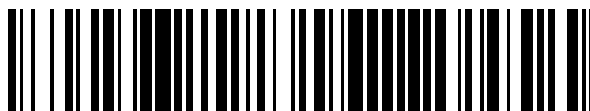


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 227**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2008** **PCT/EP2008/056347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008** **WO08142153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008** **E 08759948 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019** **EP 2164473**

54 Título: **Una composición de liberación extendida que comprende un derivado de somatostatina en micropartículas**

30 Prioridad:

24.05.2007 EP 07108796

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

19.05.2020

73 Titular/es:

RECORDATI AG (100.0%)
Lindenstrasse 8
6340 Baar, CH

72 Inventor/es:

LAMBERT, OLIVIER;
RIEMENSCHNITTER, MARC y
VUCENOVIC, VITOMIR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 761 227 T3

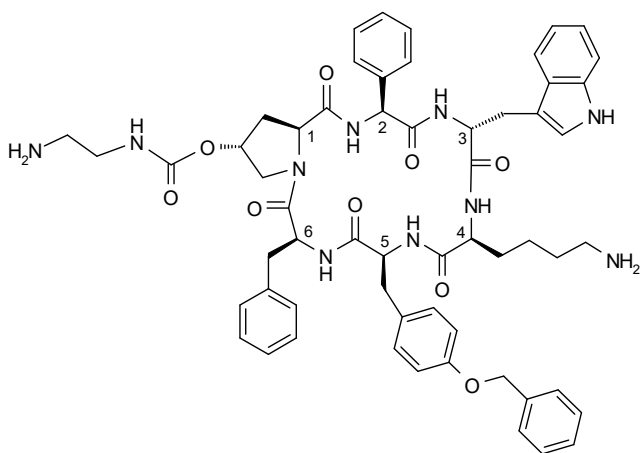
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Una composición de liberación extendida que comprende un derivado de somatostatina en micropartículas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a micropartículas mejoradas que comprenden un análogo de somatostatina, un proceso para producir dichas micropartículas y a composiciones farmacéuticas que las comprenden. Los documentos WO 98/32423, US 2005/074492, FI 991 120, US 2006/121120, CA 2 316 052, BLANCO-PRIETO M J ET AL. JOURNAL OF
10 CONTROLLED RELEASE, vol. 96, n.º 3, 18 de mayo de 2004 (2004-05-18), páginas 437-448 y WO 2005/046645 divulgan composiciones que comprenden análogos de somatostatina para la liberación de fármacos sostenida o lenta. El análogo de somatostatina preferido de acuerdo con la presente invención es el Compuesto A de fórmula



15 también denominado ciclo[{4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] o pasireotida, así como diastereoisómeros y mezclas de estos, en forma libre, en forma de sal o complejo o en forma protegida. Phg se refiere a -HN-CH(C₆H₅)-CO- y Bzl se refiere a bencilo.

20 Las sales preferidas para el Compuesto A son el lactato, aspartato, benzoato, succinato y pamoato, que incluyen mono- y disales, más preferentemente la disal de aspartato y la monosal de pamoato, de la forma más preferida la monosal de pamoato.

25 Los compuestos de la invención, incluidas sus sales, se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. El Compuesto A y su síntesis se han descrito en detalle, por ejemplo, en los documentos WO02/10192,

WO05/046645, describe que la administración de micropartículas que comprenden un análogo de somatostatina, por ejemplo, el Compuesto A, por ejemplo, incorporado en un polímero farmacológicamente aceptable biocompatible, suspendido en un vehículo adecuado libera todo o sustancialmente todo el agente activo durante un periodo extendido de tiempo, por ejemplo, desde varias semanas hasta 6 meses, preferentemente durante al menos 4 semanas.

30 Sin embargo, las formulaciones de micropartículas del Compuesto A tal como se han descrito en el documento WO05/046645 tienen en ocasiones un perfil de liberación farmacocinético menos favorable del principio activo (fármaco). La duración de la acción en ocasiones es insatisfactoria, es decir, no suficientemente duradera.

35 Sin embargo, en especial la liberación inicial relativamente elevada del fármaco dentro del primer o primeros días después de la administración (pico de fármaco) puede dar lugar a problemas tales como, por ejemplo, efectos secundarios no deseados que incluyen, por ejemplo, náuseas o un nivel de glucosa en sangre demasiado elevado temporalmente. Este pico de fármaco es incluso más preocupante con la dosificación repetida cuando la concentración plasmática del fármaco alcanza las condiciones de estado estacionario a niveles más elevados.

40 Sorprendentemente, se ha descubierto que mantener la composición general de la formulación constante, pero cambiando la concentración de polímero/fármaco durante el proceso de fabricación de las micropartículas que comprenden el Compuesto A da como resultado micropartículas con propiedades mejoradas.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden las nuevas micropartículas de acuerdo con la presente invención muestran una liberación inicial del principio activo inferior y/o una duración más prolongada de la acción y/o un perfil de

liberación farmacocinético favorable, especialmente con la dosificación repetida, en comparación con composiciones farmacéuticas que comprenden las micropartículas descritas en el documento WO05/046645.

5 Las propiedades mejoradas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden documentar, por ejemplo, con los resultados obtenidos en estudios clínicos en seres humanos.

10 La Fig. 1 muestra perfiles de liberación comparativos del Compuesto A en voluntarios humanos sanos después de la administración de una única dosis de 40 mg del Compuesto A en micropartículas de acuerdo con el Ejemplo 1 o de acuerdo con el Ejemplo de referencia (Ejemplo 8 del documento WO05/046645). Las micropartículas se suspendieron en vehículo D y se administraron por vía intramuscular (i. m.). Se tomaron muestras de sangre periódicamente y se midieron los niveles plasmáticos de Compuesto A mediante análisis por radioinmunoensayo (RIA). Los resultados obtenidos muestran un pico de fármaco significativamente reducido en el perfil de liberación de las micropartículas de acuerdo con la presente invención en comparación con el perfil farmacocinético de las micropartículas de acuerdo con el ejemplo de referencia.

