosa que contenía 2% de poli(alcohol vinílico) (PVA) (disponible de Amresco; Solon, OH).

35 La solución de la fase dispersada se emulsionó a continuación en la solución de la fase continua a temperatura ambiente usando un mezclador de sonda SILVERSON™ L4R-TA (tamiz fino) durante 45 segundos. En esta etapa de procesamiento particular, muestras preparadas a partir de soluciones en fase dispersada en acetato de etilo se procesaron usando soluciones en fase continua que contenían acetato de etilo; de forma similar, muestras preparadas a partir de soluciones en fase dispersada de cloruro de metileno se procesaron usando soluciones en fase continua que contenían cloruro de metileno. Después de este tiempo, la emulsión resultante se añadió inmediatamente a continuación a un vaso de precipitados que contenía una cantidad específica de la solución de la fase de extracción (fase de extracción) (agua desionizada) que se estaba agitando con un mezclador de laboratorio
40 elevado a una velocidad de agitación de 600 rpm.

45 Cuando se preparaban muestras usando acetato de etilo a niveles de relaciones de extracción de 3, 8 y 15, la cantidad de solución de la fase de extracción usada en esta etapa era 700, 2000, 3750 gramos, respectivamente. Cuando se preparaban muestras usando cloruro de metileno a niveles de relaciones de extracción de 3, 8 y 15, la cantidad de solución de la fase de extracción usada en esta etapa era 1750, 5000 y 9750 gramos, respectivamente.

50 Después de aproximadamente 90 minutos de tiempo de extracción, la suspensión resultante se hizo pasar a través de dos tamices de prueba de 20 cm (8 pulgadas) de diámetro donde un primer tamiz tenía un tamaño de malla de 125 micras y el segundo tamiz tenía un tamaño de malla de 25 micras (tamices de prueba RETSCH™ o FISHER™). El material del producto en micropartículas que pasaba a través del tamiz de 125 micras pero que se recogía sobre el tamiz de prueba de 25 micras se enjuagó a continuación con 2 l de agua desionizada. Este producto se secó a continuación mediante liofilización al resuspender el producto procedente del tamiz de prueba de 25 micras en aproximadamente 100 ml de agua desionizada y a continuación congelar esta suspensión y liofilizar durante 48 horas para retirar el agua en masa. Después de secar, el producto en micropartículas se transfirió a un vial de centelleo que a continuación se cerró con seguridad y se almacenó desecado y congelado hasta el análisis
55 adicional.

Por lo tanto, una muestra preparada usando acetato de etilo en la que la relación de extracción buscada es 3 implicaría el uso de un total de aproximadamente 19,5 gramos de acetato de etilo (aproximadamente 8 gramos procedentes de la preparación de la solución de la fase dispersada y aproximadamente 11,5 gramos usados para

preparar la solución de la fase continua) y aproximadamente 847 gramos de agua (aproximadamente 147 gramos procedentes de la solución de PVA y 700 gramos de la solución de la fase de extracción). Bajo estas condiciones, la relación de extracción para este procedimiento es aproximadamente 3,2 (suponiendo una solubilidad acuosa de acetato de etilo de aproximadamente 0,075 g/g). La Tabla 1 proporciona ejemplos de diversas relaciones de extracción y las cantidades de cada fase usadas en los procedimientos en los que se usan acetato de etilo y cloruro de metileno como disolventes de la fase dispersada y la fase continua. Los cálculos de la Tabla 1 usaban solubilidades acuosas de 0,075 g/g y 0,015 g/g, respectivamente, para acetato de etilo (EtOAc) y cloruro de metileno.

La Tabla 1 representa la cantidad de disolvente y agua usada para formar micropartículas según el Ejemplo 1. La tabla proporciona las relaciones de extracción teóricas, así como las reales, bajo las condiciones del Ejemplo 1 usando los volúmenes de disolvente y agua divulgados posteriormente. En las siguientes tablas y los ejemplos proporcionados en las mismas, se usan polímeros de poli(DL-láctido-co-glicólido), por ejemplo, PLG 65:35, como las muestras de control.

Tabla 1

	Acetato de etilo			Cloruro de metileno		
Fase dispersada en disolvente (g)	8	8	8	8	8	8
Fase continua en disolvente (g)	11,5	11,5	11,5	2,4	2,4	2,4
Fase acuosa continua (g)	147	147	147	147	147	147
Fase acuosa de extracción (g)	700	2000	3750	1750	5000	9750
Disolvente total (g)	19,5	19,5	19,5	10,4	10,4	10,4
Agua total (g)	847	2147	3897	1897	5147	9897
Relación de extracción teórica	3	8	15	3	8	15
Relación de extracción calculada	3,2	8,2	15,0	2,7	7,4	14,3

La Tabla 2 compara micropartículas formadas usando un copolímero de poli(DL-láctido-co-glicólido) copolímero y micropartículas formadas usando poli(DL-láctido-co-glicólido)-co-(PEG) según el procedimiento divulgado usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1. En la Tabla 2, PLG 65:35 se refiere a un copolímero de poli(DL-láctido-co-glicólido) 65:35 (viscosidad inherente o IV presentada 0,44 dl/g) (polímero de DL-PLG 65:35, 4,5A de Lakeshore y PLG-PEG(1500) 65:35 se refiere a un copolímero de poli(DL-láctido-co-glicólido)-co-(polietilenglicol PM=1500) 65:35 según la presente divulgación. La viscosidad inherente del copolímero de bloques de PLG-PEG(1500) 65:35 es 0,44 dl/g según se presenta por el vendedor (Brookwood Pharmaceuticals; Birmingham, AL). Se prepararon micropartículas de cada polímero usando tanto acetato de etilo como cloruro de metileno.

