

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 273**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)
A61L 31/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2009 PCT/US2009/049118**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009 WO09158724**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2009 E 09771255 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2306991**

54 Título: **Administración inyectable de micropartículas y composiciones para ello**

30 Prioridad:

27.06.2008 US 76454 P

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

01.07.2020

73 Titular/es:

**TEPHA, INC. (50.0%)
99 Hayden Avenue East Wing Suite 360
Lexington, MA 02421, US y
EVONIK CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MARKLAND, PETER;
WINCHESTER, GARY, ANTHONY;
TICE, THOMAS, ROBERT y
MARTIN, DAVID, P.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 770 273 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

Administración inyectable de micropartículas y composiciones para ello

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones inyectables de micropartículas y a las composiciones y los métodos para fabricarlas, sus usos y kits de las mismas.

10 Antecedentes de la invención

El diámetro de una aguja a través de la cual se administra una suspensión inyectable de micropartículas se puede describir, en términos prácticos, tanto mediante el diámetro exterior ("DE") de la propia aguja como por el diámetro interior del orificio o abertura interna de la aguja, lo que se denomina como el diámetro interno ("DI") de la aguja. El diámetro interno de la aguja debe ser lo suficientemente grande como para permitir que una suspensión de micropartículas pase a su través sin que las micropartículas obstruyan o bloqueen de cualquier otra forma el flujo de material a través de la aguja. Adicionalmente, el diámetro externo de la aguja debe estar adecuadamente dimensionado para la aplicación en particular.

En el caso de la administración parenteral de una suspensión de micropartículas, por ejemplo, la administración mediante una vía subcutánea o intramuscular, el diámetro externo de la aguja debe estar adecuadamente dimensionado para minimizar el dolor y la incomodidad del paciente en la medida de lo posible según las necesidades clínicas, quirúrgicas, médicas o farmacéuticas. En otras aplicaciones, el diámetro externo de la aguja debe estar adecuadamente dimensionado para facilitar el uso o la administración para la aplicación individual. A menudo, las aplicaciones farmacéuticas utilizan agujas comprendidas en el intervalo de 19G a 30G. "G" se refiere al calibre o número de calibre de la aguja. Cuando menor sea el número de calibre, mayor será el diámetro de la aguja. El calibre se puede convertir en unidades SI (metros) usando la Tabla 1. En otros casos, tales como en infusiones, cirugía, procedimientos de cateterización y otras intervenciones con dispositivos médicos, el diámetro externo de la aguja (tubo) está limitado por el equipo que se utiliza para llevar a cabo un procedimiento concreto. La aguja puede variar tanto en longitud como en diámetro.

Existe un equilibrio entre el diámetro interno y externo de una aguja que se puede usar para administrar una composición de micropartículas en una aplicación en particular. El diámetro interno debe ser lo suficientemente grande para realizar la inyección con facilidad y evitar el taponamiento, la separación de las micropartículas del vehículo de inyección, imposibilidad de administrar todos los tamaños de micropartículas, u otros bloqueos, reconociendo al mismo tiempo la necesidad del mercado de utilizar agujas de diámetro más pequeño para minimizar el dolor y la incomodidad del paciente. De manera típica, las agujas de diámetro más pequeño ofrecen más versatilidad y practicidad y son menos dolorosas para el sujeto.

Además, para una aguja de un tamaño dado, es deseable poder administrar mayores cantidades de la composición de micropartículas mediante la administración de suspensiones que contengan un mayor contenido de sólidos de la composición de micropartículas.

La capacidad de uso de una jeringa o inyectabilidad se refiere a la capacidad de una suspensión inyectable de micropartículas para fluir a través de una aguja o dispositivo de pequeño diámetro o, como alternativa, para que una suspensión inyectable de micropartículas se pueda administrar, inyectar o administrar correctamente mediante una aguja o dispositivo que tenga una geometría de diámetro pequeño definida. Los diversos factores que afectan a la inyectabilidad y las estrategias para mejorar la inyectabilidad se describen en la patente de Estados Unidos 6.667.061 de Ramstack et al.

Se pueden utilizar diversas estrategias para mejorar, conservar, retener o mejorar de cualquier otra forma la inyectabilidad de las suspensiones de micropartículas. Una estrategia es preparar micropartículas más pequeñas. El desplazamiento del intervalo de tamaños de la composición de micropartículas hasta un tamaño de partícula más pequeño puede mejorar la inyectabilidad disminuyendo simplemente el potencial de formación de agregados u otros bloqueos en la aguja. Este enfoque también puede permitir el uso de agujas de diámetro más pequeño para la administración. El uso de micropartículas más pequeñas puede suponer una limitación, sin embargo, puesto que las micropartículas más pequeñas pueden tener propiedades médicas o biológicas diferentes. Por ejemplo, las micropartículas pequeñas, especialmente las que tienen un tamaño menor de 10 µm, pueden quedar capturadas en las células del sistema inmunitario (véase la patente de los Estados Unidos 5.942.252 de Tice et al.) lo que potencialmente produce respuestas inmunitarias no deseadas en el sujeto y/o un aclaramiento más rápido mediante el sistema reticuloendotelial ("RES"), disminuyendo de esta forma la eficacia terapéutica de la composición. Cuando la captación celular no es el objetivo previsto, puede ser indeseable reducir el tamaño de las micropartículas.

Adicionalmente, la reducción en el tamaño de las micropartículas puede afectar negativamente la velocidad de liberación del agente bioactivo y el curso temporal, incluida la duración durante la cual el agente bioactivo se libera de la composición, convirtiendo el material resultante en indeseable para su uso previsto. Por ejemplo, la reducción

en el tamaño o en el diámetro de la micropartícula puede hacer que un agente bioactivo se libere demasiado rápidamente.

5 Una segunda estrategia que se ha utilizado para mejorar la inyectabilidad de una suspensión de micropartículas es modificar las propiedades del propio vehículo de inyección. Por ejemplo, se han utilizado vehículos de inyección que tienen una elevada viscosidad y una elevada concentración de tensioactivos para mejorar la capacidad de uso de una jeringa o inyectabilidad de las suspensiones de micropartículas. Véase la patente de los Estados Unidos 6.667.061 de Ramstack et al., que se titula "Preparation of Injectable Suspensions having Improved Injectability". Análogamente, la patente de Estados Unidos 5.658.593 de Orly et al. describe el uso de una solución transportadora biocompatible viscosa para ayudar en la inyección o administración de una suspensión de micropartículas. Las composiciones inyectables se administran utilizando un vehículo de inyección que contiene elevadas concentraciones de un agente modificador de la viscosidad, tales como carboximetilcelulosa sódica (CMC) u otros tipos de agentes potenciadores de la viscosidad de polisacáridos. Sin embargo, dichas composiciones viscosas tienen numerosos inconvenientes entre los que se incluyen la mayor presión necesaria para la administración y, por tanto, mayor dolor para el receptor.

Los productos de micropartículas comerciales existentes requieren el uso de agujas de diámetro relativamente grande para su administración o suministro. Los productos farmacéuticos comerciales que se administran en forma de suspensiones inyectables de micropartículas incluyen, entre otras, RISPERDAL® CONSTA® (risperidona), VIVITROL™ (naltrexona) y SANDOSTATIN LAR® (acetato de octreotida) que, como se indica en el 2007 Physician's Desk Reference, se administran mediante agujas de pared fina de calibre 20 (20G-TW), calibre 20 (20G) y calibre 19 (19G), respectivamente, que tienen diámetros externos en el intervalo de aproximadamente 0,035 pulgadas a 0,042 pulgadas (880 - 1070 μm) y diámetros internos del orificio en el intervalo de 0,023 pulgadas a 0,0315 pulgadas (580 - 800 μm). COAPTITE® (Boston Scientific), otros productos en micropartículas, se administran mediante una aguja 21-G.

Las composiciones de micropartículas comerciales, por lo tanto, se administran de forma típica usando agujas en el tamaño de aproximadamente 19G a 21G. Estas composiciones inyectables de micropartículas tienen, de forma típica, tamaños de partícula en el intervalo de aproximadamente 20-125 μm , con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 50-70 μm . Las relaciones entre el diámetro interno de las agujas (19G, 20G y 20G-TW con diámetros internos de 580-800 μm) y el diámetro de las micropartículas (60 μm) de estas formulaciones comerciales está comprendido de 9,6 a 13,0. Las composiciones de micropartículas comerciales se administran, de forma típica, en vehículos acuosos que contienen un agente modificador de la viscosidad y/o un tensioactivo. Las suspensiones de la composición de micropartículas en el vehículo de inyección se preparan, de forma típica, con un nivel de concentración en el intervalo de aproximadamente 10-40 % en peso (porcentaje de sólidos).

El uso de agujas de diámetro relativamente grande (calibre pequeño), tal como los descritos anteriormente, es indeseable para el paciente debido al dolor y la incomodidad asociadas con la inyección, que puede afectar al cumplimiento terapéutico del paciente en el mantenimiento y continuación de un programa de tratamiento global, incluidos los programas de tratamiento crónicos. Además, el envejecimiento de la población continúa respaldando la necesidad de atender al paciente fuera del escenario hospitalario o clínico, tal como en su casa o en ubicaciones de residencias de ancianos (no clínicas). El uso de agujas de diámetro más pequeño permite la administración de formulaciones de micropartículas en escenarios no clínicos tanto por los propios pacientes, miembros de la familia u otras personas en el hogar de los cuidadores. Esto puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, reduciendo el dolor y la incomodidad, reduciendo o retardando de esta forma la necesidad, frecuencia o duración, la atención hospitalaria.

Como resultado, existe la necesidad de composiciones de micropartículas que se puedan administrar a través de, en términos relativos, agujas de diámetro más pequeño y, en términos absolutos, agujas de diámetro pequeño, sin las desventajas de los métodos actuales de tener que reducir el tamaño de la micropartícula o de basarse en vehículos de inyección especiales.

Es por tanto un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones de micropartículas que se puedan administrar a través de, en términos relativos, agujas de diámetro más pequeño y, en términos absolutos, agujas pequeñas, sin las desventajas de los métodos actuales de tener que reducir el tamaño de la micropartícula o de basarse en vehículos de inyección especiales, métodos de fabricación de dichas composiciones de micropartículas y usos de las mismas.

Sumario de la invención

60 La presente invención proporciona un kit que comprende una composición inyectable de micropartículas que comprende una población de micropartículas, en la que las micropartículas comprenden al menos un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en (i) una combinación de poli(L-láctido) o poli(DL-láctido) y policaprolactona; (ii) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (iii) un copolímero de DL-láctido o L-láctido, glicólido y caprolactona; y (iv) una combinación de poli(L-láctido) o poli(DL-láctido) y policaprolactona premezclado con poli(láctido-co-glicólido), o una combinación de uno

cualquiera o más de los polímeros (i) a (iv), y un medio para inyectar una suspensión de las micropartículas en un vehículo líquido, teniendo la suspensión un contenido de sólidos de entre 10 % en peso hasta 100 % en peso, en el que el medio de inyección comprende una aguja u otro dispositivo con una luz, teniendo la aguja o el dispositivo un diámetro interno y externo, y

5 en el que:

(a) la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas de la población de micropartículas es de 2,0 a 4,5, preferentemente de 3,0 a 4,2 y más preferentemente de 3,0 a 3,8, cuando el medio es para inyectar una suspensión de las micropartículas en la que el vehículo se ha añadido a las micropartículas para formar una suspensión con un contenido de sólidos del 10 % en peso al <30 % en peso o

10 (b) la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas de la población de micropartículas es de 4,0 a 8,0, preferentemente de 4,0 a 7,6 y más preferentemente de 4,0 a 4,8, cuando el medio es para inyectar una suspensión de las micropartículas en la que el vehículo se ha añadido a las micropartículas para formar una suspensión con un contenido de sólidos \geq 30 % en peso, preferentemente del 30 al 60 % en peso, más preferentemente del 30 al 50 % en peso y con máxima preferencia de 30 al 45% en peso, y

en la que la composición de micropartículas se puede inyectar cuando las micropartículas se suspenden en un vehículo que consiste de agua, carboximetilcelulosa sódica al 0,5 % en peso y polisorbato 80 al 0,1 % en peso.

20 La presente invención también proporciona el uso el kit de la presente invención para su uso en medicina para suministrar a un sujeto mediante la administración a través de una aguja u otro dispositivo que incluye una luz que tiene un diámetro interno, la población de micropartículas suspendida en un vehículo líquido.

25 Las composiciones de micropartículas que proporcionan un flujo más rápido, facilidad de inyección mejorada, o inyectabilidad mejorada a su través, en comparación con las composiciones comercialmente disponibles, agujas de diámetro más pequeño y, en términos absolutos, agujas de diámetro pequeño, y métodos para fabricar y usar las mismas se describen en el presente documento. Las composiciones de micropartículas comprenden, de forma típica, una población de micropartículas poliméricas de tamaño y forma uniformes que presentan un flujo más rápido o una inyectabilidad mejorada cuando se administran como suspensiones a través de agujas de diámetro pequeño. Concentraciones de micropartículas más elevadas, es decir, mayor carga de sólidos en el vehículo, se pueden conseguir sobre las composiciones de micropartículas de referencia para el mismo diámetro interno de la aguja.

35 En una realización, las micropartículas formadas de copolímeros que tienen un porcentaje elevado de láctido y combinaciones de los mismos demuestran un flujo más rápido o una inyectabilidad mejorada (por ejemplo, como se usa en el presente documento, el paso a través de una agujas de diámetro más pequeño que las micropartículas formadas a partir de un homopolímero o combinaciones de un copolímero con un bajo contenido de láctido). En una realización preferida, las micropartículas se preparan a partir de: (1) una combinación de poli(DL-láctido), por ejemplo, poli(DL-láctido) y policaprolactona; (2) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (3) un copolímero de DL-láctido o L-láctido, glicólido y caprolactona; (4) una combinación de uno cualquiera o más de (1)-(3); o (5) una combinación de uno cualquiera o más de (1)-(3) con uno o más polímeros biocompatibles adicionales, en la que (1)-(3) son diferentes del uno o más polímeros biocompatibles adicionales.

45 En una realización particularmente preferida, las microesferas se preparan a partir de una combinación de poli(DL-láctido) y poli(caprolactona), en la que la mezcla contiene más de un 0,1 % en peso y hasta un 30 % en peso de policaprolactona y de un 70 % en peso a menos del 100 % en peso de poli(DL-láctido) o poli(L-láctido). En otra realización, las micropartículas se preparan a partir de un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona. Estas micropartículas se caracterizan por superficies nanotexturizadas o "con hoyuelos" que pueden ser el resultado de una separación de fases entre combinaciones de polímeros inmiscibles que produce dominios identificables. Los hoyuelos o nanotexturización pueden ser impresiones o depresiones cóncavas o convexas sobre la superficie de las nanopartículas o pueden ser planas.

50 En otra realización más, las micropartículas son una mezcla de estas micropartículas que presentan propiedades de flujo deseables y la capacidad de pasar a través de agujas pequeñas y micropartículas que no comparten estas propiedades cuando se analizan en solitario.

55 En una realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 2,0 a 4,5, preferentemente de 2,5 a 4,5, más preferentemente de 3,0 a 4,5, con máxima preferencia de 3,9 a 4,2, y el contenido de sólidos en las composiciones es del 10 % en peso al <30 % en peso. En otra realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 4,0 a 8,0, más preferentemente de 4,5 a 8,0, con máxima preferencia de 4,5 a 7,6, y el contenido de sólidos es \geq 30 % en peso.

60 En otra realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 4,0 a 6,6 y la concentración de micropartículas es \geq 30 % en peso. En una realización preferida, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 3,0 a 4,2 y la concentración de micropartículas es del 10 % en peso a < 30 % en peso o bien la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es

de 4,0 a 5,7 y la concentración de micropartículas es ≥ 30 % en peso.

Las composiciones de micropartículas se pueden usar para administrar agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. También se pueden usar para formar recubrimientos sobre un dispositivo, tal como un implante, para proporcionar propiedades superficiales mejoradas y/o para mejorar las propiedades del flujo circundante.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1E muestran la distribución de tamaño de partículas (tamaño de partículas (μm) frente al volumen (%)) para las cinco primeras muestras de ensayo del Ejemplo 23. La Figura 1A es la distribución de tamaños de la muestra de ensayo 1. La Figura 1B es la distribución de tamaños para la muestra de ensayo 2. La Figura 1C es la distribución de tamaños para la muestra de ensayo 3. La Figura 1D es la distribución de tamaños para la muestra de ensayo 4 y la Figura 1E es la distribución de tamaños para la muestra de ensayo 5.