15 Las propiedades mejoradas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden determinar, por ejemplo, mediante experimentos *in vivo* en conejos. Los resultados obtenidos en conejos se pueden transferir de forma fácil y fiable a la situación correspondiente en seres humanos, debido a que el perfil farmacológico en conejos y seres humanos en lo que respecta al Compuesto A están estrechamente relacionados.

20 El perfil de liberación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención después de una única administración en conejos se puede resumir de la siguiente manera.

25 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para la liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo, donde la concentración plasmática máxima (pico) del principio activo en conejos dentro de las primeras 24 horas después de la administración de 4 mg/kg está por debajo de 15, preferentemente 12 o 10 ng/mL.

30 En una realización preferida de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas para la liberación extendida de la presente invención comprenden micropartículas con una matriz polimérica constituida por uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo, donde en los conejos la proporción de la concentración plasmática máxima (pico) del principio activo dentro de las 24 primeras horas después de la administración y la concentración plasmática mínima del principio activo entre el día 2 y el 10 después de la administración es inferior a 5 o inferior a 4. Se prefiere incluso más una proporción de la concentración plasmática máxima (pico) del principio activo dentro de las primeras 24 horas después de la administración y la concentración plasmática mínima del principio activo entre el día 2 y 10 después de la administración de menos de 3,7 o, preferentemente, menos de 3,6.

40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo, donde en conejos la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de Compuesto A se alcanza no antes del día 12 después de la administración.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo donde en conejos la concentración plasmática del Compuesto A es superior a 2 ng/mL entre el día 2 y el día 35 después de la administración.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo, donde el principio activo Compuesto A se libera durante un periodo de tiempo de al menos 4 semanas.

55 En otra realización, la presente invención proporciona también una formulación farmacéutica de liberación lenta que comprende las micropartículas de la presente invención.

60 La liberación pico del Compuesto A se puede medir, alternativa o adicionalmente, mediante una prueba de disolución *in vitro*, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 4 de la presente solicitud. En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz

polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo, donde el pico medido como % de contenido del Compuesto A después de 24 horas es inferior a un 1,2%, inferior a un 1,0%, inferior a un 0,9% o inferior a un 0,8%. El pico medido mediante la prueba de disolución como % de contenido del Compuesto A después de 24 horas se encuentra convenientemente entre un 0,5% y un 1,2% o un 0,6% y un 1,0%.

En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad subsanable por tratamiento con Compuesto A en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una forma farmacéutica para administración parenteral de pamoato del Compuesto A, comprendiendo dicha forma farmacéutica micropartículas tal como se ha descrito en la presente, donde dicha forma farmacéutica libera Compuesto A en conejos, de modo que una concentración plasmática máxima (pico) del principio activo en conejos dentro de las primeras 24 horas después de la administración de 4 mg/kg se encuentra por debajo de 15, preferentemente 12 o 10 ng/mL. En una realización del método, la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de Compuesto A en conejos se alcanza no antes del día 12 después de la administración. En otra realización, la concentración plasmática de Compuesto A en conejos es superior a 2 ng/mL entre el día 2 y el día 35. Alternativa o adicionalmente, la liberación pico se mide con el método descrito en el Ejemplo 4 y es inferior a un 1,2% o un 1% de contenido del Compuesto A. La administración se puede llevar a cabo, por ejemplo, al menos cada 2 semanas o al menos cada 4 semanas (que incluye, por ejemplo, mensualmente) o al menos cada 6 semanas o al menos cada 8 semanas (o, por ejemplo, cada dos meses). Las enfermedades sensibles al Compuesto A incluyen enfermedades o trastornos con una etiología que comprende o se asocia con un exceso de secreción de GH y/o IGF-1.

En una realización, la presente invención proporciona el uso de una formulación del compuesto Compuesto A que se puede obtener mediante un proceso para la preparación de micropartículas tal como se describe más adelante en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos con una etiología que comprende o se asocia con un exceso de secreción de GH y/o un exceso de IGF-1.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad subsanable por el tratamiento con el Compuesto A donde el Compuesto A está en una forma farmacéutica para administración parenteral que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables y pamoato del Compuesto A como principio activo caracterizado por que las micropartículas liberan el compuesto A en conejos es tal que una concentración plasmática máxima (pico) del principio activo en conejos dentro de las primeras 24 horas después de la administración de 4 mg/kg es inferior a 15, preferentemente 12 o 10 ng/mL. En una realización, la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de Compuesto A en conejos se alcanza no antes del día 12 después de la administración. En otra realización, la concentración plasmática de Compuesto A en conejos es superior a 2 ng/mL entre el día 2 y el día 35. La liberación pico se puede medir alternativa o adicionalmente mediante la prueba de disolución descrita en el Ejemplo 4 y es inferior a un 1,2% o un 1% de contenido del Compuesto A.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una composición farmacéutica para liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende uno o más polímeros biodegradables, por ejemplo, una mezcla de un polímero de polilactida-co-glicolida lineal y un polímero de polilactida-co-glicolida ramificado, y pamoato del Compuesto A como principio activo, donde las micropartículas se han preparado mediante un proceso para preparar micropartículas tal como se describe más adelante en la presente caracterizado por que se utiliza cloruro de metileno en una concentración de un 14,24% a un 17,45%, preferentemente de un 15,0% a un 16,5%, incluso más preferida de aproximadamente un 15,9% (peso/peso) para disolver la mezcla polimérica. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden utilizar, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la acromegalia, tumores GEP, Cushing y tumores tales como, por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama. Dichas composiciones tienen un perfil de liberación conveniente para el Compuesto A y, en particular, un pico inicial reducido, tal como se describe en la presente solicitud.