Las formulaciones en micropartículas se analizaron con respecto al tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula usando un analizador del tamaño de partícula de difracción láser Coulter LS-13.320 con módulo microvolumétrico. Brevemente, aproximadamente 100 mg de una muestra de prueba se pesaron exactamente en un tubo de ensayo. A continuación, una parte alícuota de 4 ml de una solución de Tween-80 al 0,1% en peso se añadió al tubo de ensayo que a continuación se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 15 segundos (homogeneizador ultrasónico Cole-Parmer lote Modelo 8893). Después de los ultrasonidos, la muestra se mezcló a continuación mediante un mezclador turbulento (Vortex Genie; Fisher Scientific) con una graduación de "alto" durante aproximadamente 15 segundos. Porciones de esta muestra se añadieron a continuación a la celdilla de muestra agitada del analizador del tamaño de partícula para obtener la señal adecuada. El análisis de tamaños se llevó a cabo usando un modelo óptico de Fraunhofer y los resultados se calcularon usando la estadística de la media de volúmenes. Los resultados presentados incluyen el tamaño de partícula medio (media) y el tamaño de partícula al percentil 90^o de la distribución del tamaño de partícula, anotado de otro modo bien como D(90) o bien como D₉₀, que sirve como un indicador del intervalo de tamaño en el extremo superior de la distribución del tamaño de partícula. Los resultados del tamaño de partícula se incluyen en la Tabla 2 y demuestran que los tamaños de partícula medios de las muestras variaban de aproximadamente 45 a 85 micras.

Tabla 2

Número de muestra	Disolvente orgánico ¹	Relación de extracción buscada	Polímero biodegradable	Tamaño de partícula, μm	
				Mean (μm)	D(90) (μm)
1	EtOAc	3	PLG 65:35	54,6	80,0
2	EtOAc	8	PLG 65:35	47,6	67,0
3	EtOAc	15	PLG 65:35	50,0	68,2
4	EtOAc	3	PLG-PEG(1500) 65:35	82,6	183,3
5	EtOAc	8	PLG-PEG(1500) 65:35	65,1	141,6
6	EtOAc	15	PLG-PEG(1500) 65:35	68,3	138,3
7	CH ₂ Cl ₂	3	PLG 65:35	85,8	115,2
8	CH ₂ Cl ₂	8	PLG 65:35	82,4	113,8
9	CH ₂ Cl ₂	15	PLG 65:35	83,3	115,7
10	CH ₂ Cl ₂	3	PLG-PEG(1500) 65:35	75,2	103,9
11	CH ₂ Cl ₂	8	PLG-PEG(1500) 65:35	78,9	104,3
12	CH ₂ Cl ₂	15	PLG-PEG(1500) 65:35	70,5	98,9

5

Análisis de micropartículas

Ejemplo 2

Método de las materias volátiles totales

10 Se utilizó análisis termogravimétrico (TGA) para determinar el contenido de materias volátiles total de una muestra de micropartículas. Por lo tanto, los resultados de la prueba de TGA incluyen tanto la cantidad de disolvente residual en la muestra como la cantidad de humedad residual que queda en la muestra.

15 El análisis de TGA se efectuó usando un analizador termogravimétrico, Modelo 2950 de TA Instruments (Newcastle, DE). El cambio en el peso de una muestra de 10-30 mg se comprobó a lo largo del tiempo mediante el analizador TGA mientras se calentaba la muestra hasta 200°C a una velocidad de 10°C/minuto. A continuación, la muestra se mantiene a esta temperatura durante 10 minutos. El cambio de peso total en este momento se determina y a continuación se convierte en un porcentaje de materias volátiles total basado en el cambio de peso total observado y el peso de la muestra de partida. Los resultados presentados son la media de muestras por duplicado.

Método del contenido de agua

20 El contenido de humedad residual total de una muestra de micropartículas se determinó mediante valoración de Karl-Fischer (KF) coulombimétrica usando un valorador Mitsubishi CA-100 equipado con un horno vaporizador VA-100. Se usaron soluciones CXU (cátodo) y AX (ánodo) de marca Aquamicon para realizar las valoraciones ((Mitsubishi Corp.; Tokio, Japón). Brevemente, una muestra de 20-30 mg se añadió al horno que se calentó a continuación hasta 150°C. Se utilizó un flujo de nitrógeno gaseoso a aproximadamente 70 ml/minuto para transportar cualquier humedad residual desprendida de la muestra a la celdilla de valoración para la cuantificación. La valoración se lleva a cabo hasta que el grado de humedad residual cae por debajo de un nivel de corte de 0,1 microgramos/segundo.