15 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por consiguiente, por ejemplo, la referencia a "un vehículo" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento, elemento o circunstancia que se describe a continuación se puede producir o no, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia se produce y casos en que no.

Como se usa en el presente documento, un "% en peso" o "porcentaje en peso" o "porcentaje por peso" de un componente, salvo que se indique otra cosa de forma específica, se refiere a la relación entre el peso del componente y el peso total de la composición en la que el componente está incluido, expresada como un porcentaje.

Como se usa en el presente documento, un "porcentaje en moles" o "% moles" de un componente, salvo que se indique otra cosa de forma específica, se refiere a la relación entre el número de moles de del componente y el número total de moles de la composición en la que el componente está incluido, expresada como un porcentaje.

"Puesta en contacto" significa un caso de exposición en la que se produce un contacto físico cercano entre al menos una sustancia con otra sustancia.

"Premezcla", "mezcla", o "combinación" se utilizan generalmente en el presente documento para referirse a una combinación física de dos o más componentes distintos. En el caso de los polímeros, una premezcla, mezcla o combinación de polímeros es una mezcla o combinación física de dos o más polímeros diferentes. La mezcla puede ser homogénea o heterogénea.

"Agente bioactivo" y "agente activo" se utilizan indistintamente e incluye sin limitación sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan de forma local o sistémicamente en el organismo. Un agente biológicamente activo es una sustancia utilizada para el tratamiento (por ejemplo, agente terapéutico), prevención (por ejemplo, agente profiláctico), diagnóstico (por ejemplo, agente de diagnóstico), cura o mitigación de una enfermedad o patología, una sustancia que afecta a la estructura o función del organismo, o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos una vez que se han introducido en un entorno fisiológico predeterminado. Los ejemplos pueden incluir, aunque no de forma limitativa, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas, anticuerpos, azúcares, polisacáridos, nucleótidos, oligonucleótidos, aptámeros, ARNip, ácidos nucleicos y combinaciones de los mismos. "Agente bioactivo" incluye un agente individual y también pretende incluir una pluralidad de agentes bioactivos que incluyen, por ejemplo, combinaciones de dos o más agentes bioactivos.

"Copolímero" se utiliza en el presente documento para referirse a un único material polimérico que está comprendido de dos o más monómeros diferentes. El copolímero puede tener cualquier forma, tal como aleatorio, en bloques, de injerto, etc. Los copolímeros pueden tener cualquier grupo final, incluidos los grupos finales protegidos o ácidos.

"Suficiente" o "eficaz" significa una cantidad y/o tiempo necesario para conseguir uno o más resultados deseados.

"Biocompatible" como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier material y cualesquiera metabolitos o productos de degradación de los mismos que generalmente no son tóxicos para el receptor y no producen ningún efecto adverso significativo para el sujeto.

"Biodegradable" se refiere a un material que se degradará o se erosionará en condiciones fisiológicas produciendo unidades o especies químicas más pequeñas que se pueden metabolizar, eliminar o excretar por el sujeto.

"PHA", como se usa en el presente documento, se refiere a "polihidroxicanoato".

"Poli-4-hidroxitirato" o "poli(4-hidroxitirato)" como se utiliza en el presente documento, se refiere a un homopolímero de polihidroxicanoato que comprende unidades de 4-hidroxitirato. También se puede denominar como polímero TEPHAFLEX®, TEPHAFLEX®, P4HB o PHA4400. P4HB se puede preparar sintéticamente o a partir de fuentes biológicas, tales como bacterias y plantas.

"Copolímeros de poli-4-hidroxitirato" como se usa en el presente documento, se refiere a cualesquiera polímeros que comprenden 4-hidroxitirato con una o más unidades de ácido hidroxi diferentes. Estos copolímeros se pueden preparar sintéticamente o a partir de fuentes biológicas, tales como bacterias y plantas.

"Poli-4-hidroxitirato-co-3-hidroxitirato" como se refiere en el presente documento, se refiere a un copolímero de polihidroxicanoato que contiene unidades de 4-hidroxitirato y unidades de 3-hidroxitirato. Se puede denominar como P4HB3HB, copolímero TEPHELAST®, o TEPHELAST®. El % indicado después del polímero se refiere al porcentaje en moles del monómero de 4-hidroxitirato. el copolímero TEPHELAST® se puede preparar sintéticamente o a partir de fuentes biológicas, tales como bacterias o plantas, y se puede obtener de Tepha, Inc.

DL-PLG es poli(DL-láctido-co-glicólido) preparado a partir de las relaciones molares indicadas de DL-láctido y glicólido, respectivamente. L-PLG es poli(L-láctido-co-glicólido) preparado a partir de las relaciones molares indicadas de L-láctido y glicólido, respectivamente. DL-PL es poli(DL-láctido). L-PL es poli(L-láctido). D-PL es poli(D-láctido). Poli(láctido-co-glicólido), como se usa en el presente documento, se refiere a poli(DL-láctido-co-glicólido), poli(D-láctido-co-glicólido) y poli(L-láctido-co-glicólido).

PCL es policaprolactona. DL-láctido/caprolactona es un copolímero preparado a partir de las relaciones molares indicadas de DL-láctido y caprolactona, respectivamente. El copolímero puede ser aleatorio o en bloques. L-láctido/caprolactona es un copolímero preparado a partir de las relaciones molares indicadas de L-láctido y caprolactona, respectivamente. El copolímero puede ser aleatorio o en bloques.

DL-G-CPL es un copolímero preparado a partir de las relaciones molares indicadas de (DL-láctido):glicólido:caprolactona, respectivamente. El copolímero puede ser un copolímero aleatorio o en bloques.

TephELAST® es un copolímero de poli(4-hidroxitirato-co-3-hidroxitirato) que contiene el porcentaje de moles indicado del monómero de 4-hidroxitirato, siendo el resto de porcentaje en moles el 3-hidroxitirato, preparado sintéticamente o a partir de fuentes biológicas, tales como bacterias y plantas, que se puede obtener de Tepha, Inc.

"Peso molecular", como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, se refiere a la longitud de cadena media relativa del polímero a granel. En la práctica, el peso molecular se puede estimar o caracterizar de diferentes formas, incluida la cromatografía de exclusión molecular (GPC) o la viscosimetría capilar. Los pesos moleculares GPC se notifican como peso molecular promedio en peso (M_w) en oposición al peso molecular promedio en número (M_n). La viscosimetría capilar proporciona estimaciones del peso molecular como la viscosidad inherente determinada a partir de una solución diluida de polímero usando un conjunto específico de condiciones de concentración, temperatura y disolvente.

"Tamaño medio de partícula" se refiere al tamaño de partícula medio estadístico (diámetro) de las partículas de la composición.

$D(90)$ o D_{90} es el tamaño de partícula (diámetro) en el 90º percentil de la distribución del tamaño de partícula en la composición, que sirve como indicador del intervalo de tamaños del extremo superior de la distribución del tamaño de partículas.

"Liberación controlada" o "liberación modificada", como se usa en el presente documento, se refiere a un perfil de liberación en el que se las características temporales de la liberación del fármaco y/o la ubicación se escogen para conseguir los objetivos terapéuticos o de comodidad no ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales tales como las soluciones, suspensiones, o formas farmacéuticas de disolución temprana. La liberación retardada, la liberación prolongada y la liberación pulsada y sus combinaciones son ejemplos de liberación modificada.

"Excipiente" se usa en el presente documento para incluir cualquier otro compuesto que puede estar contenido en o sobre la micropartícula que no sea un compuesto terapéutico o biológicamente activo. De esta forma, un excipiente deberá ser farmacéutico o biológicamente aceptable o relevante, por ejemplo, generalmente, un excipiente no deberá ser tóxico para el sujeto. "Excipiente" incluye compuestos individuales y también pretende incluir una pluralidad de compuestos.

El término "micropartícula" se utiliza en el presente documento para hacer referencia a estructuras o partículas que tienen tamaños de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1000 µm e incluye microcápsulas, microesferas, nanopartículas, nanocápsulas, nanoesferas, así como partículas, que tienen en general menos de aproximadamente 1000 µm. En una realización, las partículas tienen un tamaño medio menor de aproximadamente 90 µm,

preferentemente menos de aproximadamente 80 µm, más preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 nm. En otras realizaciones, las partículas tienen un tamaño medio de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 µm.

- 5 En otra realización, las partículas tienen un D₉₀ menor de 120 µm, preferentemente menor de 110 µm y más preferentemente menor de 100 µm. En una realización preferida, las partículas tienen un D₉₀ de aproximadamente 90 µm. En otras realizaciones, las partículas tienen un D₉₀ de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 µm, preferentemente de aproximadamente 30 a 40 µm.
- 10 Las partículas pueden tener una forma esférica o no esférica. Una microcápsula o nanocápsula es generalmente una partícula que tiene una estructura heterogénea en la cual la partícula está cubierta por una sustancia o revestimiento de algún tipo, frecuentemente un polímero o material polimérico o un material formador de pared. Cuando la partícula contiene un agente (tal como un agente bioactivo u otro excipiente o aditivo), el agente está generalmente heterogéneamente distribuido en la partícula y de forma típica está situado centralmente dentro de la membrana o el revestimiento.
- 15 Una microcápsula también puede incluir microburbujas (partícula hueca), microburbujas porosas, microcápsulas porosas y partículas en general que comprenden un núcleo central rodeado por una única membrana externa. En cambio, una microesfera o nanoesfera tiene una estructura más homogénea por la cual cualesquiera agentes incorporados están más o menos distribuidos por la totalidad de la matriz de la partícula donde el resto de la matriz está comprendido de un polímero o material polimérico o material formador de matriz. Una microesfera o
- 20 nanoesfera puede incluir microesferas o nanoesferas porosas.

Como se usa en el presente documento, "contenido de sólidos" se refiere al porcentaje en peso de las partículas suspendidas en un vehículo líquido, calculado como peso de las partículas dividido por el peso de las partículas y el vehículo.

25 "Aguja" se utiliza en el presente documento para hacer referencia a dispositivos que se pueden usar para administrar, suministrar, inyectar o introducir de otra forma una formulación de micropartículas en un sujeto con algún fin incluido fines médicos, clínicos, quirúrgicos, terapéuticos, farmacéuticos, farmacológicos, diagnósticos, cosméticos y profilácticos. Por consiguiente, como se define en el presente documento, aguja incluye una aguja,

30 todos los dispositivos análogos a agujas, y el resto de dispositivos anulares para introducción de micropartículas, tales como conducciones, etc. Los ejemplos específicos incluyen agujas, agujas hipodérmicas, agujas quirúrgicas, agujas para infusión, catéteres, trócares, cánulas, tubos, y conducciones utilizadas con fines clínicos, quirúrgicos, médicos, procedimentales o médicos.

35 "Inyectado", "inyección" o "inyectabilidad", como se usa en el presente documento, pretende incluir cualquier administración de la micropartícula, tal como por inyección, infusión o cualquier otra administración mediante cualquier dispositivo anular al sujeto. Inyección incluye la administración a través de un tubo.

40 El término "calibre" se refiere al tamaño de la aguja en términos de una escala de calibres. Un número de calibre menor indica un diámetro interno más grande. El tamaño de calibre frente al diámetro interno de la aguja está normalmente normalizado pero pueden suceder variaciones. El diámetro interno y externo de la aguja, expresado en pulgadas y milímetros, para los tamaños de calibre descritos en el presente documento proceden de las especificaciones para conducciones de agujas hipodérmicas de la 2007 Product Guide for BD Precision Glide™, y se muestran en la Tabla 1.

45

Tabla 1. Tamaño de calibre frente a diámetro externo (DE) y diámetro interno (DI) para agujas hipodérmicas BD Precision Glide™.

Calibre	TAMAÑO DE CALIBRE FRENTE A DE Y DI					
	DE.		DI Regular ("G")		DI Pared delgada ("TW")	
	(Pulgadas)	(MM)	(Pulgadas)	(MM)	(Pulgadas)	(MM)
30	0,0120	0,3048	0,0060	0,1524	0,0070	0,1778
29	0,0130	0,3302	0,0070	0,1778	0,0080	0,2032
28	0,0140	0,3556	0,0070	0,1778	0,0080	0,2032
27	0,0160	0,4064	0,0075	0,1905	0,0100	0,2540
26	0,0180	0,4572	0,0095	0,2413	0,0120	0,3048
25	0,0200	0,5080	0,0095	0,2413	0,0120	0,3048
24	0,0220	0,5588	0,0115	0,2921	0,0140	0,3556
23	0,0250	0,6350	0,0125	0,3175	0,0150	0,3810
22	0,0280	0,7112	0,0155	0,3937	0,0180	0,4572
21	0,0320	0,8128	0,0195	0,4953	0,0220	0,5588
20	0,0350	0,8890	0,0230	0,5842	0,0255	0,6477
19	0,0420	1,0668	0,0270	0,6858	0,0315	0,8001
18	0,0500	1,2700	0,0330	0,8382	0,0380	0,9652

(continuación)

Calibre	TAMAÑO DE CALIBRE FRENTE A DE Y DI					
	DE.		DI Regular ("G")		DI Pared delgada ("TW")	
	(Pulgadas)	(MM)	(Pulgadas)	(MM)	(Pulgadas)	(MM)
17	0,0590	1,4986	0,0410	1,0414	0,0460	1,1684
16	0,0650	1,6510	0,0470	1,1938	0,0520	1,3208

"Liberación modificada", como se usa en el presente documento se refiere a una composición para la cual las características temporales de la liberación del fármaco y/o la ubicación se escogen para conseguir los objetivos terapéuticos o de comodidad no ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales tales como las soluciones, pomadas o formas farmacéuticas de disolución temprana. La liberación inmediata, la liberación retardada, la liberación prolongada y la liberación pulsada y sus combinaciones son tipos de liberación modificada.

"Liberación retardada", como se usa en el presente documento, se refiere a la liberación de un fármaco (o fármacos) en un momento diferente a inmediatamente después de la administración.

"Liberación prolongada", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la liberación de un fármaco (o fármacos) que permite al menos una reducción de dos veces en la frecuencia de la dosificación, en comparación con el fármaco presentado en una forma farmacéutica convencional (por ejemplo, en forma de una solución o una forma farmacéutica sólida convencional de liberación inmediata).

"Liberación pulsada", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la liberación de un fármaco (o fármacos) que imitan un perfil multidosis sin la administración repetida y permite al menos una reducción de dos veces en la frecuencia en comparación con el fármaco presentado en una forma farmacéutica convencional (por ejemplo, en forma de solución o una forma farmacéutica sólida convencional de liberación inmediata). Un perfil de liberación pulsada se caracteriza por un periodo de tiempo sin liberación (tiempo de espera) o de liberación reducida seguido por una rápida liberación del fármaco.

II. Composiciones de micropartículas

En el presente documento se describen composiciones de micropartículas preparadas a partir de un polímero particular, polímeros o premezclas de polímeros (combinaciones), mediante lo cual, las micropartículas resultantes presentan un flujo más rápido y/o una inyectabilidad mejorada a través de dispositivos de pequeño diámetro tales como agujas, trócares, catéteres, tubos. La inyectabilidad mejorada de una composición de micropartículas se refiere al flujo o administración de la composición de micropartículas después de preparar una suspensión de la composición en un medio de suspensión líquido adecuado o vehículos de inyección. Las características de flujo mejorado de la suspensión resultante formada a partir de las composiciones de micropartículas permiten su administración a través de agujas y también puede permitir la administración de concentraciones de concentración más elevada.

En el presente documento se describen composiciones de micropartículas que proporcionan un flujo más rápido o una inyectabilidad mejorada a su través, en comparación con las composiciones comercialmente disponibles, y los métodos de fabricación y uso de las mismas. Las composiciones de micropartículas comprenden micropartículas poliméricas que presentan un flujo más rápido o una inyectabilidad mejorada cuando se administran como suspensiones a través de agujas. Concentraciones de micropartículas más elevadas, es decir, mayor contenido de sólidos en el vehículo, se pueden conseguir sobre las composiciones de micropartículas de referencia para el mismo diámetro interno de la aguja.

En una realización, las micropartículas formadas de copolímeros que tienen un contenido elevado de lactido y combinaciones de los mismos demuestran un flujo más rápido o una inyectabilidad mejorada (es decir, como se usa en el presente documento, el paso a través de una aguja que las micropartículas formadas a partir de un homopolímero o no una combinación de un copolímero con un alto contenido de lactido). En una realización preferida, las microesferas se preparan a partir de: (1) una combinación de poli(DL-láctido) y policaprolactona; (2) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (3) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y glicólido y caprolactona; (4) una combinación de uno cualquiera o más de (1)-(3); o (5) una combinación de uno cualquiera o más de (1)-(3) con uno o más polímeros biocompatibles adicionales, en la que (1)-(3) son diferentes del uno o más polímeros biocompatibles adicionales.