El Compuesto A (base libre) puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 hasta aproximadamente un 35%, preferentemente desde aproximadamente un 10 hasta aproximadamente un 35%, incluso más preferentemente desde aproximadamente un 20% hasta aproximadamente un 30%, en peso del peso seco de micropartículas.

Preferentemente, el compuesto de la invención utilizado para preparar las micropartículas se encuentra en forma de polvo amorfo.

El tamaño de partícula y/o distribución de tamaños de partícula del compuesto de la invención pueden influir en el perfil de liberación del fármaco a partir de las micropartículas.

Habitualmente, cuanto menor es el tamaño de partícula, más bajo es el pico y la liberación durante la primera fase de difusión, por ejemplo, los primeros 20 días. Preferentemente, las partículas del compuesto de la invención utilizadas para

preparar las micropartículas tienen un tamaño de aproximadamente 0,1 micras a aproximadamente 15 micras, preferentemente inferior a aproximadamente 5 micras, incluso más preferentemente inferior a aproximadamente 3 micras.

5 La distribución de tamaños de partícula es preferentemente $x_{10} < 0,8$ micras, es decir, un 10% de las partículas son menores de 0,8 micras, $x_{50} < 3,0$ micras, es decir, un 50% de las partículas son menores de 3,0 micras; o $x_{90} < 5,0$ micras, es decir, un 90% de las partículas son menores de 5,0 micras.

10 La matriz polimérica de las micropartículas comprende uno o más polímeros biodegradables. Con el término «polímero» se pretende hacer referencia a un homopolímero o un copolímero. En una realización preferida, la matriz polimérica de las micropartículas consta de uno o más polímeros biodegradables.

La matriz polimérica se diseña para que se degrade lo suficiente para ser transportada desde el sitio de administración dentro de un periodo de uno a 6 meses después de la liberación de todo o sustancialmente todo el agente activo.

15 Los polímeros preferidos de esta invención son poliésteres lineales y poliésteres de cadena ramificada (es decir, poliésteres que tienen cadenas lineales que radian desde un resto de poliol, por ejemplo, glucosa). Los poliésteres lineales se pueden preparar a partir de ácidos α -hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido láctico y/o ácido glicólico, mediante condensación de los dímeros de lactona, remítase, por ejemplo, al documento US 3 773 919, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

20 Las cadenas de poliéster preferidas en los polímeros lineales o ramificados (estrella) son copolímeros de los restos de ácido α -carboxílico, ácido láctico y ácido glicólico, o de los dímeros de lactona. La proporción molar de lactida:glicolida de polilactida-co-glicolidas en los poliésteres lineales o ramificados es preferentemente de aproximadamente 75:25 a 25:75, por ejemplo, de 60:40 a 40:60, siendo de 55:45 a 45:55, por ejemplo, de 52:48 a 48:52 la más preferida. Se prefiere particularmente aproximadamente 50:50.

25 Los poliésteres lineales, por ejemplo, polilactida-co-glicolidas lineales (PLG), preferentemente utilizados de acuerdo con la invención tienen un peso molecular promedio ponderado (P_m) de entre aproximadamente 10 000 y aproximadamente 500 000 Da, por ejemplo, de entre aproximadamente 47 000 y aproximadamente 63 000, por ejemplo, de aproximadamente 50 000 Da. Dichos polímeros tienen una polidispersidad P_m/P_n , por ejemplo, de entre 1,2 y 2. Los ejemplos adecuados incluyen, por ejemplo, poli(D,L-lactida-co-glicolida), por ejemplo, que tiene una fórmula general $[(C_6H_8O_4)_x(C_4H_4O_4)_y]_n$ - (teniendo cada uno de x, y y n un valor tal que la suma total proporciona los P_m indicados anteriormente), por ejemplo, los comercializados, por ejemplo, Resomers® de Boehringer Ingelheim, en particular Resomers® RG, por ejemplo, Resomer® RG 502, 502H, 503, 503H, 504, 504H.

35 Los poliésteres ramificados, por ejemplo, polilactida-co-glicolidas ramificadas, utilizados preferentemente de acuerdo con la invención se pueden preparar utilizando compuestos polihidroxi, por ejemplo, poliol, por ejemplo, glucosa o manitol como iniciador. Estos ésteres de un poliol se conocen y se describen, por ejemplo, en el documento GB 2 145 422 B, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia. El poliol contiene al menos 3 grupos hidroxilo y tiene un peso molecular de hasta 20 000 Da, con al menos 1, preferentemente al menos 2, por ejemplo, estando como media 3 de los grupos hidroxilo del poliol en forma de grupos éster, que contienen cadenas de polilactida o co-polilactida. Habitualmente, se utiliza un 0,2% de glucosa para iniciar la polimerización. Los poliésteres ramificados (Glu-PLG) tienen un resto de glucosa central que tiene rayos de cadenas de polilactida lineales, por ejemplo, tienen una estructura con forma de estrella.

45 Los poliésteres ramificados que tienen un resto de glucosa central que tienen rayos de cadenas de polilactida-co-glicolida lineales (Glu-PLG) se pueden preparar haciendo reaccionar un poliol con una lactida y preferentemente también una glicolida a una temperatura elevada en presencia de un catalizador, lo cual hace factible una polimerización por apertura de anillo.

50 Los poliésteres ramificados que tienen un resto de glucosa central que tiene rayos de cadenas de polilactida-co-glicolida lineales (Glu-PLG) preferentemente tienen un peso molecular promedio ponderado P_m en el intervalo de aproximadamente 10 000 a 200 000, preferentemente de 25 000 a 100 000, especialmente de 35 000 a 60 000 o de 47 000 a 63 000, por ejemplo, aproximadamente 50 000 Da, y una polidispersidad, por ejemplo, de desde 1,5 hasta 3,0, por ejemplo, desde 1,7 hasta 2,5. Las viscosidades intrínsecas de los polímeros de estrella de P_m 35 000 o P_m 60 000 son de 0,20 dl/g a 0,70 dl/g, tal como, por ejemplo, de 0,36 o 0,51 dl/g, respectivamente, en acetona o cloroformo. Un polímero de estrella que tiene un P_m de 53 800 tiene una viscosidad de 0,25 dl/g a 0,50 dl/g en acetona o cloroformo tal como, por ejemplo, 0,34 dl/g en acetona a temperatura ambiente.