30 El porcentaje de humedad residual en la muestra se calcula basándose en la masa de humedad en la muestra (que se mide mediante valoración) y la masa total de muestra que se analizaba. Los resultados presentados son la media de muestras por duplicado.

Contenido de disolvente residual calculado

Los resultados de TGA y KF se han usado para calcular el disolvente residual de la muestra. El nivel de disolvente residual estimado es simplemente la diferencia entre el porcentaje total de materias volátiles de la muestra (mediante TGA) y el porcentaje de contenido de humedad residual (mediante KF). En algunos casos, se obtienen números negativos pequeños mediante este enfoque y esto refleja generalmente casos en los que la muestra contiene niveles relativamente pequeños de disolvente residual. Es posible estimar la cantidad de disolvente residual de este modo (a saber, mediante la diferencia entre los resultados de dos métodos analíticos), para obtener un resultado negativo. Esto se observa en un ejemplo en la Tabla 3. Esto representa la variabilidad inherente de los dos métodos empleados y, generalmente, esto se puede observar cuando se manejan muestras que tienen niveles de disolvente residual relativamente pequeños (en comparación con la cantidad total de humedad residual de la muestra). En estos casos, el valor estimado de disolvente residual se redondeará a cero con propósitos de comparación.

Todas las muestras se han analizado con respecto al porcentaje de materias volátiles mediante TGA como un indicador inicial de los niveles de disolvente residual. En algunos casos, la valoración de KF se realizó para valorar los niveles de humedad residual y para permitir que el contenido de disolvente residual se estime mediante la diferencia entre estos dos resultados. Los resultados de la prueba efectuados sobre las muestras procedentes del Ejemplo 1 se presentan en la Tabla 3. Los resultados procedentes de la prueba de materias volátiles de la Tabla 3 se representan en las Figuras 1 y 2.

Tabla 3

Número de muestra	Disolvente orgánico ¹	ER buscada	Polímero biodegradable	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
1	EtOAc	3	PLG 65:35	4,1		
2	EtOAc	8	PLG 65:35	3,9	0,4	3,5
3	EtOAc	15	PLG 65:35	3,7		
4	EtOAc	3	PLG-PEG(1500) 65:35	0,74		
5	EtOAc	8	PLG-PEG(1500) 65:35	0,65	1,3	(0)
6	EtOAc	15	PLG-PEG(1500) 65:35	0,63		
7	CH ₂ Cl ₂	3	PLG 65:35	5,1		
8	CH ₂ Cl ₂	8	PLG 65:35	4,6	0,3	4,3
9	CH ₂ Cl ₂	15	PLG 65:35	4,6		
10	CH ₂ Cl ₂	3	PLG-PEG(1500) 65:35	2,0	0,4	1,6
11	CH ₂ Cl ₂	8	PLG-PEG(1500) 65:35	2,0		
12	CH ₂ Cl ₂	15	PLG-PEG(1500) 65:35	1,8		

Ejemplo 3

La Tabla 4 muestra una comparación de niveles de disolvente residual obtenidos mediante diferentes métodos de secado. Las micropartículas divulgadas en la Tabla 4 se prepararon usando un procedimiento de extracción con disolvente en emulsión similar al del Ejemplo 1. La relación de extracción buscada para estos disolventes era igual a 3 usando acetato de etilo como el disolvente de procesamiento. Se preparó una solución de la fase dispersada al disolver 2 gramos del polímero en 8 gramos de acetato de etilo (20% de concentración de polímero total, en peso). Separadamente, se preparó una solución de la fase continua al añadir aproximadamente 11,5 gramos de acetato de etilo a 150 gramos de una solución acuosa que contenía 2% de poli(alcohol vinílico) (PVA) (Amresco; Solon, OH). A continuación, la solución de la fase dispersada se emulsionó en la solución de la fase continua a temperatura ambiente usando un mezclador de sonda SILVERSON™ L4R-TA (tamiz fino) durante 45 segundos. Después de este tiempo, la emulsión resultante se añadió inmediatamente a un vaso de precipitados que contenía aproximadamente 700 gramos de una fase de extracción (agua desionizada) que se agitaba con un mezclador de laboratorio elevado a 600 rpm. Después de aproximadamente 90 minutos de tiempo de extracción, la suspensión se