En una realización particularmente preferida, las micropartículas se preparan a partir de una combinación de poli(DL-láctido) y poli(caprolactona), en la que la mezcla contiene más de un 0,1 % en peso y hasta un 30 % en peso de policaprolactona y de un 70 % en peso a menos del 100 % en peso de poli(DL-láctido) o poli(L-láctido). En otra realización, las microesferas se preparan a partir de un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona. Estas micropartículas se caracterizan por superficies nanotexturizadas o "con hoyuelos" que pueden ser el resultado de una separación de fases entre combinaciones de polímeros inmiscibles que produce dominios identificables. En una realización, las partículas contienen hoyuelos que tienen diámetros de aproximadamente 10 a aproximadamente 900

nanómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 nm, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 nm, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 nm, con máxima preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nm y/o nanotexturización sobre la superficie. Si la superficie está nanotexturizada, el porcentaje de la superficie texturizada en una de las realizaciones es de al menos un 0,5 %, preferentemente al menos un 1,0 %, más preferentemente un 2,5 %, con máxima preferencia al menos un 5 %. En otra realización, el porcentaje de la superficie que está texturizada es de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 30 %, preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 %, más preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 %, y con máxima preferencia de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 %. En una realización, las partículas tienen hoyuelos sustancialmente uniformes y/o texturización. En otra realización, las micropartículas se han formado a partir de copolímeros que comprenden DL-láctido o L-láctido, y caprolactona.

La solicitud también divulga que las micropartículas se pueden formar de P4HB o copolímeros del mismo (no de acuerdo con la invención). Estos no están caracterizados, de forma típica, por hoyuelos, pero tienen las propiedades ventajosas de flujo e inyectabilidad.

En otra realización más, las micropartículas son una mezcla de las micropartículas que presentan propiedades de flujo deseables y la capacidad de pasar a través de agujas y micropartículas que no comparten estas propiedades cuando se analizan en solitario.

En una realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 2,0 a 4,5, preferentemente de 2,5 a 4,5, más preferentemente de 3,0 a 4,5, con máxima preferencia de 3,9 a 4,2, y el contenido de sólidos en las composiciones es del 10 % en peso al <30 % en peso. En otra realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 4,0 a 8,0, más preferentemente de 4,5 a 8,0, con máxima preferencia de 4,5 a 7,6, y el contenido de sólidos es ≥ 30 % en peso.

En otra realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 4,0 a 6,6 y la concentración de micropartículas es ≥ 30 % en peso. En una realización preferida, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 3,0 a 4,2 y la concentración de micropartículas es del 10 % en peso a < 30 % en peso o bien la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de 4,0 a 5,7 y la concentración de micropartículas es ≥ 30 % en peso.

Las relaciones calculadas para el diámetro interno de la aguja:diámetro medio de partícula (D_{90}), suponiendo las agujas de paredes regulares de la marca BD, salvo donde se indica, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Relaciones calculadas para el diámetro interno de la aguja:diámetro de partícula

Diámetro de partícula, μm	20G	21G	23G	25G	25G-TW*
40	14,6	12,4	7,95	6,02	7,62
50	11,7	9,90	6,36	4,82	6,10
60	9,73	8,25	5,30	4,02	5,08
70	8,34	7,07	4,54	3,44	4,36
80	7,30	6,19	3,98	3,01	3,81
90	6,49	5,50	3,53	2,68	3,39
100	5,84	4,95	3,18	2,41	3,05
110	5,31	4,50	2,89	2,19	2,77
115	5,08	4,30	2,76	2,10	2,65
120	4,87	4,12	2,65	2,01	2,54

*"TW" se refiere a agujas de paredes finas

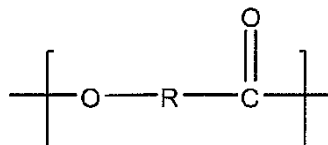
Las composiciones de micropartículas se pueden utilizar en diversas aplicaciones. En un aspecto, las composiciones de micropartículas contienen uno o más agentes bioactivos. De esta forma, las micropartículas permiten la liberación modificada de uno o más agentes bioactivos. Los ejemplos de liberación modificada incluyen liberación inmediata, liberación retardada, liberación prolongada, liberación pulsada y combinaciones de las mismas. En otro aspecto, las composiciones de micropartículas no contienen agentes bioactivos y se pueden usar en varios fines médicos, quirúrgicos, clínicos, cosméticos, y en dispositivos médicos.

45 A. Polímeros

Se describen en el presente documento polímeros, copolímeros o combinaciones (mezclas o premezclas) de polímeros que, cuando se utilizan para preparar micropartículas, proporcionan las propiedades de flujo mejoradas y/o la inyectabilidad de las micropartículas (o características de flujo). Las micropartículas se pueden formar a partir de homopolímeros, copolímeros o combinaciones que contienen dos o más polímeros, tales como homopolímeros o copolímeros o combinaciones de los mismos.

1. Combinaciones

El polímero que se divulga en el presente documento puede ser un poliéster o una mezcla o mezclas de poliésteres. Poliéster, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a polímeros que contienen la unidad monomérica:



en la que R es un grupo lineal o ramificado, alifático o aromático.

De acuerdo con la presente invención, las micropartículas comprenden al menos un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en (i) una combinación de poli(L-láctido) o poli(DL-láctido) y policaprolactona; (ii) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (iii) un copolímero de DL-láctido o L-láctido, glicólido y caprolactona; y (iv) una combinación de poli(L-láctido) o poli(DL-láctido) y policaprolactona premezclado con poli(láctido-co-glicólido), o una combinación de uno cualquiera o más de los polímeros (i) a (iv).

En una realización preferida, las micropartículas se forman a partir de un polímero biocompatible que contiene (1) una combinación de poli(DL-láctido) y policaprolactona; (2) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (3) un copolímero de DL-láctido o L-láctido, glicólido y caprolactona; (4) poli(4-hidroxitirato-co-3-hidroxitirato); (5) una combinación de uno cualquiera o más de (1)-(4); o (6) una combinación de uno cualquiera o más de (1)-(4) con uno o más polímeros biocompatibles adicionales, en la que los polímeros(1)-(4) son diferentes del uno o más polímeros biocompatibles adicionales.

Otros polímeros biocompatibles o biodegradables que se pueden combinar con los polímeros anteriormente descritos incluyen, aunque no de forma limitativa, poli(láctidos); poli(glicólidos); poli(láctido-co-glicólidos); poli(ácido láctico); poli(ácido glicólico); poli(ácido láctico-co-ácidos glicólicos); policaprolactonas; poli(ortoésteres); polianhídridos; poli(fosfacenos); polihidroxicanoatos; poli(hidroxitiratos); poliésteres preparados sintética o biológicamente; poli(láctido-co-caprolactonas); policarbonatos; policarbonatos de tirosina; poliamidas (incluidas las poliamidas sintéticas y naturales, polipéptidos y poli(aminoácidos)); poliesteramidas; poliésteres; poli(dioxanonas); poli(alquilatos de alqueno); poliéteres (tales como polietilenglicol, PEG y poli(óxido de etileno), PEO); polivinilpirrolidonas o PVP; poliuretanos; polieterésteres; poliacetales; policianoacrilatos; copolímeros de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno); poliacetales, policetales; polifosfatos; polímeros que contienen fósforo; polifosfoésteres; polihidroxicarbonatos; oxalatos de polialqueno; poli(succinato de alqueno); poli(ácido maleico); quitina; quitosana; quitosana modificada; polisacáridos derivados con polisacáridos biocompatibles (denominados de manera conjunta en el presente documento como polisacáridos); y combinaciones de los mismos (incluidas mezclas y copolímeros en bloque, aleatorios o de injerto de los mismos). En una realización, los copolímeros que se pueden usar incluyen copolímeros de bloque que contienen bloques de polímeros hidrófilos o hidrosolubles, tales como polietilenglicol, (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP), con bloques de otros polímeros biocompatibles o biodegradables, por ejemplo, poli(láctido), poli(láctido-co-glicólido), o policaprolactona o combinaciones de los mismos.

Los polímeros biocompatibles no biodegradables adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, poliacrilatos; acetatos de vinilo-etileno; acetatos de celulosa sustituidos con acilo; poliuretanos no degradables; poliestirenos; poli(cloruros de vinilo); poli(fluoruros de vinilo); poli(vinil imidazol); poliolefinas de clorosulfonato; óxidos de polietileno; o combinaciones o copolímeros de los mismos.

En una realización, el polímero es un poliéster biodegradable que contiene monómeros tales como glicólido y/o láctido incluidos poliglicólido, poliláctido, y poli(láctido-co-glicólido) o mezclas de los mismos. Estos polímeros están disponibles con o sin grupos de ácido carboxílico en los extremos. Cuando el grupo del extremo del poli(láctido-co-glicólido), poli(láctido) o poliglicólido no es un ácido carboxílico, por ejemplo, un éster, entonces, el polímero resultante se denomina en el presente documento como bloqueado o protegido. El polímero no bloqueado, por el contrario, tiene un grupo carboxílico en el extremo (denominado en el presente documento como que tiene un grupo ácido en el extremo). En una realización, se utilizan polímeros lineales de láctido/glicólido; sin embargo, también se pueden utilizar polímeros de estrella. En determinados aspectos, se pueden utilizar polímeros de elevado peso molecular en dispositivos médicos, por ejemplo, para satisfacer los requisitos de resistencia. En otros aspectos, se pueden usar polímeros de peso molecular bajo o medio para la administración de fármacos y productos para la administración de vacunas donde el tiempo de resorción y no la resistencia del material es más importante. La porción de láctido del polímero tiene un carbono asimétrico. Los polímeros DL, L y D racémicos están comercialmente disponibles. Los polímeros L son más cristalinos y se resorben más lentamente que los polímeros DL. Además de los copolímeros que contienen glicólido y DL-láctido o L-láctido, también están disponibles polímeros de L-láctido y DL-láctido.

En realizaciones donde el polímero biodegradable es poli(láctido-co-glicólido), poli(láctido) o poli(glicólido), la

cantidad de láctido y glicólido en el polímero puede variar. En un aspecto, el polímero biodegradable contiene de 0 a 100 % en moles, 40 a 100 % en moles, 50 a 100 % en moles, 60 a 100 % en moles, 70 a 100 % en moles, 80 a 100 % en moles, 60-80 % en moles, o 60-70 % en moles de láctido y de 0 a 100 % en moles, 0 a 60 % en moles, 0 a 50 % en moles, 0 a 40 % en moles, 0 a 30 % en moles, 0 a 20 % en moles, 20 a 40 % en moles, o de 30 a 40 % en moles de glicólido, en la que la cantidad total de láctido y glicólido es del 100 % en moles. En aspectos específicos, el polímero biodegradable puede ser poli(DL-láctido o L-láctido), 95:5 poli(láctido-co-glicólido) 85:15 poli(láctido-co-glicólido), 75:25 poli(láctido-co-glicólido), 65:35 poli(láctido-co-glicólido), o 50:50 poli(láctido-co-glicólido), en el que las relaciones son relaciones molares.

En una realización preferida, las micropartículas se pueden formar a partir de composiciones o mezclas (premezclas) de poli(DL-láctido) (DL-PL) o poli(L-láctido) (L-PL) y policaprolactona (PCL) o composiciones que contienen combinaciones de DL-PL y PCL que se combinan adicionalmente con uno o más polímeros biocompatibles y opcionalmente biodegradables adicionales tales como, por ejemplo, poli(láctido-co-glicólido); poli(DL-láctido); o un polihidroxialcanoato ("PHA"), tales como poli 3-hidroxi butirato, poli 4-hidroxi butirato o poli (4-hidroxi butirato-co-3-hidroxi butirato).

En realizaciones donde la composición de micropartículas se prepara a partir de combinaciones o mezclas de poliláctido y policaprolactona, la concentración de PCL en la combinación es desde más del 0 % en peso hasta aproximadamente un 50 % en peso, preferentemente desde más del 0,1 % en peso hasta aproximadamente un 50 % en peso de policaprolactona y la concentración de poliláctido en la combinación es de aproximadamente un 50 % en peso a menos del 100 % en peso de DL-láctido o L-láctido. En aspectos específicos, la premezcla puede ser, por ejemplo, 50 % en peso de DL-PL y 50 % en peso de un PCL; 70 % en peso de un DL-PL y 30 % en peso de un PCL; 80 % en peso de un DL-PL y 20 % en peso de un PCL; 90 % en peso de un DL-PL y 10 % en peso de un PCL; o 95 % en peso de un DL-PL y 5 % en peso de un PCL.

En realizaciones donde la composición de micropartículas se ha formado a partir de combinaciones de poliláctido y policaprolactona que adicionalmente se han combinado con otros polímeros biocompatibles y opcionalmente biodegradables adicionales, la combinación puede contener de 0 a 99,9 % del polímero biocompatible siendo el resto una combinación o premezcla de poliláctido y policaprolactona, donde la relación entre el poliláctido y la policaprolactona es al menos un 50 % de poliláctido. En una realización, las micropartículas se forman a partir de una mezcla que contiene una combinación de DL-PL y PCL que adicionalmente se combina con una cantidad mayor de un poli(DL-láctido-co-glicólido) (DL-PLG). En una realización preferida, la composición de micropartículas contiene aproximadamente un 7,5 % en peso de DL-PL y un 2,5 % en peso de PCL junto con aproximadamente un 90 % en peso de un DL-PLG 75:25 o 25 % en peso de un 95/5 % en peso de una mezcla DL-PL/PCL junto con un 75 % en peso de DL-PLG. Los ejemplos adicionales incluyen, aunque no de forma limitativa, micropartículas preparadas a partir de 80 % de PLG y 20 % de una mezcla de PL y PCL; micropartículas preparadas a partir de 60 % de PLG y 40 % de una mezcla de PL y PCL; y composiciones que contienen 40 % de PLG y 60 % de una mezcla de PL y PCL.

En una realización, el polímero biodegradable es un poliéster, poli(láctido-co-glicólido), poliláctido, poliglicólido, policaprolactona o un copolímero de los mismos, que tiene una viscosidad intrínseca de 0,05 a 7,0 dl/g, 0,05 a 1,5 dl/g, 0,05 a 1,2 dl/g, 0,15 a 1,5 dl/g, 0,15 a 1,0 dl/g, 0,15 a 0,8 dl/g, 0,15 a 0,6 dl/g o 0,15 a 0,4 dl/g según se mide en cloroformo a una concentración de 0.5 g/dl a 30 °C.

Las combinaciones de polímero también se pueden preparar a partir de dos o más formulaciones de micropartículas. En otro aspecto, las composiciones de micropartículas que difieren en tamaño de partículas se pueden combinar entre sí. Las composiciones de micropartículas que se combinan pueden tener una composición similar salvo por el tamaño de partícula, o bien pueden diferir en composición y tamaño de partícula. Las composiciones de micropartículas que se combinan entre sí pueden diferir de diversas formas, por ejemplo, el peso molecular del polímero, viscosidad inherente, composición de polímero (composición de polímero o la composición de una premezcla de polímero), selección de agente bioactivo, concentración de agente bioactivo, selección de excipiente, concentración de excipiente, distribución del agente en la partícula, o cualquier combinación de los mismos.

2. Copolímeros

Las composiciones de micropartículas también se pueden preparar a partir de copolímeros. En una realización, las composiciones de micropartículas se preparan a partir de un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona o DL-láctido, glicólido y caprolactona. El copolímero puede contener de aproximadamente 25 a aproximadamente un 98 % en moles de DL o L-láctido y de aproximadamente 75 a aproximadamente un 2 % en moles de caprolactona, tales como, por ejemplo, aproximadamente un 75 % en moles de DL o L-láctido y aproximadamente un 25 % en moles de caprolactona o aproximadamente un 90 % en moles de DL o L-láctido y un 10 % en moles de caprolactona.

En otra realización, el copolímero puede tener aproximadamente un 25-98 % en moles de DL-láctido o L-láctido y aproximadamente un 2-75 % en moles de caprolactona, aproximadamente un 2-50 % en moles de caprolactona, aproximadamente un 2-30 % en moles de caprolactona, o aproximadamente un 6 % en moles de caprolactona en el

que el resto de la composición de copolímero, aproximadamente un 0-75 % en moles es glicólido, aproximadamente un 0-49 % en moles es glicólido, o aproximadamente un 24 % en moles es glicólido. Los ejemplos específicos incluyen un 70 % en peso de DL-láctido o L-láctido, 24 % en peso de G y un 6 % en peso de CPL; 67 % en moles de DL-láctido o L-láctido y un 25 % en moles de caprolactona en el que el resto de la composición de copolímero, aproximadamente un 8 % en moles, es glicólido; 38 % en moles de DL-láctido y un 34 % en moles de caprolactona en el que el resto de la composición de copolímero (aproximadamente un 34 %) es glicólido; y un 38 % en moles de DL-láctido o L-láctido, 24 % en moles de caprolactona y un 38 % en moles de glicólido.