60 Preferentemente, la matriz polimérica comprende una polilactida-co-glicolida lineal y una ramificada. Más preferentemente, la matriz polimérica comprende un Resomer® RG y un polímero de polilactida-co-glicolida de estrella que tiene un peso molecular promedio ponderado de entre aproximadamente 47 000 y aproximadamente 63 000, por ejemplo, aproximadamente 50 000 Da. La proporción de polilactida-co-glicolida lineal respecto a la ramificada preferentemente es de 50: 50 a 25: 75. Más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 50: 50.

La matriz polimérica puede estar presente en una cantidad total de aproximadamente un 40 a un 99% en peso de las micropartículas.

- 5 La presente invención en otra realización proporciona un proceso para la preparación de micropartículas de la invención que comprende
- (i) preparación de una fase orgánica interna que comprende
 - (ia) disolver los polímeros en cloruro de metileno en una concentración de un 14,24% a un 17,45%, preferentemente de un 15,0% a un 16,5%, incluso más preferida de aproximadamente un 15,9% (peso/peso).
y opcionalmente
 - disolver/dispersar un agente que influya en la porosidad en la solución obtenida en el paso (ia), o
 - añadir una sal básica a la solución obtenida en el paso (ia),
 - añadir un tensioactivo a la solución obtenida en el paso (ia);
 - (ib) suspender el compuesto de la invención en la solución de polímero obtenida en el paso (ia), o disolver el compuesto de la invención en un disolvente miscible con el disolvente utilizado en el paso (ia) y mezclar dicha solución con la solución de polímero, o disolver directamente el compuesto de la invención en la solución de polímero, o disolver el compuesto de la invención en forma de una sal hidrosoluble en una fase acuosa y emulsionar dicha solución acuosa con la solución de polímero (ia);
 - (ii) preparación de una fase acuosa externa que comprende
 - (iia) preparar un tampón para ajustar el pH a 7-7,5, por ejemplo, tampón de acetato o fosfato, por ejemplo, Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 , y
 - (iib) disolver un estabilizante en la solución obtenida en el paso (iia);
 - (iii) mezclar la fase orgánica interna con la fase acuosa externa, por ejemplo, con un dispositivo que crea fuerzas de alto cizallamiento, por ejemplo, con una turbina o un mezclador estático, o aplicando ultrasonidos o mediante homogeneización ultrasónica para formar una emulsión; y
 - (iv) endurecer las micropartículas mediante evaporación de disolvente o extracción de disolvente, lavar las micropartículas, por ejemplo, con agua, recoger y secar las micropartículas, por ejemplo, liofilizando o secando al vacío.

Los disolventes orgánicos adecuados para los polímeros incluyen hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo o hexafluoroisopropanol o acetato de etilo. El disolvente orgánico preferido es cloruro de metileno. La concentración de la mezcla polimérica en cloruro de metileno se encuentra entre un 14,24% y un 17,45% (peso de polímero por peso de solución de polímero), preferentemente de un 15,0% a un 16,5%, incluso más preferida aproximadamente un 15,9% (peso/peso).

- Los ejemplos adecuados de un estabilizante para el paso (iib) incluyen
- a) Alcohol polivinílico (PVA), que tiene preferentemente un peso molecular promedio ponderado de aproximadamente 10 000 a aproximadamente 150 000 Da, por ejemplo, aproximadamente 30 000 Da. Convenientemente, el alcohol polivinílico tiene una baja viscosidad que tiene una viscosidad dinámica de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9 mPa s cuando se mide en forma de solución acuosa al 4% a 20 °C o mediante DIN 53015. De forma adecuada, el alcohol polivinílico se puede obtener a partir de la hidrólisis del acetato de polivinilo. Preferentemente, el contenido del acetato de polivinilo es de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 90% del alcohol polivinílico. Convenientemente, el grado de hidrólisis es de aproximadamente un 85% a aproximadamente un 89%. Habitualmente, el contenido de acetilo residual es de aproximadamente un 10 a un 12%. Las marcas preferidas incluyen Mowiol® 4-88, 8-88 y 18-88 que se puede adquirir de Clariant AG Suiza. Preferentemente, el alcohol polivinílico se encuentra presente en una cantidad de desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 5%, por ejemplo, aproximadamente un 0,5% en peso del volumen de la fase acuosa externa;
 - b) hidroxietilcelulosa (HEC) y/o hidroxipropilcelulosa (HPC), por ejemplo, formada mediante reacción de la celulosa con óxido de etileno y óxido de propileno, respectivamente. La HEC y la HPC se encuentran disponibles en un amplio intervalo de tipos de viscosidad; preferentemente la viscosidad es media. Las marcas preferidas incluyen Natrosol® de Hercules Inc., por ejemplo, Natrosol® 250MR y Klucel® de Hercules Inc. Preferentemente, la HEC y/o la HPC se encuentran presentes en una cantidad total de desde aproximadamente un 0,01 hasta aproximadamente un 5%, por ejemplo, aproximadamente un 0,5%, en peso del volumen de la fase acuosa externa;
 - c) Polivinilpirrolidona, por ejemplo, de forma adecuada con un peso molecular de entre aproximadamente 2000 y 20 000 Da. Los ejemplos adecuados incluyen los conocidos comúnmente como Povidona K12 F con un peso molecular promedio de aproximadamente 2500 Da, Povidona K15 con un peso molecular promedio de aproximadamente 8000 Da o Povidona K17 con un peso molecular promedio de aproximadamente 10 000 Da. Preferentemente, la polivinilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad de desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 50%, por ejemplo, un 10% en peso del volumen de la fase acuosa externa;