- 5 hizo pasar a través de dos tamices de prueba de 20 cm (8 pulgadas) de diámetro de tamaño de malla 125 micras y 25 micras. Las micropartículas recogidas entre los tamices de 125 µm y 25 µm se enjuagaron con 2 l de agua desionizada y a continuación se secaron bien mediante secado al aire o bien mediante liofilización. El secado al aire se efectuó al poner el tamiz de 25 micras en una campana de flujo laminar durante 48 horas para permitir que el producto se secase mediante evaporación a temperatura ambiente. Las micropartículas secadas mediante liofilización se resuspendieron en 100 ml de agua desionizada y se liofilizaron durante 48 horas para retirar el agua en masa. Después del secado, el producto en micropartículas se transfirió a un vial de centelleo. Las muestras en viales se cerraron con seguridad y se almacenaron desecadas y congeladas hasta el análisis adicional.
- 10 Los polímeros usados en este ejemplo incluían un PLG 65:35 que tenía una viscosidad inherente presentada de 0,48 dl/g (un DL-PLG 65:35, 4,5A de Brookwood Pharmaceuticals (Birmingham, AL) y un copolímero de bloques de PLG-PEG(1500) 65:35 de Brookwood Pharmaceuticals (Birmingham, AL) que tenía una viscosidad inherente presentada de 0,39 dl/g.
- 15 Las muestras y las condiciones de procesamiento examinadas en este Ejemplo se dan en la Tabla 4 junto con resultados de la caracterización de estas formulaciones. Se encuentra que la metodología de secado tiene solo un pequeño efecto sobre el nivel de disolvente residual. En contraste, se observó que el uso de copolímeros de bloques hidrófilos insolubles en agua que contienen un bloque hidrófilo (el copolímero de bloques de PLG-PEG) tenía un efecto drástico sobre el nivel de disolvente residual del producto final independientemente de la metodología de secado empleada.
- 20

Tabla 4

Prueba de muestras procedentes del Ejemplo 3 (comparación del método de secado de la muestra sobre el nivel de disolvente residual estimado)					
Número de muestra	Polímero biodegradable	Método de secado	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	PLG 65:35	Liofilización	5,98	0,38	5,60
14	PLG-PEG(1500) 65:35	Liofilización	2,12	0,81	1,31
15	PLG 65:35	Secado al aire	4,72	0,45	4,27
16	PLG-PEG(1500) 65:35	Secado al aire	0,53	0,75	(0)

25 **Ejemplo 4**

Combinaciones de copolímero de poli(láctido-co-glicólido)-co(polietilenglicol) y/o polímero biocompatible y/o biodegradable.

- 30 Lo siguiente se refiere a micropartículas formadas a partir de una mezcla que comprende un copolímero de poli(láctido-co-glicólido)-co(polietilenglicol) y uno o más polímeros biocompatibles y/o biodegradables. La Tabla 5 proporciona ejemplos de mezclas de polímeros que pueden formar las micropartículas divulgadas.

Tabla 5

Número de muestra	Polímero biodegradable	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual estimado
13	100% PLG 65:35 control	5,98	0,38	5,60
14	100% PLG-PEG(1500) 65:35	2,12	0,81	1,31
17	90% PLG 65:35 10% PLG-PEG(1500) 65:35	5,23	0,46	4,77
18	75% PLG 65:35 25% PLG-PEG(1500) 65:35	4,43	0,40	4,03

Número de muestra	Polímero biodegradable	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual estimado
19	25% PLG 65:35 75% PLG-PEG(1500) 65:35	1,37	0,65	0,72

5 Las muestras listadas en la Tabla 5 se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando acetato de etilo como el disolvente. La relación de extracción buscada para la preparación de estos ejemplos era 3. Los polímeros usados para formar las mezclas 17-19 son PLG 65:35 que tiene una viscosidad inherente presentada de 0,48 dl/g (un DL-PLG 65:35, 4,5A de Lakeshore Biomaterials y un copolímero de bloques de PLG-PEG(1500) 65:35 que tiene una viscosidad inherente presentada de 0,39 dl/g. Las formulaciones en micropartículas divulgadas se prepararon al disolver el polímero o la combinación especificada de polímeros en un disolvente orgánico de procesamiento cuando se forma la solución de la fase dispersada.

Ejemplo 5

10 La Tabla 6 posterior representa el efecto del tiempo de extracción sobre el nivel de disolvente residual de las micropartículas. Las Muestras 13 y 20-24 se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 4 usando los tiempos de extracción indicados.

15 Tabla 6

Número de muestra	Polímero biodegradable	Tiempo de extracción, minutos	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	100% PLG 65:35 control	90	5,96	0,45	5,51
20	75% PLG 65:35 25% PLG-PEG(1500) 65:35	90	4,24	0,62	3,62
21	100% PLG 65:35	180	4,65	0,47	4,18
22	75% PLG 65:35 25% PLG-PEG(1500) 65:35	180	3,37	0,72	2,65
23	100% PLG 65:35	270	4,19	0,42	3,77
24	75% PLG 65:35 25% PLG-PEG(1500) 65:35	270	2,85	0,68	2,17

Ejemplo 6

20 La Tabla 7 divulga ejemplos de micropartículas formadas usando mezclas de polímeros hidrófilos hidrosolubles y polímeros biocompatibles y/o biodegradables. Las micropartículas se prepararon según las preparadas usando el procedimiento divulgado en el Ejemplo 3 usando acetato de etilo como el disolvente de la fase dispersada y una relación de extracción buscada de 3. Cada muestra se secó usando liofilización. Las micropartículas se formaron usando poli(láctido-co-glicólido) 65:35 que tenía una viscosidad inherente de 0,48 dl/g disponible como 4,5A de Brookwood Pharmaceuticals (Birmingham, AL) y polietilenglicol que tenía un peso molecular medio de aproximadamente 1500 g/mol (PE 1500), disponible de Spectrum Chemicals, Gardena, CA.