Los copolímeros también pueden ser copolímeros de bloque, que contienen además bloques de bien polímeros biocompatibles hidrófobos o hidrófilos o bien biopolímeros o polímeros biodegradables que incluyen, aunque no de forma limitativa, poliéteres (por ejemplo, polietilenglicol, (PEG)), polivinilpirrolidona (PVP), polisacáridos, poliláctidos, poliésteres y combinaciones de los mismos.

Los copolímeros se pueden premezclar o combinar con otros polímeros biocompatibles o biopolímeros o polímeros biodegradables adecuados tales como poli(DL-láctido-co-glicólido) o polihidroxicanoatos (PHAs), tales como P4HB3HB, entre otros. En una realización, la composición de micropartículas contiene un 90 % en peso de un DL-PLG 75:25 combinado con aproximadamente un 10 % en peso de un copolímero que contiene aproximadamente un 38 % en moles de DL-láctido y un 38 % en moles de caprolactona, en el que el resto de la composición de copolímero (aproximadamente un 34 % en moles) es glicólido. En otra realización, la composición de micropartículas contiene un 25 % en peso de DL-G-CPL 70:24:6 premezclado con un 75 % en peso de un DL-PLG 75-25.

Las micropartículas también se pueden formar a partir de copolímeros de 4HB, tales como el copolímero poli-4-hidroxi-butilato-co-3-hidroxi-butilato. Poli-4-hidroxi-butilato-co-3-hidroxi-butilato ("P4HB3HB" o copolímero TEPHELAST®) es un copolímero termoplástico de PHA que se produce mediante un proceso de fermentación (véase la patente de los Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams et al.). P4HB3HB se produce por Tephra, Inc. (Lexington, MA) con el nombre comercial TEPHELAST®. Los métodos para controlar el peso molecular de los polímeros de PHA se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 5.811.272 de Snell et al., y los métodos para purificar los polímeros de PHA para uso médico se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 6.245.537 de Williams et al. Los PHA con tasas de degradación *in vivo* menores de un año se han divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 6.548.569 de Williams et al. y el documento PCT WO 99/32536 de Martin et al. Otros copolímeros de 4HB adecuados incluyen copolímeros de otros hidroxiácidos, tales como los 3-hidroxiácidos además de, o en lugar de, 3HB, 5-hidroxiácidos, ácido láctico, ácido glicólico y combinaciones de los mismos.

De manera típica, el 4-hidroxi-butilato está presente en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente un 40 % en moles, preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente un 30 % en moles, y el 3-hidroxi-butilato está presente en una cantidad de aproximadamente 98 a aproximadamente un 60 % en moles, preferentemente de aproximadamente 80 a aproximadamente un 70 % en moles en el copolímero P4HB3HB. Por ejemplo, un copolímero que contiene un 30 % en moles de 4-hidroxi-butilato y un 70 % en moles de 3-hidroxi-butilato se puede usar para preparar las micropartículas.

Las micropartículas también se pueden preparar a partir de combinaciones de polímero de poli-4-hidroxi-butilato-co-3-hidroxi-butilato junto con otros polímeros biocompatibles y opcionalmente polímeros biodegradables, tales como, por ejemplo, poli(DL-láctido-co-glicólido) o poli(DL-láctido), entre otros. En ejemplos específicos, una composición de micropartículas se prepara a partir de una premezcla que comprende más del 0 % en peso, al menos 5 % en peso, 10% en peso, al menos 10 % en peso, al menos 15 % en peso, al menos 20 % en peso, al menos 25 % en peso, o hasta menos del 100 % en peso, de copolímero de P4HB3HB y menos del 100 % en peso, menos o igual a 95 % en peso, 90% en peso, menos del 90 % en peso, \leq 85 % en peso, \leq 80 % en peso, \leq 75 % en peso, o más del 0 % en peso de un DL-PLG 75:25. En aspectos adicionales, la premezcla tiene un 10 % en peso de copolímero P4HB3HB y un 90 % en peso de un DL-PLG 75:25; 25 % en peso de P4HB3HB y un 90 % en peso de un DL-PLG 75:25; 10 % en peso de P4HB3HB y un 90 % en peso de un DL-PLG 65:35; 10 % en peso de P4HB3HB y un 90 % en peso de un DL-PL; o 25 % en peso de P4HB3HB y un 75 % en peso de un DL-PL.

El uso de los polímeros particulares anteriormente descritos en la preparación de las micropartículas permite el uso de una aguja que tiene mayor número de calibre, en comparación con una composición de referencia, cuando el resto de las variables se mantienen esencialmente constantes. Para comparar dicho efecto, los polímeros se pueden comparar con un polímero de referencia, tal como poli(DL-láctido-co-glicólido) 75:25, poli(DL-láctido), policaprolactona p poli(4-hidroxi-butilato). La primera y segunda composiciones de micropartículas se diferencian solamente por, o esencialmente solo, por sus composiciones de polímero de forma que las composiciones se pueden comparar con el polímero de referencia.

3. Adición de compuestos de tipo caprolactona

Los compuestos de tipo caprolactona se pueden añadir al uno o más polímeros o monómeros de base para mejorar la inyectabilidad de la composición de micropartículas a través de una aguja. El compuesto de tipo caprolactona puede ser un oligómero de policaprolactona o un polímero, tal como PCL, añadido al polímero de base, por ejemplo, poliláctido o poli(láctido-co-glicólido). En una realización, la policaprolactona se combina con poliláctido, en el que la

combinación comprende al menos un 80 % de poliláctido. En una realización preferida, la relación entre poliláctido y policaprolactona es de 95:5. En otra realización, mezclas ricas en PL de PL y PCL se combinan con otro polímero, como PLG, para formar una mezcla que tiene es una mezcla ricas en al menos un 5 % de PL de PL y PCL. En una realización preferida, la concentración de la mezcla rica en PL de PL y PCL es del 5 % o del 10 % en peso de la combinación con PLG.

El compuesto de tipo caprolactona también puede ser un monómero de tipo caprolactona, que se copolimeriza con uno o más monómeros de base tales como DL-láctido o L-láctido, y opcionalmente glicólico. Incluso la adición de una pequeña cantidad de caprolactona puede proporcionar una ventaja al polímero o monómero de base para mejorar la inyectabilidad. Por inyectabilidad mejorada, se entiende que, una aguja que tiene un calibre mayor o una concentración de micropartículas más elevadas se puede utilizar para una inyección correcta para micropartículas del mismo tamaño.

Sin pretender imponer ninguna hipótesis, una explicación es que las composiciones de micropartículas forman una única morfología superficial, tras la adición de un compuesto de tipo caprolactona, que facilita las propiedades de flujo mejoradas observadas. Esta morfología superficial también puede inducir propiedades deseadas en la fase líquida cerca de la superficie de las micropartículas, para conseguir un flujo suave de micropartículas.

B. Relación entre la micropartícula y el diámetro interno de la aguja

Las micropartículas pueden administrarse a un sujeto, por ejemplo, por un método que incluye (a) proporcionar una composición que contiene micropartículas en un fluido, en el que las micropartículas se forman de un primer polímeros biocompatibles y opcionalmente uno o más polímeros biocompatibles adicionales, y en el que la composición de micropartículas tiene un tamaño de partícula promedio y una concentración de micropartículas, y (b) inyectar correctamente la composición de micropartículas a través de una aguja en el sujeto. En una realización preferida, el primero y el uno o más polímeros biocompatibles adicionales son diferentes.

En una realización, la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de X a Y y la concentración de micropartículas es del 10 % en peso a < 30 % en peso o (2) bien la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas es de A a B y la concentración de micropartículas es ≥ 30 % en peso%, en la que X es 2,0 e Y es 4,5, incluidos 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 y 4,5. A 4,0 y B es 8,0, incluidos 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9 y 8,0.

Por consiguiente, cuando el resto de las variables se mantienen constantes, tales como la concentración de las micropartículas, el tamaño medio de partícula, tamaño de partícula D(90), tipo de vehículo (fluido), uso o no uso de un tensioactivo, tipo de tensioactivo, etc., las composiciones y métodos descritos en el presente documento permiten el uso de una aguja que tiene un valor de calibre mayor que las composiciones de micropartículas convencionales. Asimismo, si el resto de las variables se mantienen constantes, para el mismo tamaño de aguja, las composiciones y métodos descritos en el presente documento permiten una concentración de micropartículas más elevada en el vehículo o fluido al mismo tiempo que se mantiene una inyección correcta.

En diversas realizaciones, X es 3,0, Y es 4,5, A es 4,0 y B es 8,0; X es 3,0, Y es 4,2, A es 4,0 y B es 5,7; o X es 3,0, Y es 3,8, A es 4,0 y B es 4,8. El contenido de sólidos de las micropartículas en dichas realizaciones puede estar comprendido de aproximadamente menos del <1 % a aproximadamente un 30 % en peso a 40, 45, 50, 55 o el 60 % en peso. En una realización preferida, X es 3,0, Y es 3,8, A es 4,0, B es 4,8 y la concentración de micropartículas es de 30 al 50 % en peso.

C. Agentes bioactivos

Las micropartículas se pueden utilizar para administrar uno o más agentes terapéuticos, de diagnóstico o profilácticos. El agente activo puede estar asociado, fijado, adherido, complejoado o unido física o químicamente de cualquier otra forma a la superficie de la partícula. Los agentes activos pueden ser una molécula pequeña (por ejemplo, de menos de 1000 daltons) o macromoléculas (por ejemplo, igual o mayor de o 1000 daltons); y los agentes pueden ser de origen biológico o se pueden preparar sintéticamente u opcionalmente los agentes pueden ser de origen biológico que posteriormente se han modificado sintéticamente (por ejemplo, semisintéticos). Las micropartículas se pueden preparar con el agente, tal como el agente bioactivo, encapsulado en, asociado con, o unido de cualquiera otra forma (por ejemplo, covalentemente, no covalentemente, iónicamente) a la superficie de las partículas de alguna manera. Por ejemplo, el agente bioactivo puede estar unido covalentemente a la partícula, en el que el enlace covalente se escinde *in vivo* para liberar el agente activo o el agente bioactivo puede permanecer covalentemente unido a las partículas *in vivo*. De manera alternativa, el agente bioactivo puede estar unido a la partícula mediante interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas o mediante el uso de pares de unión, tales como estreptavidina/avidina y biotina. De manera alternativa, la composición de micropartículas puede que no contenga agente bioactivo y, por tanto, que se utilice como placebo.

Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúa local o sistémicamente en el cuerpo humano e incluyen agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos. Se pueden usar diversas formas de los medicamentos o materiales biológicamente activos, que se pueden liberar desde la matriz sólida hasta los tejidos o fluidos adyacentes. Un agente bioactivo sólido o líquido se puede incorporar al sistema de administración descrito en el presente documento. De forma típica, los agentes bioactivos son al menos muy poco solubles en agua, en un aspecto, moderadamente solubles en agua, y se pueden difundir a través de la composición polimérica. Pueden ser sales ácidas, básicas o anfóteras. El agente activo se puede administrar como el ácido o base libre, o bien como una sal farmacéuticamente aceptable. El agente bioactivo se puede incluir en las composiciones en forma de, por ejemplo, una molécula no cargada, un complejo molecular, una sal, un éter, un éster, una amida, conjugado de polímero-fármaco, o en otra forma para proporcionar la actividad biológica o fisiológica eficaz.

Los ejemplos de agentes bioactivos que se pueden incorporar a los sistemas del presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos y similares, ácidos nucleicos tales como aptámeros, ARNi, ARNip, ADN, ARN, un ácido nucleico de sentido contrario o similares, análogos de un ácido nucleico de sentido contrario o similares, compuestos de bajo peso molecular o compuestos de alto peso molecular. Los agentes bioactivos considerados para su uso en las composiciones de micropartículas incluyen agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes analépticos, agentes anticolesterolémicos y antilipidémicos y antihipolipidémicos, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos; antidiarreicos, agentes antiedema; antieméticos, agentes antihelmínticos; agentes antiinfectivos que incluyen agentes antibacterianos antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimanías, agentes antimetabolitos, agentes antimigraña; antieméticos, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad y agentes anorectivos; agentes antipruríticos; agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antitabaquismo (cese del tabaquismo) y agentes antialcohol; agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antituberculosis; agentes antitusivos apetito, agentes antiuricémicos, agentes antianginales, antihistamínicos, agentes ansiolíticos; supresores del y agentes antianorécticos; fármacos para el trastorno por déficit de atención y para el trastorno de hiperactividad con déficit de atención; agentes biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestivos, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes del sistema nervioso central ("SNC"), estimulantes del SNC, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucemiantes, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, relajantes musculares, nicotina, parasimpatolíticos; sialagogos, resinas de intercambio iónico, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores, vasodilatadores periféricos, beta-agonistas; agentes tocolíticos; psicotrópicos, psicoestimulantes, sedantes, estimulantes, agentes de la tiroides y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas o materiales antigénicos.

Las clases representativas de fármacos o compuestos bioactivos que se pueden usar en la composición de micropartículas incluyen, aunque no de forma limitativa, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, antivíricos, antibacterianos, antiparasitarios, sustancias antifúngicas y combinaciones de las mismas, antialérgenos, esteroides, esteroides androgénicos, descongestivos, hipnóticos, agentes esteroideos y antiinflamatorios, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestágenos, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes anti-alzheimer, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos, agentes nutritivos y alcaloides de benzofenantridina. El agente bioactivo puede ser adicionalmente una sustancia capaz de actuar como un estimulante, sedante, hipnóticos, analgésico, anticonvulsivos.

Los agentes diagnósticos adecuados incluyen cualquier variedad de agentes para obtención de imágenes médicas y de diagnóstico entre los que se incluyen, por ejemplo, formación de imágenes mediante IRM tales como partículas de óxido de hierro (que incluyen, por ejemplo, óxido de hierro superparamagnético, o SPIO, en partículas) y agentes que contienen gadolinio, entre otros. Las composiciones de micropartículas también se pueden preparar conteniendo cualquiera de varios otros colorantes, agentes de contraste, marcadores fluorescentes, agentes de formación de imágenes y agentes radiológicos usados en cualquier variedad de tecnologías de diagnóstico médico y formación de imágenes.

Dependiendo de la aplicación, las composiciones de micropartículas pueden contener uno o más agentes activos que tienen una concentración de aproximadamente 0 al 99.9 por ciento en peso (% en peso) de la composición de micropartículas. En un aspecto, la micropartícula es un placebo sin agente bioactivo. En otro aspecto, las composiciones de micropartículas previstas para la administración de antígenos de vacuna generalmente solamente son necesarios para administrar cantidades muy pequeñas o traza del agente bioactivo (en este caso, el antígeno de la vacuna). Los niveles de carga del antígeno en esos casos puede ser menor del 1 % en peso en la composición final, en algunos casos, o puede, en muchos casos, ser menor del 0,1 % en peso. En otros aspectos, la carga del uno o más agentes bioactivos puede ser superior, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % en peso, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % en peso, más preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 %.

Para la incorporación de los péptidos bioactivos en las composiciones, el péptido bioactivo puede estar presente en la composición de micropartículas a niveles de aproximadamente 1 a aproximadamente un 10 % en peso. En otros ejemplos, un péptido bioactivo con todas sus sales solubles asociadas puede estar presente en la composición de micropartículas a niveles de carga de aproximadamente un 40 % en peso o mayor. El porcentaje de carga depende de muchos factores que incluyen, aunque no de forma limitativa, la aplicación en particular, la selección y atributos del propio agente, y el tamaño y la estructura de la composición de micropartículas.

D. Excipientes, transportadores y aditivos

La composición de micropartículas puede contener además uno o más excipientes, transportadores y aditivos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el "transportador" es cualquier componente presente en la formulación farmacéutica que no sea el principio o los principios activos. El término "transportador" incluye, aunque no de forma limitativa, disolventes, agentes de suspensión, dispersantes, tampones, agentes modificadores del pH, agentes modificadores de la tonicidad, conservantes, agentes antimicrobianos y combinaciones de los mismos.

Otros aditivos incluyen aquellos que son útiles para el procesamiento o la preparación de la composición de micropartículas, pueden ayudar en la incorporación o en la estabilidad del agente bioactivo, o bien pueden ser de utilidad para modificar el comportamiento de la composición de micropartículas, incluyendo, por ejemplo, modificar la velocidad de liberación del fármaco, la estabilidad del fármaco, la captación de agua, degradación del polímero, entre otros.