- d) Gelatina, preferentemente gelatina porcina o de pescado. Convenientemente, la gelatina tiene una viscosidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 cps para una solución de un 10% a 20 °C. Habitualmente, el pH de una solución al 10% es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. Una marca adecuada tiene un alto peso molecular, por ejemplo, gelatina de pescado de alto peso molecular Norland que se puede adquirir de Norland Products Inc, Cranbury Nueva Jersey, EE. UU.
- 5 Preferentemente, la gelatina se encuentra presente en una cantidad de desde aproximadamente un 0,01 hasta aproximadamente un 5%, por ejemplo, aproximadamente un 0,5% en peso del volumen de la fase acuosa externa.
- 10 Preferentemente, se utiliza alcohol polivinílico o gelatina. El más preferido es alcohol polivinílico, especialmente PVA 18-88.
- En una realización preferida, el proceso para producir micropartículas comprende los pasos de
- disolver una mezcla de un polímero de polilactida-co-glicolida lineal y un polímero de polilactida-co-glicolida ramificado en cloruro de metileno,
 - 15 - añadir esta solución de polímero al principio activo pamoato del Compuesto A,
 - preparar una solución acuosa de sales de fosfato y alcohol polivinílico
 - mezclar la solución de polímero/principio activo con la solución de fosfato/alcohol polivinílico,
 - evaporar el cloruro de metileno y eliminar por filtración las micropartículas obtenidas,
 - 20 donde la concentración de la mezcla polimérica en cloruro de metileno es de entre un 14,2% y un 17,5% de peso por peso.
- Se prefiere incluso más una concentración de la mezcla polimérica en cloruro de metileno de aproximadamente un 15,9% de peso por peso.
- 25 Las micropartículas resultantes pueden tener un diámetro de unas pocas submicras a unos pocos milímetros, por ejemplo, se aspira a diámetros de como máximo aproximadamente 250 micras, por ejemplo, de 10 a 200 micras, preferentemente de 10 a 130 micras, más preferentemente de 10 a 90 micras, incluso más preferentemente de 10 a 60 micras, por ejemplo, con el fin de facilitar el paso a través de una aguja de inyección. Se prefiere una distribución de tamaños de partícula estrecha. Por ejemplo, la distribución de tamaños de partícula preferida es $x_{10} < 15$ micras, $x_{50} < 40$ micras y $x_{90} < 70$ micras.
- 30 La uniformidad de contenido de las micropartículas y de una dosis unitaria es excelente. Se pueden producir dosis unitarias que varían de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 125%, por ejemplo, de aproximadamente un 85 a aproximadamente un 115%, por ejemplo, de aproximadamente un 90 a aproximadamente un 110%, o de aproximadamente un 95 a aproximadamente un 105%, de la dosis teórica.
- 35 Las micropartículas en estado sólido se pueden, por ejemplo, mezclar, por ejemplo, recubrir, con un agente antiaglomerante o, por ejemplo, cubrir con una capa de agente antiaglomerante, por ejemplo, en una jeringa o vial prellenado.
- 40 Los agentes antiaglomerantes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, glucosa, dextrosa, sacarosa, cloruro de sodio o polímeros hidrosolubles tales como polivinilpirrolidona o polietilenglicol, por ejemplo, con las propiedades descritas anteriormente.
- 45 Preferentemente, un agente antiaglomerante se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10%, por ejemplo, aproximadamente un 4% en peso de las micropartículas.
- Antes de la administración, las micropartículas se suspenden en un vehículo adecuado para la inyección.
- 50 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende las micropartículas de la invención en un vehículo. El vehículo puede contener opcionalmente además: a) uno o más agentes humectantes; y/o b) uno o más agentes de tonicidad, y/o c) uno o más agentes que aumentan la viscosidad.
- 55 Preferentemente, el vehículo tiene una base acuosa, por ejemplo, puede contener agua, por ejemplo, desionizada, y opcionalmente un tampón para ajustar el pH hasta 7-7,5, por ejemplo, un tampón de fosfato tal como una mezcla de Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 , y uno o más de los agentes a), b) y/o c) indicados anteriormente.
- 60 Sin embargo, cuando se utiliza agua como vehículo, puede que las micropartículas de la invención no se suspendan y puede que floten en lo alto de la fase acuosa. Para mejorar la capacidad de las micropartículas de la invención para suspenderse en un medio acuoso, el vehículo comprende preferentemente un agente humectante a). El agente humectante se elige para permitir una suspensión rápida y adecuada de las micropartículas en el vehículo. Preferentemente, las micropartículas son humedecidas rápidamente por el vehículo y forman rápidamente una suspensión en él.

Los agentes humectantes adecuados para suspender las micropartículas de la invención en un vehículo con base acuosa incluyen tensioactivos no iónicos tales como poloxámeros, o ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilenados, cuyas características se han descrito anteriormente. Se puede utilizar una mezcla de agentes humectantes. Preferentemente, el agente humectante comprende Pluronic F68, Tween 20 y/o Tween 80.

El agente o agentes humectantes pueden estar presentes en de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1% en peso de la composición a administrar, preferentemente de un 0,01 a un 0,05% y pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 0,01 a 5 mg/mL del vehículo, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/mL.

Preferentemente, el vehículo comprende además un agente de tonicidad b) tal como manitol, cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, sacarosa o glicerina. Preferentemente, el agente de tonicidad es manitol.

La cantidad de agente de tonicidad se elige para ajustar la isotonicidad de la composición a administrar. En caso de que las micropartículas contengan un agente de tonicidad, por ejemplo, para reducir la aglomeración como se ha mencionado anteriormente, la cantidad de agente de tonicidad debe entenderse como la suma de ambos. Por ejemplo, el manitol puede ser preferentemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% en peso de la composición a administrar, preferentemente aproximadamente un 4,5%.