25 Tabla 7

Número de muestra	Polímero biodegradable	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	100% PLG 65:35	5,98	0,38	5,60

Número de muestra	Polímero biodegradable	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
25	97% PLG 65:35 3% PEG(1500)	3,39	0,51	2,88
26	94% PLG 65:35 6% PEG(1500)	0,35	0,13	0,22
27	88% PLG 65:35 12% PEG(1500)	0,38	0,47	(0)

Ejemplo 7

Un ejemplo adicional de polímeros que se pueden combinar con copolímeros de poli(láctido-co-glicólido) incluye polivinilpirrolidona, PVP. La Tabla 8 proporciona ejemplos de mezclas de polivinilpirrolidona con copolímeros de poli(DL-láctido-co-glicólido). Las polivinilpirrolidonas usadas en estos ejemplos son PVP K-12 disponible de Acros Chemicals (New Jersey) que tiene un peso molecular de aproximadamente 3.500 daltons y PVP K-15 que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 daltons disponible de Sigma-Aldrich; St. Louis, MO. Las PVP's se combinaron en las formulaciones de micropartículas a niveles de 3% en peso y 6% en peso según se proporciona en la Tabla 8. Se prepararon muestras mediante el método de los Ejemplos 2 y 3 usando cloruro de metileno como el disolvente de procesamiento y en un nivel de relación de extracción buscado de 3. Todas las muestras se secaron mediante liofilización.

Tabla 8

Número de muestra	Polímero biodegradable	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
28	100% PLG 65:35	5,85	0,42	5,43
29	97% PLG 65:35 3% PVP K-12	4,3	0,52	3,78
30	94% PLG 65:35 6% PVP K-12	3,95	0,49	3,46
31	97% PLG 65:35 3% PVP K-15	4,2	0,37	3,83
32	94% PLG 65:35 6% PVP K-15	3,97	0,42	3,55

Ejemplo 8

Según se describe en la presente, las micropartículas divulgadas se pueden preparar a partir de mezclas de copolímeros de poli(DL-láctido-co-glicólido) y poli(DL-láctido-co-glicólido)-co-(polietilenglicol). Las mezclas proporcionadas en el Ejemplo 9 comprenden los siguientes componentes:

- i) un polímero de PLG 65:35, 4,5A de Lakeshore Biomaterials disponible de Brookwood Pharmaceuticals, Birmingham, AL, que tiene una viscosidad inherente presentada de 0,48 dl/g;
- ii) poli(DL-láctido) disponible de Birmingham Polymers (Birmingham, AL) que tiene una IV de aproximadamente 0,37 dl/g;
- iii) poli(DL-láctido-co-glicólido)-co-(polietilenglicol PM = 1500) 50:50 que tiene una IV de aproximadamente 0,37 dl/g;
- iv) poli(DL-láctido-co-glicólido)-co-(polietilenglicol PM = 6000) 50:50 que tiene una IV de aproximadamente 0,35 dl/g; and
- v) 50:50 poli(DL-láctido)-co-(polietilenglicol PM = 1500) que tiene una IV de aproximadamente 0,62 dl/g.

Las micropartículas proporcionadas en las Tablas 9-11 se prepararon al disolver el polímero o la combinación de polímeros especificada en el disolvente orgánico de procesamiento cuando se elabora la solución de la fase dispersada.

5

Tabla 9

Copolímeros de PLG-PEG(1500) 50:50				
Número de muestra	Combinaciones de polímeros	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	100% PLG 65:35	5,98	0,38	5,60
33	90% PLG 65:35 10% PLG-PEG(1500) 50:50	5,23	0,45	4,78
34	75% PLG 65:35 25% PLG-PEG(1500) 50:50	4,02	0,42	3,6
35	50% PLG 65:35 50% PLG-PEG(1500) 50:50	3,63	0,43	3,2
36	100% PLG-PEG(1500) 50:50	1,37	0,56	0,81

Tabla 10

Copolímeros de PLG-PEG(6000) 75:25				
Número de muestra	Combinaciones de polímeros	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	100% PLG 65:35	5,98	0,38	5,60
37	95% PLG 65:35 5% PLG-PEG(6000) 75:25	5,0	0,45	4,55
38	90% PLG 65:35 10% PLG-PEG(6000) 75:25	1,76	0,48	1,28

10

Tabla 11

Copolímeros de PL-PEG(1500)				
Número de muestra	Combinaciones de polímeros	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
39	100% PL	3,38	0,36	3,02
40	75% PL 25% PL-PEG(1500)	2,33	0,32	2,01
41	100% PL-PEG(1500)	1,99	0,5	1,49

Ejemplo 9

15 Un ejemplo adicional de polímeros que se pueden combinar con copolímeros de poli(láctido-co-glicólido) incluye policaprolactona, PCL. La Tabla 12 proporciona ejemplos de mezclas de policaprolactona con copolímeros de poli(DL-láctido-co-glicólido). La policaprolactona usada en estos ejemplos están disponibles de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) teniendo un peso molecular medio de aproximadamente 65.000 daltons. Las muestras se prepararon mediante el método de los Ejemplos 2 y 3 usando cloruro de metileno como el disolvente de procesamiento y con un nivel de relación de extracción buscado de 3. Todas las muestras se secaron mediante liofilización.