La composición de micropartículas puede contener otros excipientes incluyendo cualquier número de otros excipientes médica o farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, lípidos, ácidos grasos, ceras, tensioactivos, plastificantes, porosígenos, antioxidantes, agentes de carga, agentes tamponadores, agentes quelantes, cosolventes, agentes hidrosolubles, agentes insolubles, cationes metálicos, aniones, sales, agentes osmóticos, polímeros sintéticos, polímeros biológicos, polímeros hidrófilos, polisacáridos, azúcares, polímeros hidrófobos, copolímero de bloques hidrófilos, copolímero de bloques hidrófobos, copolímeros de bloque que contienen bloques hidrófilos e hidrófobos. Dichos excipientes se pueden usar en solitario o en combinaciones de dos o más excipientes cuando se preparan las composiciones de micropartículas. Estos excipientes pueden ser útiles para alterar o afectar la liberación del fármaco, la captación de agua, degradación del polímero, estabilidad del principio activo, entre otras propiedades.

El uno o más excipientes se pueden incorporar durante la preparación de la premezcla del polímero. En otros aspectos, estos excipientes se pueden añadir por separado a la propia solución de polímero. En otros aspectos más, estos excipientes se pueden incorporar a una primera solución que contiene el agente bioactivo disuelto o disperso en un primer disolvente. En otros aspectos más, los excipientes se pueden añadir a la solución de polímero antes, durante o después de añadir el agente bioactivo a la solución de polímero. En un aspecto, dichos excipientes se pueden usar en la preparación de las composiciones de micropartículas que no contienen agente bioactivo. En otro aspecto, dichos excipientes se pueden añadir directamente a la solución de polímero, como alternativa, los excipientes se pueden disolver o dispersar en primer lugar en un disolvente que después se añade a la solución de polímero.

Los 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 polímeros de bloque que contienen PEO y poli(óxido de propileno) o PPO tales como los copolímeros tribloque de PEO-PPO-PEO (tales como Poloxamers™, Pluronic™); y, copolímeros modificados de PPO y PEO que contienen etilendiamina (Poloxamines™ y Tetronics™). En otros aspectos, la composición de micropartículas se puede preparar conteniendo uno o más agentes bioactivos o uno o más excipientes o combinaciones de los mismos.

El uno o más excipientes se pueden incorporar a la composición de micropartículas a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 90 % en peso de la composición. Es posible que se pueda preparar una composición de micropartículas que contenga muy poco polímero. Un ejemplo de dicha situación puede incluir una partícula de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) que está revestida o encapsulada con una pequeña capa de una composición de polímero usando una técnica de procesamiento en emulsión o secado mediante pulverización o de lecho fluidizado incluidas en el presente documento. Otro ejemplo incluiría una partícula de núcleo que está simplemente revestida con una capa o capas de polímeros que incluyen la composición polimérica de micropartículas mediante una técnica de revestimiento adecuada (que incluye, por ejemplo, un proceso de emulsión o de revestimiento por pulverización o de lecho fluidizado). En ejemplos tales como estos, la composición de micropartículas puede estar ampliamente comprendida de cualquiera de las partículas SPIO o de las partículas de núcleo que se han encapsulado o revestido con solamente una cantidad muy pequeña de polímero. En

estas aplicaciones y otras relacionadas, por lo tanto, es posible que la composición de micropartículas pueda contener más del 80 % o 90 % o 99 % del excipiente y, de forma correspondiente, contendrá muy poco de la composición polimérica.

5 E. Formulaciones de liberación controlada

Las composiciones de micropartículas que contienen un agente bioactivo se pueden usar en aplicaciones farmacéuticas (por ejemplo, administración de fármacos) en forma de una formulación de administración de fármacos inyectable de acción prolongada (o de liberación modificada). Las composiciones inyectables de micropartículas diseñadas con fines de administración de fármacos pueden liberar su agente bioactivo en varias velocidades diferentes incluida la liberación a velocidad constante (velocidad de liberación de orden cero), a velocidad casi constante (orden casi cero o pseudorden cero), a una velocidad descendente (primer orden) y combinaciones de las mismas. El uso de micropartículas para la liberación controlada de los agentes bioactivos y otras sustancias se puede utilizar para la administración de los agentes bioactivos en sitios específicos, el control preciso de las velocidades de liberación, o para la administración prolongada del agente bioactivo durante periodos de tiempo prolongados después de la administración de la forma farmacéutica.

Las ventajas de administrar fármacos mediante la inyección de micropartículas cargadas con fármaco pueden incluir: liberación sostenida de fármacos a un nivel terapéutico; dirigida a tejidos o células específicos para aumentar la potencia y reducir los efectos secundarios potencialmente perjudiciales; reduciendo la dosis de fármaco; los que disminuye la frecuencia de administración de fármaco; mejorando potencialmente el cumplimiento terapéutico del paciente; y, permitiendo la administración de determinados tipos de fármacos, incluidos los que son inestables y tienen semividas cortas. En el caso de fármacos y otras sustancias que se administran mediante micropartículas, la realización de estos beneficios se deben ponderar contra otros factores caso por caso. Por ejemplo, los polímeros o los materiales formadores de matriz usados para preparar las micropartículas, y desde las que los fármacos se liberan, deben ser biocompatibles y también compatibles con el fármaco. En un aspecto adicional, el polímero o material formador de la matriz puede ser biodegradable o absorbible por el sujeto. Estos materiales también deben ser capaces de controlar la velocidad de liberación del agente a administrar, prevenir cualquier liberación indeseable (por ejemplo, elución rápida de un fármaco) y estar disponible y convertirse en productos a un coste competitivo. Así mismo, la administración de estos dispositivos basados en micropartículas ni deberán producir una incomodidad innecesaria al paciente después de su administración, y debería ser posible administrar estas micropartículas con precisión y en cualquier ubicación deseada dentro del organismo.

Los agentes bioactivos se pueden complejar o asociarse de cualquier otra forma con otros excipientes contenidos en la composición de micropartículas que alteren o potencien el efecto biológico, actividad biológica, estabilidad o 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, estos agentes simplemente se pueden incorporar a la composición de micropartículas junto con el agente bioactivo sin por otra parte formar un complejo o una asociación entre el agente bioactivo y el otro agente. Los agentes bioactivos en forma de profármacos, incluidos los profármacos poliméricos, se pueden incorporar a las composiciones de micropartículas. Aspectos adicionales incluyen la incorporación de agentes bioactivos que se han modificado químicamente por otra parte, por ejemplo, con el fin de conseguir un direccionamiento biológico o por otros medios de alterar la farmacocinética o la biodistribución del agente bioactivo natural o de cualesquiera combinaciones de los anteriores.

45 III. Métodos para fabricar las composiciones de micropartículas

A. Micropartículas

Las composiciones de micropartículas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante varios métodos conocidos en la materia que incluyen el secado mediante pulverización; técnicas de lecho fluidizado; técnicas que utilizan la pulverización de soluciones a través de boquillas (o chorros) tanto en el aire como en líquidos para preparar las micropartículas; técnicas de pulverización criogénica (véase la patente de Estados Unidos 5.989.463, por ejemplo); pulverización ultrasónica a través de boquillas (o chorros) con o sin la presencia de potencial eléctrico aplicado (por ejemplo, pulverización electrostática) como se describe en la patente de Estados Unidos 6.669.961; técnicas de fluidos supercríticos para la preparación de composiciones de micropartículas; o cualquiera de las técnicas generales que implican la precipitación de polímeros o la separación de fases o la coacervación y cualesquiera combinaciones de los anteriores.

Los siguientes son métodos representativos para formar micropartículas.

Secado por pulverización

En el secado por pulverización, el material del núcleo a encapsular se dispersa o se disuelve en una solución. De manera típica, la solución es acuosa y, preferentemente, la solución incluye un polímero. La solución o dispersión se bombea a través de una boquilla de micronización impulsada por un flujo de gas comprimido, y el aerosol resultante

se suspende en un ciclón de aire calentado, lo que permite que el disolvente se evapore de las microgotículas. Las micropartículas solidificadas pasan a una segunda cámara y quedan atrapadas en un recipiente de recogida.

Policondensación interfacial

5 La policondensación interfacial se utiliza para microencapsular un material de núcleo de la siguiente forma. Un monómero y el material de núcleo se disuelven en un disolvente. Un segundo monómero se disuelve en un segundo disolvente (normalmente acuoso) que es inmiscible con el primero. Se forma una emulsión suspendiendo la primera solución mediante agitación en la segunda solución. Una vez que la emulsión se ha estabilizado, se agrega un iniciador a la fase acuosa, lo que produce la polimerización interfacial en la interfase de cada gotícula de emulsión.

Encapsulación de la masa fundida

15 En la encapsulación de masa fundida, el material de núcleo (a encapsular) se añade al polímero fundido. Esta mezcla se suspende como gotículas fundidas en un no disolvente para el polímero (frecuentemente de tipo oleoso) que se ha calentado hasta aproximadamente 10 °C por encima del punto de fusión del polímero. La emulsión se mantiene mediante agitación intensa mientras que el baño de no disolvente se enfría rápidamente por debajo de la transición vítrea del polímero, lo que hace que las gotículas fundidas se solidifiquen y atrapen el material de núcleo.

Microencapsulación con evaporación de disolvente

20 En la microencapsulación con evaporación de disolvente, el polímero se disuelve habitualmente en un disolvente orgánico inmiscible con agua y el material a encapsular se añade a la solución de polímero en forma de una suspensión o solución en un disolvente orgánico. Una emulsión se forma añadiendo esta suspensión o solución a un matraz de agua agitada intensamente (que contiene frecuentemente un tensioactivo, por ejemplo, polietilenglicol o poli(alcohol vinílico), para estabilizar la emulsión). El disolvente orgánico se evapora mientras continúa la agitación. La evaporación da como resultado la evaporación del polímero, formando microcápsulas sólidas que contienen el material del núcleo.

30 El proceso de evaporación del disolvente se puede usar para atrapar un material de núcleo líquido en un polímero tal como PLA, copolímero de PLA/PGA, o microcápsulas de copolímero de PLA/PCL. El polímero o copolímero se disuelve en una mezcla miscible de disolvente y no disolvente, a una concentración de no disolvente que está inmediatamente por debajo de la concentración que produciría la separación de fases (es decir, el punto de turbidez). El material de núcleo líquido se añade a la solución durante la agitación para formar una emulsión y dispersar el material en forma de gotículas. El disolvente y el no disolvente se vaporizan, vaporizándose el disolvente a una velocidad más rápida, haciendo que el polímero o copolímero se separe en fases y migre hacia la superficie de las gotículas del material de núcleo. La solución de fases separadas se transfiere a continuación a un volumen agitado de no disolvente, haciendo que cualquier polímero o copolímero disuelto remanente precipite y se extraiga cualquier disolvente residual a partir de la membrana formada. El resultado es una microcápsula compuesta de una envoltura de polímero o copolímero con un material de núcleo líquido.

45 La microencapsulación con evaporación de disolvente da como resultado la estabilización de las partículas de fármaco insolubles en una solución polimérica durante un periodo de tiempo comprendido de 0,5 horas a varios meses.

La estabilización de las partículas de fármaco insolubles en la solución polimérica podría ser fundamental durante el escalado. Al estabilizar las partículas de fármaco suspendidas en la fase dispersa, dichas partículas pueden permanecer homogéneamente dispersas en la totalidad de la solución polimérica así como la matriz polimérica resultante que se forma durante el proceso de microencapsulación. La distribución homogénea de las partículas de fármaco se puede conseguir en cualquier tipo de dispositivo, incluidas las micropartículas, nanopartículas, varillas, películas y otros dispositivos.

55 La microencapsulación con evaporación de disolvente (SEM) tiene diversas desventajas. SEM permite determinar la mejor mezcla de polímero-disolvente-partículas insolubles que ayuda a la formación de una suspensión homogénea que se puede utilizar para encapsular las partículas. SEM estabiliza las partículas insolubles o dentro de la solución polimérica, lo que ayuda durante el proceso de escalado porque se podrá dejar que las suspensiones de partículas insolubles sedimenten durante periodos de tiempo prolongados, haciendo que el proceso sea menos dependiente del tiempo y necesite menos mano de obra. SEM permite que las partículas encapsuladas permanezcan suspendidas dentro de una solución polimérica durante hasta 30 días, lo que puede aumentar la cantidad de material insoluble atrapado dentro de la matriz polimérica, mejorando potencialmente las propiedades físicas del vehículo de administración de fármaco. SEM permite la creación de micropartículas o nanopartículas que tengan una liberación más optimizada del material encapsulado. Por ejemplo, si la partícula insoluble se encuentra en la superficie de la micropartícula o de la nanopartícula, el sistema tendrá un efecto de 'estallido' mayor. En cambio, la creación de una dispersión homogénea de las partículas insolubles dentro de la matriz polimérica ayudará a crear un sistema con una cinética de liberación que comience a acercarse a la cinética de liberación clásica de 'orden cero' que frecuentemente se considera como la ideal en el campo de la administración de fármacos).

Por ejemplo, las micropartículas se pueden preparar usando una metodología basada en emulsiones. Los ejemplos incluyen los métodos de emulsión-extracción con disolvente (por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.407.609, 5.650.173; 6.537.586; 6.540.393; 5,654,008), métodos de emulsión-evaporación del disolvente (por ejemplo, patente de Estados Unidos 4.530.840) o combinaciones de técnicas de extracción y de evaporación (por ejemplo, patente de Estados Unidos 6.440.493). En estos métodos para preparar composiciones de micropartículas, una solución del polímero se prepara de forma típica mediante disolución del polímero o premezcla de dos o más polímeros en un disolvente adecuado. El disolvente puede ser un disolvente individual o un codisolvente. Hablando en general, un disolvente individual o una premezcla de dos o más disolvente se denomina como un "sistema disolvente".

El principio activo se añade de forma típica a la solución de polímero, bien en forma sólida o como una solución o una suspensión. El principio activo puede ser soluble o no en la solución de polímero. Por ejemplo, el agente bioactivo se puede añadir después de disolver o suspender en primer lugar el agente bioactivo en un sistema disolvente (el "primer disolvente") después añadir esta solución o suspensión a la solución de polímero. El agente bioactivo se puede disolver en el primer disolvente y, tras añadir esta suspensión a la solución de polímero, el agente bioactivo puede permanecer disuelto en la solución de polímero resultante. De manera alternativa, la adición de la solución que contiene el agente bioactivo a la solución de polímero puede dar como resultado que el agente bioactivo se separe por precipitación de la solución en mayor o menor extensión, dependiendo de la solubilidad global del agente bioactivo en la solución resultante.

El primer disolvente (es decir, el sistema disolvente utilizado para disolver o suspender el agente bioactivo) puede ser completamente soluble en la solución de polímero. En otro aspecto, el primer disolvente puede ser solamente parcialmente soluble (o miscible) en la solución de polímero resultante y se forma una emulsión líquido-líquido. En otro aspecto adicional, el primer disolvente puede ser solo ligeramente soluble en la solución de polímero; como alternativa, el disolvente puede ser casi o virtualmente insoluble en la solución de polímero. En situaciones en las que el primer disolvente no es totalmente soluble en la solución de polímero, entonces se formará una emulsión líquido-líquido. Esta emulsión puede ser tanto una emulsión de aceite en agua como una emulsión de agua en aceite dependiendo de los sistemas disolventes concretos utilizados para preparar el polímero y las soluciones de fármacos. La preparación de las soluciones de polímero en forma de emulsión no es algo raro y frecuentemente se describe como la técnica de "doble emulsión" para preparar composiciones de micropartículas.

El agente bioactivo se puede distribuir homogéneamente a través de la micropartícula. De manera alternativa, el agente bioactivo se puede distribuir heterogéneamente en la matriz de micropartículas, es decir, encapsularse dentro (por ejemplo, en el interior) de la micropartícula o en las regiones exteriores de la micropartícula.

Microencapsulación con eliminación de disolvente

En la microencapsulación con eliminación de disolvente, el polímero se disuelve habitualmente en un disolvente orgánico miscible con un aceite y el agente bioactivo a encapsular se añade a la solución de polímero en forma de una suspensión, se disuelve en agua o como solución acuosa de un disolvente orgánico. Los tensioactivos se pueden añadir para mejorar la dispersión del material a encapsular. Una emulsión se forma añadiendo esta suspensión o solución a un aceite con agitación, en la que el aceite es un no disolvente para el polímero y la solución de polímero/disolvente es inmisible en el aceite. El disolvente orgánico se elimina por difusión a la fase oleosa mientras dura la agitación. La eliminación de disolvente da como resultado la precipitación del polímero, formando microcápsulas sólidas que contienen el material del núcleo.