Preferentemente, el vehículo comprende además un agente que aumenta la viscosidad c). Los agentes que aumentan la viscosidad adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), sorbitol, polivinilpirrolidona o monoestearato de aluminio.

Se puede utilizar convenientemente CMC-Na con una baja viscosidad. Las realizaciones pueden ser como se han descrito anteriormente. Habitualmente, se utiliza una CMC-Na con un peso molecular bajo. La viscosidad puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mPa s, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mPa s cuando se mide como una solución acuosa al 1% (p/v) a 25 ° C en un viscosímetro Brookfield LVT con un husillo 1 a 60 rpm, o una viscosidad de 1 a 15 mPa * s para una solución de NaCMC 7LF (bajo peso molecular) como una solución de un 0,1 a un 1% en agua.

Se puede utilizar una polivinilpirrolidona que tiene propiedades tal como se han descrito anteriormente.

Un agente que aumenta la viscosidad, por ejemplo, CMC-Na, puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 2%, por ejemplo, aproximadamente un 0,7% o aproximadamente un 1,75% del vehículo (en volumen), por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/mL en el vehículo, por ejemplo, aproximadamente 7 mg/mL o aproximadamente 17,5 mg/mL.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit que comprende micropartículas de la invención y un vehículo de la invención. Por ejemplo, el kit puede comprender micropartículas que comprenden la cantidad exacta de compuesto de la invención a administrar, por ejemplo, tal como se describe a continuación, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mL, por ejemplo, aproximadamente 2 mL del vehículo de la invención.

En una realización, puede llenarse un recipiente con las micropartículas secas, opcionalmente en una mezcla con un agente antiaglomerante, por ejemplo, un vial o una jeringa, y esterilizarse, por ejemplo, utilizando irradiación γ . Antes de la administración, las micropartículas se pueden suspender en el recipiente añadiendo un vehículo adecuado, por ejemplo, el vehículo descrito anteriormente. Por ejemplo, las micropartículas, opcionalmente en forma de mezcla con un agente antiaglomerante, un agente que aumenta la viscosidad y/o un agente de tonicidad, y el vehículo para la suspensión se pueden alojar por separado en una jeringa con cámara doble. Una mezcla de las micropartículas con un agente antiaglomerante y/o un agente que aumenta la viscosidad y/o un agente de tonicidad, también forma parte de la invención.

En otra realización, las micropartículas esterilizadas secas en condiciones estériles, opcionalmente en forma de mezcla con un agente antiaglomerante, se pueden suspender en un vehículo adecuado, por ejemplo, el vehículo descrito anteriormente y se puede llenar un recipiente con ellas, por ejemplo, un vial o una jeringa. El disolvente del vehículo, por ejemplo, el agua, se puede eliminar a continuación, por ejemplo, liofilizando o evaporando al vacío, lo que da lugar a una mezcla de las micropartículas y los componentes sólidos del vehículo en el recipiente. Antes de la administración, las micropartículas y los componentes sólidos del vehículo se pueden suspender en el recipiente añadiendo un vehículo adecuado, por ejemplo, agua, por ejemplo, agua para infusión o preferentemente una solución tampón de fosfato de baja molaridad. Por ejemplo, la mezcla de las micropartículas, opcionalmente el agente antiaglomerante y los componentes sólidos del vehículo y el vehículo para la suspensión, por ejemplo, agua, se pueden alojar por separado en una jeringa con cámara doble.

Las micropartículas y las composiciones de la invención son útiles

- 5 a) para la prevención o el tratamiento de afecciones con una etiología que comprende o se asocia con una secreción de GH en exceso y/o un exceso de IGF-1, por ejemplo, en el tratamiento de la acromegalia, así como en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, especialmente complicaciones de esta, por ejemplo, angiopatía, retinopatía proliferativa diabética, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del alba, y otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación de insulina o glucagón, por ejemplo, obesidad, por ejemplo, obesidad mórbida u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica.
- 10 b) en el tratamiento de la fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedad de Grave, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o artritis reumatoide, enfermedad renal poliquística, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome de diarrea acuosa, diarrea relacionada con el SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan una hormona gastrointestinal (por ejemplo, tumores GEP, por ejemplo, vipomas, glucagonomas, insulinos, carcinoides y similares), neoplasias malignas linfocíticas, por ejemplo, linfomas o leucemias, carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo, sangrado esofágico varicoso,
- 15 c) para la prevención o el tratamiento de la angiogénesis, trastornos inflamatorios tal como se han indicado anteriormente que incluyen enfermedades oculares inflamatorias, edema macular, por ejemplo, edema macular cistoide, edema macular cistoide idiopático, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, trastornos relacionados con la neovascularización coroidea y retinopatía proliferativa,
- 20 d) para prevenir o combatir las enfermedades de vasos injertados, por ejemplo, vasculopatías por alo- o xenotrasplantes, por ejemplo, aterosclerosis de vasos injertados, por ejemplo, en un trasplante de un órgano, por ejemplo, trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón o pancreático, o para prevenir o tratar la estenosis de injerto venoso, la restenosis y/o la oclusión vascular después de una lesión vascular, por ejemplo, provocada por procedimientos de cateterización o procedimientos de raspado vascular tales como angioplastia transluminal percutánea, tratamiento láser u otros procedimientos invasivos que alteran la integridad de la íntima o el endotelio vascular,
- 25 e) para tratar tumores que expresan o acumulan receptores de somatostatina tales como tumores de la pituitaria, por ejemplo, enfermedad o síndrome de Cushing, tumores gastroenteropancreáticos, carcinoides, del sistema nervioso central, de mama, prostáticos (que incluyen cáncer de próstata hormonorefractario avanzado), ováricos o de colon, cáncer de pulmón microcítico, obstrucción intestinal maligna, paragangliomas, cáncer renal, cáncer de piel, neuroblastomas, feocromocitomas, carcinomas de tiroides medulares, mielomas, linfomas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, tumores óseos y metástasis de estos, así como trastornos autoinmunitarios o inflamatorios, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Graves u otras enfermedades oculares inflamatorias.
- 30

35 Preferentemente, las micropartículas y las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de la acromegalia y el cáncer, por ejemplo, enfermedad o síndrome de Cushing, carcinoides.