20

Tabla 12

Número de muestra	Combinaciones de polímeros	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
42	100% PLG 65:35	5,85	0,42	5,43
43	90% PCL 10% PLG-PEG(6000) 75:25	0,37	0,45	(0)

5 Ejemplo 10

Según se describe en la presente, las microcápsulas divulgadas se pueden preparar usando bien un procedimiento discontinuo o bien un procedimiento continuo. La Tabla 13 proporciona ejemplos de micropartículas formadas mediante procedimientos continuos y discontinuos preparados usando acetato de etilo y un nivel de relación de extracción buscado de aproximadamente 3. Todas las muestras se secaron usando liofilización. Con propósitos de comparación, se prepararon microcápsulas como las descritas en el Ejemplo 3 usando el PLG 65:35 y los polímeros de PLG-PEG(1500) 65:35.

También se usaron los mismos polímeros para preparar partidas de 30 gramos usando un procedimiento en emulsión continuo como sigue. Se preparó una solución de la fase dispersada que comprende 20% en peso de polímero al disolver 30 gramos del polímero en 120 g de acetato de etilo. Separadamente, se preparó una fase continua al combinar 77 g de acetato de etilo y 1000 g de una solución acuosa que comprende 2% en peso de poli(alcohol vinílico) PVA (Amresco, Solon, OH). Un mezclador Silverson L4R-T se configuró con un cabezal mezclador de laboratorio en línea con un cabezal de desintegración universal (pantalla estatórica). La solución de la fase dispersada y la solución de la fase continua se aportaron separadamente al montaje de entrada del cabezal mezclador en línea a caudales de 20 g/min y 125 g/min, respectivamente. La emulsión efluente procedente del mezclador se diluyó inmediatamente con solución de la fase de extracción (fase de extracción) (agua desionizada) adicional que se aportó a la corriente efluente en emulsión de un modo continuo a un caudal de aproximadamente 900 g/min. La corriente efluente resultante se aportó continuamente a un depósito de 68 l (18 galones) hasta que toda la solución de la fase dispersada se hubiera aportado al mezclador. El depósito de 68 l (18 galones) se agitó a fondo a una velocidad de agitación de aproximadamente 600-900 rpm. El mezclador en línea se hizo funcionar a una velocidad de agitación suficiente (aproximadamente 1000-1200 rpm) para obtener producto con un tamaño medio de aproximadamente 40-90 micras. Después de que se agotara la solución de la fase dispersada, el flujo de las soluciones de la fase continua y la fase de extracción se interrumpió. La suspensión del depósito se agitó durante 90 minutos adicionales para facilitar la extracción del disolvente del producto en micropartículas. En este momento, la suspensión en micropartículas en el depósito de 68 l (18 galones) se bombeó a través de un tamiz de prueba de 125 micras y un tamiz de prueba de 25 micras (marca Retsch o marca Fisher). El material de producto en micropartículas que pasaba a través del tamiz de 125 micras que se recogía sobre el tamiz de prueba de 25 micras se enjuagó a continuación con 4 l de agua desionizada limpia. Después de esta etapa de lavado, el producto se secó al resuspender el producto en 200 ml de agua desionizada. A continuación, esta suspensión se congeló y el agua en masa se retiró mediante liofilización durante 48 horas. Después de secar, el producto en micropartículas se transfirió a un vial de centelleo. Las muestras en viales se cerraron con seguridad y se almacenaron desecadas y congeladas hasta el análisis adicional.

En el ejemplo anterior, se prepararon un total de 150 g de solución de la fase dispersada que comprendía 120 g de acetato de etilo. El tiempo de marcha para procesar esta cantidad de solución de la fase dispersada (a un caudal de 20 g/min) era aproximadamente 7,5 minutos. Se usaron aproximadamente 940 gramos de solución de fase continua durante este procedimiento. Esta cantidad de solución de fase continua contenía aproximadamente 77 g de acetato de etilo y aproximadamente 863 g de una solución de 2% en peso de PVA (que contenía el equivalente de aproximadamente 846 gramos de agua). A un caudal de aproximadamente 900 g/min, la solución de la fase de extracción usada en este procedimiento consistía en aproximadamente 6750 gramos de agua. Usando estos números, entonces, la cantidad combinada de disolvente orgánico en este sistema era aproximadamente 197 gramos (120 gramos procedentes de la solución de la fase dispersada y otros 77 gramos procedentes de la solución de la fase continua) y la cantidad total de agua en el procedimiento era aproximadamente 7596 gramos (846 gramos procedentes de la solución de la fase continua y otros 6750 gramos procedentes de la solución de la fase de extracción). Usando un valor de 0,075 g/g como la solubilidad acuosa de acetato de etilo en agua, la relación de extracción real usada para preparar las partidas de 30 g en este ejemplo de emulsión continua era aproximadamente 2,9.