Microencapsulación con separación de fases

En la microencapsulación con separación de fases, el material a encapsular se dispersa en una solución de polímero con agitación. Mientras se agita continuamente para suspender uniformemente el material, un no disolvente para el polímero se añadió lentamente a la solución para disminuir la solubilidad del polímero. Dependiendo de la solubilidad del polímero en el disolvente y el no disolvente, el polímero bien precipita o se separa en fases en una fase rica en polímero y una fase pobre en polímero. En las condiciones correctas, el polímero de la fase rica en polímero migrará a la interfase con la fase continua, encapsulando el material de núcleo en una gotícula con una envoltura polimérica externa.

Emulsificación espontánea

La emulsificación espontánea implica solidificar gotículas de polímero líquido emulsionado mediante cambio de temperatura, evaporación del disolvente o adición de agentes reticulantes químicos. Las propiedades físicas y químicas del encapsulante, y del material a encapsular, dictan los métodos de encapsulación adecuados. Factores tales como la hidrofobicidad, peso molecular, estabilidad química y estabilidad térmica afectan a la encapsulación.

Coacervación

Los procedimientos de encapsulación de diversas sustancias usando técnicas de coacervación se han descrito en la

técnica anterior, por ejemplo, en los documentos GB-B-929 406; GB-B-929 401; patentes de Estados Unidos con números 3.266.987; 4.794.000 y 4.460.563. La coacervación es un proceso que implica la separación de soluciones coloidales en dos o más capas de líquidos inmiscibles (Ref. Dowben, R. General Physiology, Harper & Row, Nueva York, 1969, págs. 142-143). Mediante el proceso de coacervación, se pueden producir composiciones que comprenden dos o más fases y que se conocen como coacervados. Los ingredientes que comprenden el sistema coacervado bifásico están presentes en ambas fases; sin embargo, la fase rica en coloide tiene mayor concentración de los componentes que la fase pobre en coloide.

Nanoencapsulación con inversión de fases ("PIN")

Un proceso preferido es el PIN. En PIN, un polímero se disuelve en una cantidad eficaz de un disolvente. El agente a encapsular también se disuelve o se dispersa en la cantidad eficaz del disolvente. El polímero, el agente y el disolvente conjuntamente forman una mezcla que tiene una fase continua, en la que el disolvente es la fase continua. La mezcla se introduce en una cantidad eficaz de un no disolvente para ocasionar la formación espontánea del producto microencapsulado, en el que el disolvente y el no disolventes son miscibles. El PIN se ha descrito por Mathiowitz et al. en las patentes de Estados Unidos con números 6.131.211 y 6.235.224. Un agente hidrófobo se disuelve en una cantidad eficaz de un primer disolvente que está exento de polímero. El agente hidrófobo y el disolvente forman una mezcla que tiene una fase continua. Un segundo disolvente y después una solución acuosa se introducen en la mezcla. La introducción de la solución acuosa produce la precipitación del agente hidrófobo y produce una composición de agente hidrófobo micronizado que tiene un tamaño promedio de partícula de 1 µm o menos.

Método de evaporación del disolvente en fundido

En el método de evaporación del disolvente en fundido, el polímero se calienta hasta un punto de fluidez suficiente para permitir la facilidad de manipulación (por ejemplo, agitación con una espátula). La temperatura necesaria para hacer esto depende de las propiedades intrínsecas del polímero. Por ejemplo, para polímeros cristalinos, la temperatura estará por encima del punto de fusión del polímero. Después de alcanzar la temperatura deseada, el agente se añade al polímero fundido y se mezcla físicamente manteniendo la temperatura. El polímero fundido y el agente se mezclan hasta que la mezcla alcanza el máximo nivel de homogeneidad para dicho sistema en particular. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se endurece. Esto puede dar como resultado la fusión del agente en el polímero y/o la dispersión del agente en el polímero. Esto puede dar como resultado un aumento en la solubilidad del fármaco cuando la mezcla se disuelve en un disolvente orgánico. El proceso es fácil de escalar ya que se produce antes de la encapsulación. Se pueden usar turbinas de alta cizalla para agitar la dispersión, complementada por la adición gradual del agente a la solución del polímero hasta que se consiga la elevada carga deseada. Como alternativa, la densidad de la solución de polímero se puede ajustar para prevenir la sedimentación del agente durante la agitación.

Este método aumenta tanto la carga de micropartículas como la uniformidad de las micropartículas resultantes y del agente contenido en las micropartículas. Cuando un agente se conforma en microesferas mediante la doble emulsión con evaporación del disolvente, se puede evitar la transferencia del agente desde la fase interna hasta la fase acuosa externa. Esto posibilita aumentar el porcentaje de agente atrapado dentro de las microesferas, dando como resultado una mayor cantidad del fármaco en las microesferas.

La distribución del agente en las partículas también se puede hacer más uniforme. Esto puede mejorar la cinética de liberación del agente. En general, el agente se disuelve o se dispersa junto con una sustancia que tiene un elevado peso molecular en una composición de disolvente orgánico; con o sin tensioactivos no iónicos de diferentes balances hidrófilo-lipófilo. La composición se introduce en una solución acuosa que contiene un tensioactivo tal como PVA. El disolvente hidrosoluble forma una fase oleosa (fase interna) y se agita dentro de la solución acuosa como una fase acuosa (fase externa). La emulsión O/W se combina con agua dulce que contiene PVA y se agita para ayudar en la evaporación del disolvente. La solución acuosa contiene un activador tal como poli(alcohol vinílico), mediante lo cual, la fase oleosa queda contenida en gotículas pequeñas dentro de la solución acuosa como envolturas.

La micropartícula también puede tener la forma de una micropartícula multicapa. Las micropartículas multicapa se pueden preparar usando cualesquiera múltiples etapas o combinación de etapas de las técnicas anteriormente descritas. Esto puede incluir la preparación de una partícula de "núcleo" por métodos conocidos en la materia (incluidos, por ejemplo, extrusión-esferonización u otros procesos de granulación) que posteriormente se procesan para añadir una o más capas de polímero al núcleo. Por ejemplo, una primera partícula (una partícula de "núcleo") se puede preparar según un método basado en emulsión y tratarse usando un segundo proceso tal como un proceso en lecho fluidizado para incorporar una segunda capa de material en el exterior de la partícula de núcleo. De manera alternativa, las micropartículas multicapa se pueden preparar usando procesos que producen directamente partículas de múltiples capas (es decir, sin necesidad de etapas adicionales). Los procesos ilustrativos incluyen configuraciones de boquillas múltiples o dobles (o chorro) (también denominadas configuraciones de boquilla-en-boquilla o de boquilla doble) para la preparación de partículas multicapa (por ejemplo, patente de Estados Unidos 6.669.961).

El polímero utilizado para preparar las composiciones de micropartículas puede ser un polímero individual o puede ser una mezcla de dos o más polímeros que se premezclan entre sí antes de preparar las micropartículas. En un aspecto, preparar la premezcla de polímeros puede implicar simplemente el pesado de las cantidades adecuadas de los polímeros seleccionados y después usar estos materiales individuales para preparar una solución que a continuación se utiliza para preparar la composición de micropartículas. En otro aspecto, las soluciones de polímero se pueden preparar independientemente usando polímeros diferentes; después, estas soluciones de polímero se pueden combinar antes de fabricar la composición de micropartículas. En otro aspecto, la premezcla de polímeros puede implicar combinar primero y mezclar los diversos polímeros individuales con el fin de preparar una mezcla de los sólidos de polímero secos; después, dicha mezcla se puede usar para preparar solución de polímero que se utiliza en la fabricación de la composición de micropartículas. En otro aspecto adicional, la premezcla de polímero se puede preparar disolviendo o dispersando los polímeros individuales en un disolvente que después se evapora dejando detrás una premezcla procedente de un proceso de colada y evaporación del disolvente. En otro aspecto, la premezcla de polímero se puede preparar disolviendo los polímeros individuales en un disolvente adecuado y después congelando y liofilizando la muestra para eliminar el disolvente. En otro aspecto adicional, la premezcla de polímero se puede preparar a partir de los diversos polímeros individuales mediante técnicas de fluidos supercríticos.

La premezcla de polímeros se puede preparar en ausencia de un agente bioactivo. En otro aspecto, la premezcla de polímero se puede preparar con parte o la totalidad del agente bioactivo que se utiliza en la preparación de la composición de micropartículas.

Métodos para determinar el tamaños de partícula

El tamaño medio de partícula es el diámetro promedio para la totalidad de la distribución. Existen diferentes tipos de medias que se pueden calcular a partir del mismo conjunto de datos de distribución del tamaño de partículas. Por ejemplo, si hay diez esferas de diámetros comprendidos de 1 a 10, la suma de sus diámetros a partir de la distribución se puede representar por diez esferas, cada una de ellas de un diámetro de 5,5; pero la suma de sus volúmenes debe representarse mediante diez esferas, teniendo cada una un diámetro de 6,72. Esta tecnología de caracterización de partículas "observará" la misma muestra de forma diferente. En el idioma de la estadística, diferentes tecnologías observan las partículas mediante diferentes "factores de ponderación". Por ejemplo, cuando se utiliza la microscopía electrónica con efecto túnel (TEM), las partículas se miden sobre la base de su número, pero cuando se utiliza difracción láser, la intensidad de dispersión de la luz de las partículas se detecta sobre la base de su volumen. Por tanto, se tienen que definir y utilizar diferentes valores medios.

$D_{p,q}$ es la media aritmética para un método de medición del tamaño de partícula dado (p y q se restringen a valores enteros). Si se utiliza un microscopio electrónico para medir las partículas, se medirán los diámetros con una retícula, se suman y se divide la suma por el número de las partículas para obtener un resultado promedio. Esto se designa $D_{1,0}$, es decir, el promedio en número. Si se utiliza un análisis de imágenes, el área de las partículas es lo más importante. $D_{2,0}$ se generará a partir del análisis de imágenes sumando todas las áreas proyectadas y dividiendo la suma por el número total de partículas analizadas. Análogamente, En una medición según el principio Coulter, se obtendría $D_{3,0}$, y en un experimento de dispersión láser, se obtendría $D_{4,3}$. Incluso para un sistema muy simple, la diferencia en los valores de $D_{p,q}$, puede ser significativa. La diferencia entre una media promedio en número ($q = 0$) y una media promedio en peso ($q = 3$) se encuentra en el hecho de que, en el promedio en número, el valor medio representa los valores de las partículas con la población más grande mientras que, en el promedio en masa, el valor medio representa los valores de las partículas con el tamaño más grande. Por lo tanto, para una distribución real, la distribución en número puede ser completamente diferente de su correspondiente distribución en masa.

Las composiciones de micropartículas incluye partículas que tienen un diámetro de aproximadamente 10 nm a aproximadamente un 1000 μm . En general, las composiciones de micropartículas se pueden preparar dentro de este intervalo de tamaños que tienen un tamaño, o intervalo de tamaños, adecuado, para su uso en cualquier variedad de aplicaciones médicas, quirúrgicas, clínicas, cosméticas, en dispositivos médicos, farmacéuticas y/o de administración de fármacos. En un aspecto, las micropartículas tienen un tamaño comprendido en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 μm . En otro aspecto, las micropartículas tienen un tamaño comprendido en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 μm . En otro aspecto, como en el caso de las composiciones de micropartículas habitualmente utilizadas para administración subcutánea (SC) o intramuscular (IM), las micropartículas tienen un diámetro comprendido en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 μm . En alguna realización, las micropartículas tienen un diámetro comprendido en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 μm . En otra realización, las micropartículas tienen un diámetro comprendido en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 μm , preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μm , más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 nm. En una realización, las micropartículas tienen un tamaño menor de aproximadamente 10 μm . En otro aspecto adicional, las micropartículas tienen un tamaño menor de 1 μm . Otros aspectos incluyen micropartículas comprendidas en el intervalo de aproximadamente 500-1000 nanómetros (nm) o prioritariamente en el intervalo de 200-500 nm. Otros aspectos adicionales pueden incluir partículas con tamaños ampliamente comprendidas en el intervalo de 100-200 nm y otros aspectos adicionales incluyen partículas con un intervalo de tamaños de 10-100 nm.

En una realización, el tamaño medio de partículas es de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 μm , más preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 μm , con máxima preferencia de aproximadamente 55 a aproximadamente 75 μm . El tamaño de partícula en el percentil 90° de la distribución del tamaño de partícula, denotado de otra forma bien como $D(90)$ o D_{90} , es de aproximadamente 80 μm a aproximadamente 200 μm , preferentemente de aproximadamente 80 μm a aproximadamente 160 μm , más preferentemente de aproximadamente 85 a aproximadamente 155 μm . En otras realizaciones, el D_{90} puede ser menor de 80 μm , por ejemplo, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 μm , preferentemente entre aproximadamente 30 y 40 μm .

La distribución del tamaño de las partículas (por ejemplo, la variación respecto de la media) se puede definir de diferentes formas, por ejemplo, como el cociente entre D_{90} (90 % de las partículas son más pequeñas que este valor) y D_{10} (10 % de las partículas son más pequeñas que este valor). En una realización, D_{90}/D_{10} es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, más preferentemente de aproximadamente 5, con máxima preferencia de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,8. En realizaciones específicas, el cociente D_{90}/D_{10} es 2,5, 3,1, 3,4 o 4,8. De manera alternativa, la distribución del tamaño se puede expresar por otros medios, incluidas, aunque no de forma limitativa, dos veces la media.

Además, las micropartículas que tienen diámetros diferentes se pueden combinar entre sí. En estos casos, las formulaciones que se combinan entre sí pueden ser la misma composición de polímero o de agente bioactivo o excipiente (o combinaciones de los anteriores) o ser composiciones diferentes. Como ejemplo, una formulación de micropartículas de una composición que tiene un tamaño de partícula ampliamente en el intervalo de aproximadamente 1-5 μm se puede combinar o mezclar en cualquier proporción (por ejemplo, una relación del 50 % en peso) con una formulación de micropartículas de la misma composición o una composición diferente que tiene un tamaño de partícula que está ampliamente en el intervalo de aproximadamente 100-250 nm. Esta premezcla de las dos formulaciones de micropartículas se puede preparar a continuación formando una suspensión adecuada, y administrarse para su fin previsto.

Superficies nanotexturizadas o microtexturizadas

Las micropartículas preparadas a partir de combinaciones de poliláctido y policaprolactona (por ejemplo, combinaciones 95:5, 90:10, y 80:20 de policaprolactona y poliláctido) y combinaciones de poliláctido/policaprolactona/poliláctido-co-glicólido (por ejemplo, 90 % 75:25 PLG, 7,5 % PL y 2,5 % PCL) fabricadas según procedimientos basados en emulsión anteriormente descritos presentan superficies nanotexturizadas que se caracterizan con el microscopio de fuerza atómica (AFM). Las micropartículas preparadas a partir de dichas combinaciones presentaron nanotexturización u hoyuelos sobre la superficie de las partículas. En una realización, las partículas contienen hoyuelos que tienen diámetros de aproximadamente 10 a aproximadamente 900 nanómetros, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 nm, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 5000 nm, más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 nm, con máxima preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nm y/o nanotexturización sobre la superficie. Si la superficie está nanotexturizada, el porcentaje de la superficie texturizada en una de las realizaciones es de al menos un 0,5 %, preferentemente al menos un 1,0 %, más preferentemente un 2,5 %, con máxima preferencia al menos un 5 %. En otra realización, el porcentaje de la superficie que está texturizada es de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 30 %, preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 %, más preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 15 %, y con máxima preferencia de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 10 %. En una realización, las partículas tienen hoyuelos sustancialmente uniformes y/o texturización. En otra realización, las micropartículas se han formado a partir de copolímeros que comprenden láctido y caprolactona.

Esta nanotexturización no se observó en micropartículas preparadas a partir de mezclas de polímero homogéneas. Por consiguiente, se teoriza que dichos hoyuelos se forman como resultado de combinaciones de polímeros inmiscibles con fases separadas en dominios identificables durante la formación de las micropartículas. Por ejemplo, la espectroscopía Raman de las partículas preparadas a partir de estas mezclas mostraron dominios discretos de policaprolactona sobre la superficie de las partículas. Sin pretender imponer ninguna teoría, es posible que estos dominios sean nanopartículas incluidas en la superficie de la partícula y/o protuberancias desde la superficie de la partícula. Las micropartículas formadas a partir de polihidroxialcanoatos tales como P4HB y P4HB-3HB no presentan áreas con hoyuelos ni otra nanotextura.