Las propiedades de las micropartículas y las composiciones de la invención se pueden evaluar en pruebas con animales estándar o ensayos clínicos.

40 Las micropartículas y las composiciones de la invención se toleran bien.

Los compuestos de la invención se liberan de las micropartículas de la invención y de las composiciones de la invención durante un periodo de varias semanas, por ejemplo, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 8 semanas, preferentemente de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 6 semanas.

45 La dosis apropiada de la composición de la invención variará, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la afección a tratar (por ejemplo, el tipo de enfermedad o la naturaleza de la resistencia), el fármaco utilizado, el efecto deseado y el modo de administración.

50 En general, se obtienen resultados satisfactorios durante la administración, por ejemplo, administración parenteral, con dosis del orden de desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 100 mg, por ejemplo, de 0,2 a aproximadamente 35 mg, preferentemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 100 mg de Compuesto A por inyección por mes o de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1,2 mg, por ejemplo, de 0,03 a 0,3 mg por kg de peso corporal por mes. Las dosis mensuales adecuadas para los pacientes se encuentran, por tanto, en el orden de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 100 mg de Compuesto A.

55 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin ninguna limitación:

Ejemplo 1: Micropartículas

60 Los polímeros se disuelven en una cantidad de cloruro de metileno indicada en la Tabla 1. A continuación, se añade la solución de polímero al pamoato del Compuesto A. La suspensión resultante se trata con un Ultra-Turrax durante 1 min.

Se calientan 2 L de agua hasta 90 °C. Durante el calentamiento, se añaden las sales de fosfato en una cantidad proporcionada en la Tabla 1 una después de otra. A 90 °C, se añade PVA 18-88 en una cantidad proporcionada en la Tabla 1. A continuación, la solución resultante se enfría hasta 20 °C y se rellena con agua hasta el volumen requerido.

- 5 La suspensión de polímero/fármaco y la solución de PVA/fosfato se mezclan con tasas de bombeo constantes de 90 mL/min y 1800 mL/min a una velocidad de mezcla de 3300 upm, se evapora el cloruro de metileno al vacío utilizando un programa de temperaturas, que calienta 2 °C por 20 min durante 300 min. Posteriormente, las micropartículas se eliminan por filtración, se lavan con agua (WBU) y se secan a presión reducida (0,1 mbar) a temperatura ambiente.
- 10 Se llenan viales con las micropartículas secas, se evacúan y se someten a esterilización terminal. La esterilización terminal se lleva a cabo con irradiación gamma aplicando una dosis de irradiación de 27,7 a 34,1 kGy.

Tabla 1 (Cantidades proporcionadas en g)

	Ejemplo 1	Ejemplo de referencia (Ej. 8 del documento WO05/046645)
Polímero de estrella: Poli-(D,L-lactida-co-glicolida) con un P _m de aproximadamente 50 000 Da Proporción molar lactida:glicolida 50:50	1,30	1,278
Resomer RG 502H Proporción molar lactida:glicolida 50:50	1,30	1,278
Cloruro de metileno	13,780	16,926
Pamoato del Compuesto A	1,401	1,445
Alcohol polivinílico (PVA) 18-88	15,00	15,00
KH ₂ PO ₄	5,43	5,43
Na ₂ HPO ₄ anhidro	22,71	22,71
Agua (WBU)	Ad 3.0 l	Ad 3.0 l

Ejemplo 2: Composiciones de vehículo A a G

- 15 Se disuelven CMC-Na, manitol y Pluronic F68 en la cantidad que se indica en la Tabla 2 en aproximadamente 15 mL de agua desionizada caliente a una temperatura de aproximadamente 90 °C en condiciones de agitación vigorosa con un agitador magnético. La solución transparente resultante se enfría hasta 20 °C y se le añade agua desionizada hasta llegar a 20,0 mL.

20 **Tabla 2 (Cantidades proporcionadas en g)**

	A	B	C	D	E	F	G
CMC-Na	0	0	0,05	0,14	0,28	0,35	0,40
Manitol	0	1,04	0,99	0,90	0,76	0,74	0,68
Pluronic F68	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

El vehículo D se prefiere para el uso con las micropartículas en viales

El vehículo E se prefiere para el uso en la jeringa de cámara doble.

Ejemplo 3: Liberación de Compuesto A desde las micropartículas

- 25 Las micropartículas del ejemplo 1 y del Ejemplo de referencia en una cantidad correspondiente a 4 mg de Compuesto A por kg del conejo se suspenden en 1 mL de la composición de vehículo D. La suspensión se homogeneiza agitando durante aproximadamente 30 segundos y se inyecta en el músculo gastrocnemio de conejos (conejos de tipo chinchilla bastarda machos, de aproximadamente 7 meses de edad), que pesaban aproximadamente 3 kg antes del inicio del estudio, utilizando una aguja de 19G.

- 30 Se recogen muestras sanguíneas (aproximadamente 1 mL) durante 55 días. Los niveles plasmáticos de Compuesto A se determinan utilizando un método ELISA. La concentración promedio de Compuesto A después de la administración se proporciona en la Tabla 3. Se observa que el AUC promedio (0-55 d) es 287 ng/mL d, para el ejemplo 1 y 227 ng/mL d para el ejemplo de referencia.