55

Tabla 13

Número de muestra	Polímero	Procedimiento	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	PLG 65:35	Discontinuo	5,98	0,38	5,60
14	PLG-PEG(1500) 65:35	Discontinuo	2,12	0,81	1,31
44	PLG 65:35	Continuo	5,3	0,2	5,1
45	PLG-PEG(1500) 65:35	Continuo	2,3	0,8	1,5

Ejemplo 11

- 5 Se prepararon microcápsulas según el procedimiento divulgado que comprende base de nalmefeno. El procedimiento usado para preparar estas muestras es similar al del ejemplo previo, excepto que se añadieron 3 gramos de base de nalmefeno (tamaño de partícula aproximado de aproximadamente 12 micras) a la solución de polímero que a continuación se agitó durante 30 minutos para preparar la solución de la fase dispersada que se usó a continuación en el procedimiento de encapsulación. En estos ejemplos, los 3 gramos de base de nalmefeno junto con los 30 gramos de polímero daban como resultado un nivel de carga teórico de 9,1% en peso de fármaco. Las partidas se elaboraron usando acetato de etilo como un disolvente usando un nivel de relación de extracción buscado de 3 y el producto se secó mediante liofilización. Los resultados procedentes de la Tabla 14 demuestran que el producto en micropartículas cargado con fármaco preparado mediante el método de la presente invención tiene bajos niveles de disolventes residuales.

Tabla 14

Número de muestra	Polímero	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual
13	PLG 65:35 (control)	5,98	0,38	5,60
46	PLG 65:35 (con nalmefeno)	5,2	0,3	5,1
47	PLG-PEG(1500) 65:35 (con nalmefeno)	2,1	0,6	1,5

Ejemplo 12

- 20 El nivel de disolvente residual en los ejemplos anteriores se determinó tomando la diferencia entre los resultados de las medidas de TGA y KF. Las muestras preparadas se midieron con respecto a sus niveles de disolvente residual reales mediante cromatografía de gases (GC) del espacio libre usando un Perkin-Elmer Clarus 500 GC/FID equipado con una unidad Turbo Matrix headspace HS-40. Brevemente, una muestra de 60 mg se disolvió en 5 ml de dimetilformamida (DMF). El análisis del espacio libre se realizó con un caudal de GC de 5 ml/min (helio) a través de una columna Restek RTX-1301 (30 m x 0,53 mm, 3 micras) usando patrones de acetato de etilo (en DMF) que variaban en concentración de 0,1 a 1,8 mg/ml. La Tabla 15 proporciona una comparación de niveles de disolvente obtenidos mediante la diferencia con los niveles de disolvente obtenidos mediante análisis por GC.

Tabla 15

Número de muestra	Polímero o Combinaciones de polímeros	% de materias volátiles (TGA)	% de humedad (KF)	% de disolvente residual	% de disolvente residual (GC)
38	90% PLG 65:35 10% PLG-PEG(6000) 75:25	1,76	0,48	1,28	1,03
44	65:35 DL-PLG	3,76	0,27	3,49	3,41
45	PLG-PEG(1500) 65:35	1,7	0,65	1,05	1,17

Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, será obvio para los expertos en la técnica que se pueden realizar otros diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la divulgación. Por lo tanto, se pretenden cubrir en las reivindicaciones adjuntas todos estos cambios y modificaciones que estén dentro del alcance de esta divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar micropartículas de bajo nivel de disolvente residual, que comprende:

(a) proporcionar una fase dispersada que comprende un excipiente polimérico en una cantidad en peso de un disolvente de la fase dispersada, $W_{\text{disolvente DP}}$,

5 en donde bien la fase dispersada, bien el excipiente polimérico o bien ambos comprenden polietilenglicol;

(b) combinar la fase dispersada con un medio de procesamiento de fase continua para formar una emulsión, en donde la fase dispersada es una fase discontinua en la fase continua;

(c) combinar la emulsión formada en (b) con una cantidad en peso de un disolvente de la fase de extracción, $W_{\text{disolvente EP}}$, formando de ese modo micropartículas; y

10 (d) aislar las micropartículas;

en donde la cantidad de disolvente residual de la fase dispersada presente en las micropartículas aisladas es menor de o igual a 3% en peso;

la cantidad total de disolvente de la fase de extracción es $W_{\text{disolvente EP, total}}$ definida por la fórmula:

15

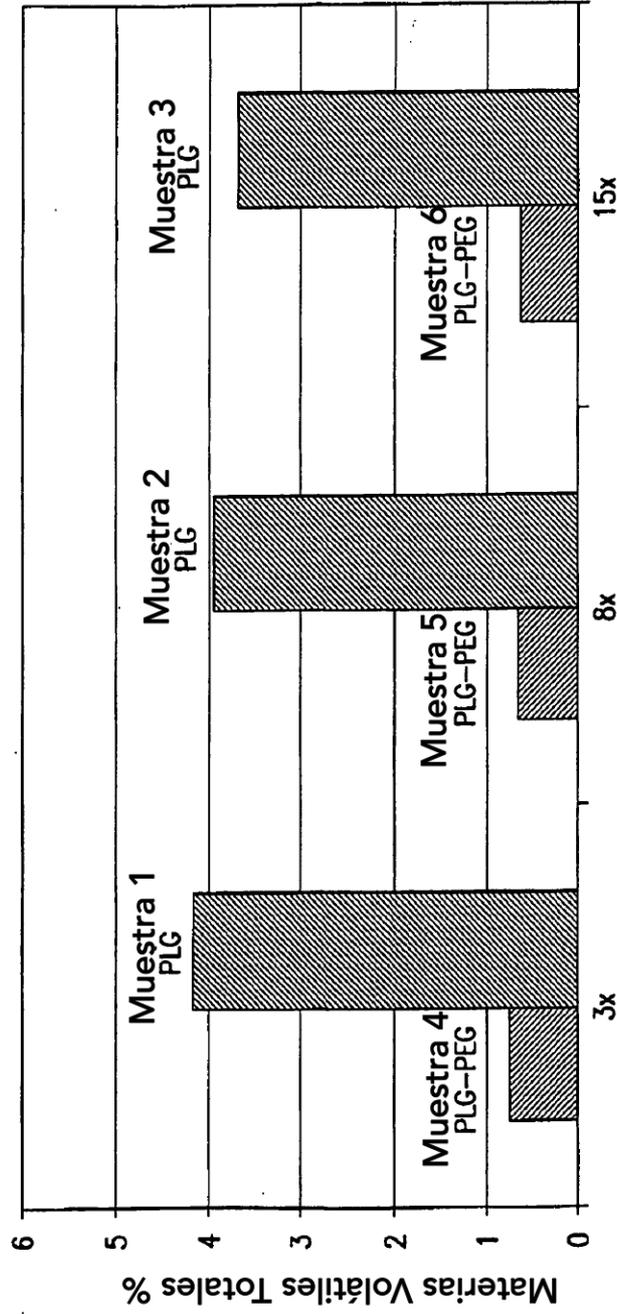
$$W_{EP \text{ disolvente, total}} \leq ER \left[\frac{W_{DP \text{ disolvente, total}}}{S} \right]$$

en la que $W_{\text{disolvente DP, total}}$ es la cantidad total combinada de un disolvente particular de la fase dispersada usado en el procedimiento;

S es la solubilidad del disolvente de la fase dispersada en agua; y

20 ER es la relación de extracción, en donde ER es menor que o igual a 10.

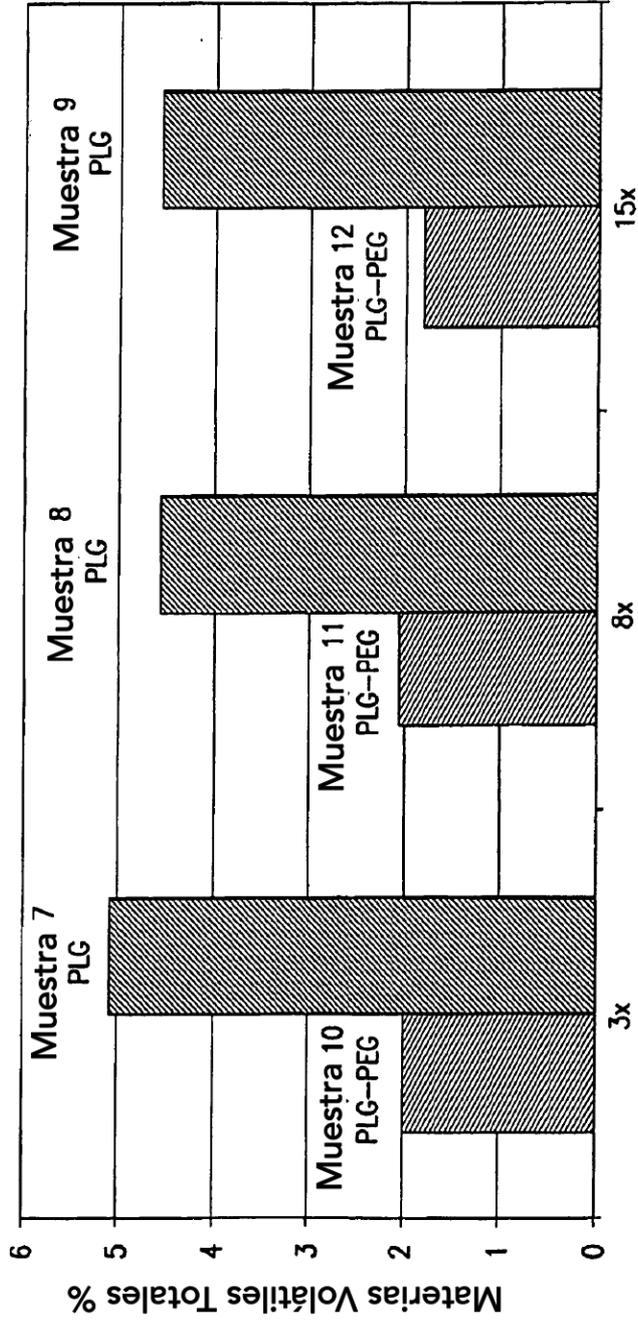
Materias volátiles totales de formulaciones
en micropartículas en acetato de etilo



Niveles de Relaciones de Extracción Buscados

FIG.1

Materias volátiles totales de formulaciones
en micropartículas en cloruro de metileno



Niveles de Relaciones de Extracción Buscados

FIG. 2