Las micropartículas compuestas de dos o más componentes miscibles (homogéneas) mostraron imágenes de contraste de fases homogéneas y monótonas, con poco contraste o variación sobre la superficie. En cambio, las micropartículas con componentes inmiscibles (heterogéneas) mostraron cierto contraste o variación en las imágenes de contraste de fases, representando los componentes individuales sobre la superficie de la micropartícula. Se teoriza que la nanotexturización o "formación de hoyuelos" hace que las partículas giren cuando están suspendidas en un vehículo de inyección. Esta rotación puede evitar que las partículas se aglomeren y/o proporcionan un flujo más rápido, dando como resultado de esta forma una inyectabilidad mejorada.

C. Mezclas

Como se demuestra en los ejemplos, las micropartículas que no presentan patrones de flujo deseables se pueden mezclar con micropartículas que sí los tienen, en un amplio intervalo de concentraciones. Las formulaciones de combinación descritas en el presente documento para formar combinaciones de micropartículas con composiciones de micropartículas normalizadas puede mejorar la inyectabilidad de la composición de micropartículas normalizada. Combinaciones o premezclas que contienen un 5 % o más, 10 % o más, 20 % o más y 40 % o más de las composiciones de micropartículas descritas en el presente documento se pueden combinar con composiciones de micropartículas normalizadas. Los Ejemplos 9 y 16 siguientes describen composiciones de micropartículas que contienen un 25 % de una mezcla 95:5 PL:PCL y un 25 % de una composición de micropartículas TephElast junto con composiciones de micropartículas normalizadas. La adición de la combinación PL:PCL y de la composición TephElast mejoró la inyectabilidad de las formulaciones.

D. Revestimientos

Los artículos médicos se pueden revestir al menos parcialmente sobre la parte exterior del artículo con las composiciones de micropartículas, para proporcionar mejores propiedades superficiales. El artículo tiene propiedades de flujo mejoradas sobre la superficie, lo que proporciona un fluido de líquido más suave sobre su superficie. El revestimiento puede incluir un primer polímero biocompatible que comprende (1) una combinación de poli(DL-láctido) y policaprolactona; (2) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (3) un copolímero de DL-láctido, glicólido y caprolactona; (4) poli(4-hidroxibutirato-co-3-hidroxibutirato); (5) una combinación de uno o más de los primeros polímeros biocompatibles o (6) una combinación de uno o más de los primeros polímeros biocompatibles con uno o más polímeros biocompatibles adicionales, en el que el primero y el uno o más polímeros biocompatibles adicionales son diferentes entre sí. En una realización, el revestimiento contiene además un agente bioactivo, que se puede liberar de una manera controlada (por ejemplo, liberación retardada, liberación sostenida, liberación pulsada o combinaciones de las mismas). Los ejemplos de artículos que se pueden revestir incluyen, aunque no de forma limitativa, implantables y dispositivos médicos.

Los dispositivos ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, suturas, broches de suturas, dispositivos de reparación de menisco, remaches, tachuelas, grapas, tornillos (incluidos tornillos de interferencia), placas óseas y sistemas de aplicación de placas óseas, malla quirúrgica, parches de reparación, dispositivos de suspensión, parches cardiovasculares, clavos ortopédicos (incluido el material de relleno para el aumento de hueso), válvulas cardíacas e injertos vasculares, barreras de adhesión, endoprótesis vasculares, reparación guiada de tejidos/dispositivos de regeneración, dispositivos de reparación de cartílago articular, guías para nervios, dispositivos de reparación de tendones, dispositivos de reparación de defectos del tabique intracardiaco, parches pericardiacos, agentes de relleno y que confieren volumen, válvulas para venas, armazones de médula ósea, dispositivos para regeneración del menisco, injertos para tendones y ligamentos, implantes para células oculares, jaulas de fusión dorsal, sustitutivos cutáneos, sustitutivos de la duramadre, sustitutivos de injertos óseos, espigas de hueso, vendajes para heridas y hemostáticos.

IV. Administración

Las composiciones de micropartículas descritas en el presente documento se administran generalmente mediante inyección, por ejemplo, una aguja de calibre 16 a 31, dependiendo de la aplicación. La aguja puede ser de pared regular, de pared fina, de pared ultrafina, o de pared extrafina. De manera alternativa, el tamaño absoluto de la aguja puede ser mucho más pequeño de lo que sería un tamaño normalmente utilizado en la técnica de inyección de micropartículas. En diversos aspectos, las micropartículas pueden inyectarse con una aguja de DI muy pequeño, tal como un calibre de 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, o 31 o una aguja con un diámetro interno más pequeño. Las composiciones también se pueden administrar mediante un tubo, catéter, trocar, conducción de infusión, o tubos de endoscopia/artroscópicos de diámetro más grande. Los catéteres tienen generalmente un diámetro de entre aproximadamente 0,076 cm (0,03 pulgadas) y 1,27 cm (0,5 pulgadas) (clasificado como 3 Fr a 30 Fr, donde 3 Fr es aproximadamente 1 mm). También se pueden usar también dispositivos con diámetros de hasta aproximadamente 1,9 cm (0,75 pulgadas).

En una realización, la composición de micropartículas se puede inyectar correctamente a través de un calibre 23, 24 o 25 o una aguja con un diámetro interno más pequeño para un tamaño medio de partículas de al menos 90 μm , preferentemente al menos 120 μm , y un tamaño de partículas D(90) de al menos 110 μm a una concentración de micropartículas en el fluido de al menos un 10 % en peso, preferentemente al menos un 20 % en peso, más preferentemente al menos un 30 % en peso, incluso más preferentemente al menos un 40 % en peso, con máxima preferencia al menos un 50 % en peso.

En otra realización, el uso de los polímeros concretos descritos en el presente documento permite una mayor concentración de sólidos de micropartículas para un DI de aguja dado en comparación con la concentración de sólidos de una composición convencional, cuando el resto de las variables se mantienen esencialmente constantes. De manera específica, las micropartículas preparadas a partir de los polímeros preferidos descritos en el presente documento consiguen tanto un DI de la aguja más pequeño como una mayor carga de sólidos para una inyección

correcta, en comparación con los polímeros de referencia. Para comparar dicho efecto, los polímeros se pueden comparar con el mismo polímero o polímeros de referencia, esto es 75:25 poli(DL-láctido-co-glicólido), poli(DL-láctido), policaprolactona p poli(4-hidroxibutirato).

5 En aspectos específicos, el contenido de sólidos de la primera micropartícula es al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, o mucho mayor que el contenido de sólidos de la segunda micropartícula. En una realización, las formulaciones de micropartículas descritas en el presente documento pueden mezclarse con una formulación de micropartículas conocida en la materia para mejorar la inyectabilidad de la formulación de micropartículas de la técnica anterior. En aspectos específicos, la composición final puede contener un contenido de sólidos de aproximadamente 5 % a menos de aproximadamente 100 % (en peso) de una formulación de micropartículas descrita en el presente documento siendo el resto de la composición una o más formulaciones de micropartículas. En aspectos adicionales, la composición final puede contener un contenido de sólidos del 10 % en peso, 25 % en peso, 50 % en peso, 75 % en peso o 90 % en peso de una composición de micropartículas descrita en el presente documento siendo el resto una o más formulaciones de micropartículas conocidas en la técnica.

20 Las composiciones de micropartículas se administran, de forma típica, *in vivo*. Las técnicas de inyección actuales son conocidas de los expertos en la materia, aunque pueden ser con una aguja que tiene un número de calibre mayor o una carga de sólidos mayor a la que se describe en el presente documento. La administración puede ser a cualquier sujeto, tal como se un ser humano.

25 Las técnicas de inyección adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, administración parenteral y quirúrgica mediante inyección, infusión, o administración mediante cualquier dispositivo quirúrgico o médico adecuado incluyendo todas las agujas, que, como se ha definido anteriormente, incluyen agujas como dispositivos y tubos, tales como, aunque no de forma limitativa, agujas, agujas quirúrgicas, agujas hipodérmicas, agujas para infusión, catéteres, trócares, cánulas, tubos y conducciones, denominados en su conjunto en el presente documento como "agujas". Las vías de administración pueden incluir cualquier vía médica, clínica, quirúrgica, procedimental, y/o parenteral de administración relevante, que incluyen, aunque no de forma limitativa, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica, infusión, subconjuntiva e intracatéter (por ejemplo, administración auroológica), así como administración mediante técnicas escópicas externas tales como, por ejemplo, técnicas artroscópicas o endoscópicas.

35 Las composiciones se pueden administrar en localizaciones específicas (por ejemplo, administración local) incluyendo la administración intratecal, intracardiaca, intraósea (médula ósea), administración guiada por estereotáctica, administración mediante infusión, administración al SNC, administración suministrada estereotácticamente, administración ortopédica (por ejemplo, administración a articulaciones, en el hueso y/o defectos del hueso, cardiovascular, interocular, intraocular y paraocular (incluida la administración intravítrea y escleral y retrobulbar y subtenon), así como administración a cualquier cantidad de otros sitios, localizaciones, órganos, etc.

45 La administración del producto de micropartículas suministrado se puede llevar a cabo para cualquier variedad de fines que van desde aplicaciones en dispositivos médicos a fines de administración de fármacos o farmacéuticos. La presente tecnología tiene una extensa aplicabilidad para una amplia gama de aplicaciones, vías de administración o métodos de administración, ninguno de los cuales se pretende que esté limitado por los ejemplos reseñados en el presente documento. En un aspecto específico, las composiciones de micropartículas proporcionan una importante ventaja para aquellas aplicaciones donde es fundamental que se emplee la aguja de tamaño más pequeño, tales como la administración ocular, en la médula espinal, al SNC o a las articulaciones.

50 En una realización, la composición de micropartículas está en un medio de suspensión líquido, que también se denomina vehículo para inyección o fluido o diluyente previo a la administración. Estas suspensiones son normalmente sistemas heterogéneos que contienen el material disperso sólido esencialmente insoluble (la composición de micropartículas) suspendido o distribuido en una fase líquida (el vehículo para inyección). El vehículo para inyección es normalmente estéril, estable, y se puede administrar a través de una aguja sin obstruir o bloquear de otra manera la suspensión de micropartículas.

60 El vehículo para inyección o fase líquida puede ser acuoso o no acuoso. El medio líquido debe ser médica, quirúrgica, biológica y/o farmacéuticamente aceptable. El vehículo para inyección puede tener una viscosidad relativamente baja o alta, pero debe tener suficiente viscosidad para que la suspensión resultante formada a partir de la composición de micropartículas tenga una viscosidad adecuada para pasar a través de la aguja deseada. Este límite puede variar dependiendo del tipo de aguja o dispositivo que se use para llevar a cabo la administración, la longitud de la aguja o dispositivo, el diámetro interno de la aguja, etc. Los vehículos acuosos para inyección acuosa incluyen, aunque no de forma limitativa, solución salina. Los vehículos no acuosos para inyección incluyen, aunque no de forma limitativa, vehículos líquidos fluorados tales como polifluoroalquilmetilsiloxanos, Migliol u otros aceites farmacéuticamente aceptables y vehículos basados en aceite.

65

El vehículo para inyección puede contener uno o más agentes modificadores de la viscosidad y/o tensioactivos. Otros aditivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, tampones, agentes osmóticos y conservantes. Los ejemplos de agentes modificadores de la viscosidad incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros sintéticos, tales como poloxámeros, Pluronic o polivinilpirrolidona; polisacáridos, tales como carboximetilcelulosa sódica (CMC); polímeros naturales, tales como gelatina, ácido hialurónico o colágeno; y similares. El agente modificador de la viscosidad se puede usar en cualquier intervalo de concentración que proporcione flujo suficiente a través de la aguja utilizada para una aplicación concreta. De esta forma, el vehículo para inyección puede ser una solución de viscosidad baja con o sin un tensioactivo; adicionalmente, el vehículo para inyección puede ser una solución de viscosidad media o alta. Los tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, anfifílicos o no iónicos. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, aunque no de forma limitativa, TWEEN® 20 (polisorbato 20), TWEEN® 80 (polisorbato 80), dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio.

Los ejemplos específicos de vehículos para inyección incluyen, aunque no de forma limitativa, aquellos que son idénticos o similares a los vehículos que se usan en formulaciones farmacéuticas comerciales. En diversos aspectos, el vehículo para inyección contiene carboximetilcelulosa (CMC) como agente modificador de la viscosidad en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 25 % en peso, preferentemente de 0,05 % en peso al 3 % en peso, más preferentemente de 3 % en peso al 6 % en peso, incluso más preferentemente de 6 % en peso al 10 % en peso, con máxima preferencia de 10 al 25 % en peso. Más aún, un vehículo de inyección puede contener un tensioactivo, por ejemplo TWEEN® 20 o TWEEN® 80, en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,05 % en peso al 0,5 % en peso. De manera alternativa, se puede preparar un vehículo para inyección usando el agente modificador de la viscosidad poloxámero (o Pluronic) en un intervalo de concentración de 0,5 % en peso al 50 % en peso; 0,05 % en peso al 5 % en peso, 5 % en peso al 20 % en peso; o del 20 % en peso al 50 % en peso. En una realización, el vehículo para inyección requiere poco o ningún tensioactivo. Esto puede ser debido al hecho de que las características superficiales de los polímeros se han sustituido por las propiedades del tensioactivo. El vehículo para inyección puede contener también polivinilpirrolidona (PVP) como agente modificador de la viscosidad en el intervalo de 0,1 % en peso a 10 % en peso. El vehículo para inyección puede contener otros aditivos tales como agentes osmóticos que pueden ser útiles para hacer que la osmolalidad de la suspensión esté próxima a la de los entornos fisiológicos. Otro aditivo que se puede usar en el vehículo para inyección es manitol; por ejemplo, los vehículos para inyección pueden contener manitol en el intervalo de aproximadamente 0,5 % en peso al 15 % en peso, 0,5 a 5 % en peso o de 5 % en peso al 15 % en peso.

Las composiciones de micropartículas están normalmente dispersas o suspendidas en el vehículo para inyección. La concentración de micropartículas dispersas o suspendidas en un volumen concreto de vehículo para inyección puede variar de diluidas a concentradas. Como se usa en el presente documento, la concentración de las micropartículas se refiere a la carga de sólidos de las micropartículas en el vehículo líquido para inyección. La concentración de sólidos requerida en la suspensión se puede determinar mediante la aplicación o mediante la resistencia o actividad del agente bioactivo o ambas. En una realización, la concentración de sólidos en la suspensión es de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 75 % en peso. El contenido de sólidos preferido incluye de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 50 % en peso o de aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 75 % en peso.

C. Esterilización

Las composiciones de micropartículas se pueden preparar asépticamente y usarse sin ningún procesamiento adicional para tener un producto estéril adecuado para su administración a un sujeto. En otros aspectos, la composición de micropartículas se puede preparar no asépticamente y someterse a continuación a una operación de esterilización final para tener un producto estéril que sea adecuado para su administración a un sujeto. Sin pretender ser limitante, las operaciones de esterilización finales pueden incluir exposición a radiación tal como irradiación gamma o radiación de haz de electrones, o exposición a óxido de etileno gaseoso.

V. Métodos de uso

Las micropartículas se administran a un sujeto mediante inyección a través de una aguja, en la que el diámetro interno de la aguja es más pequeño que el que cabría esperar para ser útil, basándose en el diámetro de las micropartículas. El DI de la aguja puede ser cualquier tamaño. Por inyección "correcta", se entiende un "aprobado" como se cita en los ejemplos, para la que se cumplen los siguientes criterios: (1) todo el contenido de la jeringuilla de ensayo se expulsó completamente de la jeringuilla (es decir, el émbolo se presionó completamente de forma satisfactoria hasta la punta de la jeringuilla), (2) no se produjeron obstrucciones o bloqueos que detuvieran la salida del flujo de suspensión de la aguja en la jeringuilla, (3) el contenido se expresó desde la jeringuilla utilizando una presión sobre el dedo continua y constante desde el inicio hasta el final, y (4) el desmontado y la inspección de la punta de la jeringuilla y de la aguja no mostraron aglomeraciones o acumulaciones inusuales del material de micropartículas en el interior de estos componentes. Un fallo en la consecución satisfactoria de uno cualquiera de estos criterios es un "suspenso". Se otorga un aprobado cuando 3 muestras replicadas se expulsan correctamente de acuerdo con estos criterios. Se registra un suspenso cuando 1 cualquiera o más de 3 muestras replicadas falla para estos criterios. Por lo tanto, El grado de Aprobado requiere el estándar más elevado de que las 3 réplicas

cumplan los criterios especificados descritos en este punto. Como se reivindica, una inyección correcta en un sujeto es una única inyección que debería ser correcta según estos criterios de ensayo *in vitro*, se habría sometido a ensayo *in vitro* tres veces y habría aprobado las tres veces.