Tabla 3 (concentración promedio en ng/mL)

Tiempo tras la administración [días]	0	0,021	0,042	0,083	0,167	0,25	1	2	3	6	9
Micropartículas de Ej. 1	0	2,20	3,64	6,66	8,33	8,04	3,69	2,87	2,34	3,83	6,46
Micropartículas del Ejemplo de referencia	0	12,40	11,51	17,61	17,13	13,09	5,73	4,58	4,58	13,32	9,15

Tiempo tras la administración [días]	13	16	20	23	27	30	34	37	41	44	49
Micropartículas de Ej. 1	8,30	8,95	12,50	10,31	7,46	7,76	6,45	3,20	1,03	1,01	0,53
Micropartículas del Ejemplo de referencia	4,82	4,93	6,89	6,22	7,71	3,30	1,39	0,88	0,47	0,0	0,0

Ejemplo 4: Liberación pico del Compuesto A a partir de las micropartículas

5

Las pruebas de disolución se llevaron a cabo en un baño agitador fijado a 37 °C, 80 min⁻¹ (n=3) durante 24 h. Las muestras se pesaron en bolsas de poliéster de 4x4 cm y se sellaron herméticamente. Las bolsas de las muestras se colocaron en botellas de Schott de 50 mL y se añadieron 50 mL de medio precalentado (37 °C). El medio se preparó disolviendo, por ejemplo, 2,98 g de hidrógenofosfato disódico dihidratado, 8,0 g de cloruro sódico, 0,19 g de dihidrógenofosfato potásico, 0,01 g de cloruro de benzalconio y 0,2 g de tween 80 en 1000 mL de agua y se ajusta el pH con ácido fosfórico al 85% a 7,4.

10

Después de 24 h se aspiró el medio. Los datos se normalizaron respecto al peso de la muestra dentro de las bolsas individuales. El pico se puede medir como % de Contenido de fármaco que es el porcentaje de fármaco liberado relativo al ensayo determinado anteriormente, es decir, si 100 mg de MP contienen 25 mg de Compuesto A y se liberan 0,25 mg de Compuesto A después de 24 h, esto significa que el pico es un 1%.

15

Tabla 4 (pico como % de contenido de fármaco)

Pico	0 h	24 h
Micropartículas de Ej. 1	0%	0,75%
Micropartículas del Ejemplo de referencia	0%	1,59%

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para liberación extendida que comprende micropartículas con una matriz polimérica que comprende un polímero de polilactida-co-glicolida lineal y uno ramificado y pamoato de pasireotida como principio activo
5 producido suspendiendo pamoato de pasireotida en una solución de polímero, donde dicha solución de polímero comprende cloruro de metileno y una mezcla polimérica de dicho polímero de polilactida-co-glicolida lineal y dicho polímero de polilactida-co-glicolida ramificado, donde la concentración de la mezcla polimérica en cloruro de metileno es de entre un 14,24% y un 17,45% (peso de polímero por peso de solución de polímero).
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la matriz polimérica comprende un polímero de polilactida-co-glicolida lineal que tiene un peso molecular promedio ponderado de entre 10 000 y aproximadamente 500 000 Da y un polímero de polilactida-co-glicolida ramificado que tiene un peso molecular promedio ponderado de entre aproximadamente 47 000 y aproximadamente 63 000 Da.
- 15 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde la proporción de la polilactida-co-glicolida lineal respecto a la ramificada es de aproximadamente 60:40 a 40:60.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha concentración de la mezcla polimérica en cloruro de metileno es de un 15,9% (peso de polímero por peso de solución de polímero).
20 5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además un tensioactivo, un agente que influye en la porosidad y/o una sal básica.
6. Proceso para producir micropartículas que comprende
25 - disolver una mezcla de un polímero de polilactida-co-glicolida lineal y un polímero de polilactida-co-glicolida ramificado en cloruro de metileno,
- suspender el principio activo pamoato de pasireotida en esta solución de polímero,
- preparar una solución de tampón acuoso que comprende un estabilizante
- mezclar la suspensión de principio activo/solución de polímero con la solución de tampón/estabilizante,
30 - evaporar el cloruro de metileno y eliminar por filtración las micropartículas obtenidas,
donde la concentración de la mezcla polimérica en cloruro de metileno es de entre un 14,2% y un 17,5% de peso por peso.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la concentración de la mezcla de polímero en cloruro de metileno
35 de aproximadamente un 15,9% en peso por peso.
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde el polímero de polilactida-co-glicolida lineal tiene un peso molecular promedio ponderado de entre 10 000 y aproximadamente 500 000 Da y el polímero de polilactida-co-glicolida ramificado tiene un peso molecular promedio ponderado de entre aproximadamente 47 000 y aproximadamente 63 000 Da.
40 9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde la proporción de polilactida-co-glicolida lineal respecto a la ramificada es de aproximadamente 60:40 a 40:60.
- 45 10. Micropartículas que se pueden obtener mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9.
11. Micropartículas de acuerdo con la reivindicación 10 con un diámetro de 10 a 200 micras.
12. Micropartículas de acuerdo con la reivindicación 10 con una distribución de tamaños de partícula $x_{10} < 15$ micras, $x_{50} < 40$ micras y $x_{90} < 70$ micras.
50 13. Micropartículas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 que comprenden además un tensioactivo, un agente que influye en la porosidad y/o una sal básica.
- 55 14. Un kit que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo con base acuosa.
15. Un kit de acuerdo con la reivindicación 14, donde el vehículo con base acuosa comprende un agente humectante, un agente de tonicidad y un agente que aumenta la viscosidad.
60 16. Un kit de acuerdo con la reivindicación 15, donde el agente humectante se selecciona entre un poloxámero y/o un éster de ácidos grasos y sorbitán polioxietilenado.

17. Un kit de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, donde el agente de tonicidad se selecciona entre manitol, cloruro sódico, glucosa, dextrosa, sacarosa y glicerina.
- 5 18. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde el agente que aumenta la viscosidad se selecciona entre carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), sorbitol, polivinilpirrolidona y monoestearato de aluminio.
19. Un kit de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en viales donde el vehículo con base acuosa comprende carboximetilcelulosa sódica, manitol y poloxámero 188.

Fig. 1: Concentración media de Compuesto A después de la administración de una única dosis en seres humanos