5 Ejemplos

La presente invención se entenderá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Salvo que se indique otra cosa, la temperatura es en °C o es temperatura ambiente y la presión es, o está próxima a la atmosférica. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones de proceso que se pueden usar para optimizar la calidad y el comportamiento del producto. Solamente será necesaria una experimentación razonable y rutinaria para optimizar dichas condiciones de proceso.

Ejemplo 1. Preparación de formulaciones de micropartículas

15 Polímeros usados en los Ejemplos.

Se prepararon formulaciones de micropartículas usando varios polímeros de poliéster biodegradables. Los polímeros usados en estos ejemplos se identifican a continuación en la Tabla 3. Los polímeros individuales han recibido un código de identificación de una sola letra para permitir una referencia sencilla a los polímeros individuales en los ejemplos posteriores.

Tabla 3. Descripción de los polímeros usados en los ejemplos

Código de identificación de polímero	Descripciones del polímero (relaciones de copolímeros y composición) ⁽¹⁾	Viscosidad inherente del polímero notificada ⁽²⁾ (dl/g)	Peso molecular notificado mediante GPC (Mw) (Daltons)	Proveedor ⁽³⁾	Número de lote del proveedor
A	75:25 DL-PLG	0,46		BPI	D98051
B	DL-PL	1,04		APT	APT08080 2-1
C	Policaprolactona, PCL		42.000	Aldrich	01222JD
D	TephaFLEX® (bajo PM)		150.000	Tepha	DC-10-2-1
E	TephaFLEX® (alto MW)		400.000	Tepha	DC-8-62-1
F	TephELAST, 30 % (alto MW)		560.000	Tepha	DC-06-9-1
I	72:25 DL-láctido/caprolactona	0,11		Alkermes	01-141-134
O	TephELAST, 30 % (bajo MW)		130.000	Tepha	DC 06-91-1
P	TephELAST, 20 % (bajo MW)		130.000	Tepha	DC-06-56-2 (bajo)
S	copolímero 70:24:06 DL-G-CPL 4E (grupo éster (protegido) en el extremo)	0,41		Lakeshore	LX00111-71
T	copolímero 38:38:24 DL-G-CPL 4E (grupo éster (protegido) en el extremo)	0,39		Lakeshore	LX00111-70
U	copolímero 67:08:25 DL-G-CPL 4E (grupo éster (protegido) en el extremo)	0,41		Lakeshore	LX00111-83
V	DL-PL (baja viscosidad)	0,35		BPI	D01050
W	50:50 DL-PLG	0,63		BPI	D01007
X	65:35 DL-PLG	0,65		Alkermes	1230-525
Y	75:25 DL-PLG, 6A (grupo ácido en el extremo)	0,65		Alkermes	00-141-100
Z	TephELAST, 20 % (alto MW)		400.000	Tepha	225-031

NOTAS:

25

(1) Los copolímeros de poli(DL-láctido) y poli(DL-láctido-co-glicólido) tienen grupos protegidos en el extremo salvo que se haya especificado de forma diferente en lo anterior y tengan grupos ácidos en el extremo. Por otra parte, las descripciones y abreviaturas de los polímeros son las siguientes:

DL-PLG	Poli(DL-láctido-co-glicólido) preparado a partir de las relaciones molares indicadas de DL-láctido y glicólido, respectivamente.
DL-PL	Poli(DL-láctido)
PCL	Policaprolactona
DL-láctido/caprolactona	Copolímeros aleatorios preparados a partir de las relaciones molares indicadas de DL-láctido y caprolactona, respectivamente.
DL-G-CPL	Copolímero aleatorio preparado a partir de las relaciones molares indicadas de DL láctido: glicólido: caprolactona
TEPHAFLEX®	Poli(4-hidroxibutirato), preparado sintética o biológicamente
TEPHELAST®	Copolímero de poli(4-hidroxibutirato-co-3-hidroxibutirato) que contiene el porcentaje en moles indicado del monómero de 4-hidroxibutirato, siendo el resto de porcentaje en moles el 3-hidroxibutirato preparado sintética o biológicamente

(2) Salvo que se especifique otra cosa, la viscosidad inherente (IV) se determinó a 30 °C a partir de soluciones preparadas a 0.5 g/dl en cloroformo. Una excepción fue la muestra de polímero (W), un 50:50 DL-PLG, donde la IV se midió a 30 °C a partir de una solución de 0,5 g/dl en hexafluoroisopropanol (HFIP)

5

(3) Los proveedores o suministradores se identifican de la siguiente forma:

BPI Birmingham Polymers Inc. (Birmingham, AL)
 APT Absorbable Polymer Technologies (Birmingham, AL)
 Aldrich Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)
 Tepha Tepha, Inc. (Lexington, MA)
 Lakeshore Lakeshore Biomaterials (Birmingham, AL)
 Alkermes Alkermes, Inc. (Cambridge, MA)

10

15 Otros materiales

Cloruro de metileno (Fisherbrand Optima, calidad ACS) y acetato de etilo (Fisherbrand, calidad NF) se usaron como se recibieron de Fisher Scientific. Poli(alcohol de vinilo), calidad ultrapura, se adquirió de Amresco (Solon, OH). El agua desionizada utilizada en estos estudio procedía de una planta de desionización propia (US Filter). Poli(alcohol vinílico) (PVA), calidad ultrapura (87,5-89 % en hidrólisis) se adquirió de Amresco (Solon, OH). El clorhidrato de nalmeveno se obtuvo de Mallinckrodt Inc. (St. Louis, MO) y se convirtió en la base libre ajustando el pH de una solución acuosa de la sal de clorhidrato a pH 7. La base libre resultante se lavó abundantemente con agua desionizada y a continuación se congeló y se liofilizó para obtener un producto pulverulento seco. El punto de fusión notificado de la sal de clorhidrato es 180-185 °C (Merck Index) y el de la base libre es 188-190 °C (según el Mallinckrodt MSDS). El punto de fusión medido de la base libre fue de 189,1 °C tal como se determinó mediante DSC en un DSC 2920 de TA Instruments usando una muestra de 10-15 mg con una velocidad de exploración de 10 °C/minuto. El acetato de goserelina se obtuvo de Genzyme Corporation (Cambridge, MA) y después se trituró manualmente hasta obtener un polvo fino usando un mortero con su mano.

20

25

30 Preparación de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 2 %

Se preparó de la siguiente forma una solución acuosa de PVA al 2 % en peso. Un recipiente que contenía 5,9 kg de agua desionizada se agitó intensamente a 650 rpm usando un mezclador intensivo Stir-Pak (9-900 rpm) y una pala de 7,62 cm (3") de diámetro (Cole-Parmer). A continuación se añadió lentamente el PVA (120 gramos) al recipiente en agitación. La mezcla se calentó a 90 °C, momento en el cual se apagó la fuente de calor. Continuando con la agitación, la solución se dejó enfriar hasta que la temperatura bajó por debajo de aproximadamente 30 °C. En ese momento, la solución se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (Millipore Millipak 200).

35

40 Preparación de las soluciones de procesamiento en fase dispersa (DP).

Salvo que se especifique otra cosa, todas las formulaciones de micropartículas se prepararon a partir de soluciones en fase dispersa (DP) que consisten en una solución de polímero al 20 % en peso disuelto en cloruro de metileno. Las soluciones de polímero al 20 % en peso de fase dispersa (DP) se prepararon transfiriendo 10 gramos del polímero (o mezcla de polímeros) especificado a un recipiente de 60 ml. A este recipiente, se añadieron 40 gramos de cloruro de metileno. Se agregó una barra de agitación magnética al recipiente que, después se cerró bien con un cierre de tapa de rosca. La muestra se agitó intensamente hasta que el polímero se hubo disuelto por completo. Cuando se especifica, se prepararon soluciones DP de una forma similar usando acetato de etilo en acetato de etilo en lugar de cloruro de metileno.

45

50 Preparación alternativa de soluciones de polímero en fase dispersa (DP): 10 % de base de nalmeveno, concentración del polímero del 20 %.

Se prepararon formulaciones de microesferas que comprendían base de nalmeveno usando las soluciones en fase

dispersa (DP) preparadas a una concentración del polímero del 20 % en peso en cloruro de metileno. Estas soluciones DP se prepararon transfiriendo 9 gramos del polímero (o mezcla de polímeros) especificado a un recipiente de 60 ml. A este recipiente, se añadieron 36 gramos de cloruro de metileno. Usando una barra de agitación magnética y una placa de agitación magnética, esta solución se agitó hasta que el polímero se hubo disuelto por completo. En este momento, se añadió 1 gramo de base de nalmefeno al recipiente, que después se agitó hasta que el fármaco se hubo disuelto en la solución. La carga de nalmefeno usada para preparar estas composiciones de micropartículas fue del 10 %, basándose en el peso total combinado del fármaco y del polímero en la solución DP.

10 **Preparación de la solución de procesamiento en fase continua (CP).**

Todas las formulaciones de microesferas se prepararon usando una solución en fase continua (CP) que consiste en una solución de PVA al 2 % (anteriormente descrita) que se saturó con cloruro de metileno. 500 gramos de la solución de PVA al 2 % filtrada se transfirió a un recipiente de 1 l. A continuación se añadieron aproximadamente 7 gramos de cloruro de metileno al recipiente. El recipiente se cerró bien y después se agitó completamente con una barra de agitación magnética y una placa de agitación magnética durante al menos 1 hora antes de comenzar a preparar la formulación de micropartículas.

20 **Procedimiento para fabricar micropartículas**

Se configuró un mezclador Silverson L4R-T con un cabezal mezclador de laboratorio en línea con un cabezal de disgregación generalista (estátor con malla). Por separado, la solución en Fase dispersa (DP) y la solución en Fase continua (CP) se suministraron al conjunto de entrada del cabezal mezclador. Las soluciones DP y CP se suministraron al cabezal mezclador a caudales de 20 g/min y 125 g/min, respectivamente. Se seleccionó una velocidad de agitación del mezclador basándose en la experiencia anterior para fabricar un producto con el tamaño de partículas deseado (media de aproximadamente 60 μm). Esto fue importante para garantizar que las diferentes formulaciones de micropartículas tenían un tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula similares para evitar resultados que se basaran en diferencias del tamaño de partícula y no en las composiciones de polímero. Las velocidades de agitación usadas en este proceso de emulsificación pueden variar dependiendo de las condiciones de procesamiento y disolución, pero estuvieron normalmente en el intervalo de 900-1300 rpm. La emulsión que sale del mezclador se diluyó inmediatamente con más cantidad de agua (la solución de la Fase de extracción o EP) a una relaciones en peso de emulsión:EP de aproximadamente 1:15. El efluente resultante se recogió a continuación en un bidón de 81 litros (18 galones) provisto de un mezclador adecuado (Lightnin G3U05R o similar) y el efluente resultante se agitó a aproximadamente 600-900 rpm. Las soluciones DP y CP se procesaron a través del mezclador Silverson hasta que toda la solución DP se hubo administrado. Al finalizar, se interrumpió el suministro de las soluciones DP, CP y EP. La suspensión de micropartículas se agitó en el bidón durante la noche (aproximadamente 18 horas). En este momento, se usó una bomba peristáltica para hacer pasar la suspensión de micropartículas a través de un conjunto de tamices de recogida de 125 μm y 25 μm (tamices para ensayo de acero inoxidable Fisherbrand U.S. Standard) para eliminar las partículas de tamaños superiores e inferiores, respectivamente. Se usó un volumen adicional de 4 l de agua desionizada nueva para enjuagar el producto de micropartículas que se había recogido en la parte superior del tamiz de recogida de 25 μm . El producto obtenido entre los tamices de malla 25 y 125 μm fue el material que después se utilizó en las evaluaciones posteriores.

El tamiz de recogida de 25 μm que contenía la formulación de micropartículas húmeda de 25-125 μm se colocó en una cabina de flujo laminar y se dejó secar completamente (por ejemplo, durante la noche) en condiciones ambientales. Tras secarse, el producto de micropartículas de 25-125 μm se retiró del tamiz usando una espátula de acero inoxidable o de Teflón y se introdujo en un vial de centelleo de 20 ml que se mantuvo bien cerrado y se almacenó desecado y congelado. En algunos casos, como se indica, el polvo seco terminado se puede hacer pasar a través de un tamiz para ensayo de 212 o 300 μm antes del ensayo de inyectabilidad para eliminar los posibles agregados de partículas que pudieran haberse formado durante el almacenamiento. Es importante señalar que el tamaño de malla utilizado en esta operación de tamizado en seco fue mucho mayor que el tamiz para ensayo de 125 μm utilizado durante la preparación de las formulaciones de micropartículas, lo que garantiza que esta operación no afecta negativamente a la composición de micropartículas de cualquier otra forma que la de eliminar los agregados de tamaño superior formados durante el almacenamiento.

55 **Análisis del contenido de fármaco**

Se prepararon muestras por triplicado de las formulaciones que contenían nalmefeno pesando con precisión aproximadamente 20-30 mg de la formulación de micropartículas y disolviéndolas en aproximadamente 2 ml de ácido acético glacial. Después, esta solución se diluyó hasta un volumen total de 25 ml usando una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4). Esta solución se filtró con un filtro de jeringa de 0,45 μm antes de su análisis mediante HPLC. Las muestras de nalmefeno se analizaron usando una columna Curo-Sil-PFP 5 μm 3,2 x 250 mm (Phenomenex; Torrance, CA) a un caudal de 1 ml/minuto según un método de gradiente (que comprende una fase móvil de tampón acetato de amonio 10 nM, pH 4, que se reduce usando un gradiente de 12 minutos del 100 % al 35 % usando acetonitrilo). Las muestras se analizaron a una longitud de onda de 268 nm usando una curva patrón comprendida de 100 $\mu\text{g/ml}$ a 5 $\mu\text{g/ml}$.

Las muestras de goserelina se analizaron según un método LC isocrático usando una fase móvil que consiste en una relación 74:26 (v/v) de TFA al 0,1 % en agua y TFA al 0,1 % en acetonitrilo, respectivamente. Se realizó la cromatografía con una columna Luna C-18, 3- μ m 4,6 x 140 mm (Phenomenex; Torrance, CA) a un caudal de 1 ml/minuto. Las muestras se analizaron a una longitud de onda de 220 nm usando una curva patrón comprendida de 100 μ g/ml a 5 μ g/ml.

Análisis del tamaño de partícula de una formulación de micropartículas.

Las formulaciones de micropartículas se analizaron para determinar el tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partículas usando un analizador del tamaño de partícula por difracción láser Coulter LS-13,320 con un módulo de microvolumen. En resumen, aproximadamente 100 mg de una muestra de ensayo se pesó con precisión en un tubo de ensayo. Después, una alícuota de 4 ml de una solución de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso se añadió al tubo de ensayo, que después se sometió a sonicación durante aproximadamente 15 segundos (sonicador discontinuo Cole-Parmer Modelo 8893). Tras la sonicación, la muestra se mezcló a continuación por vortización (Vortex Genie; Fisher Scientific) en una configuración de "alto" durante aproximadamente 15 segundos. Porciones de esta muestra se añadieron después a la celda de muestra agitada del analizador del tamaño de partículas para obtener una señal adecuada. El análisis del tamaño se realizó usando un modelo óptico Fraunhofer y los resultados se calcularon usando estadísticas de promedio en volumen. Los resultados indicados incluyen el tamaño medio de partículas (media) y el tamaño de partículas para el percentil 90° de la distribución del tamaño de partícula, denotado de otra forma bien como D(90) o D₉₀, que sirve como indicador del intervalo de tamaños del extremo superior de la distribución del tamaño de partículas. El tamaño medio de partículas y el tamaño de partículas para el percentil 90° de las micropartículas preparadas en los Ejemplos 3, 4, 6 y 7-21 se muestran en las Tablas 3, 4, 6, y 7-21, respectivamente.

Composición y preparación del vehículo para inyección.

(a) Preparación de un vehículo para inyección que consiste en carboximetilcelulosa sódica (CMC) al 0,5 % en peso y TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

Salvo que se especifique otra cosa, el vehículo para inyección utilizado en estos estudios de cribado según la inyectabilidad y en las pruebas de viscosidad capilar de las suspensiones de micropartículas se realizó usando un vehículo para inyección compuesto de carboximetilcelulosa sódica (CMC) al 0,5 % en peso y TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

Un lote de 1 l de este vehículo para inyección se preparó de la siguiente forma. 1 gramo de TWEEN® 80 (Polisorbato 80, calidad NF; Spectrum Chemicals; Gardena CA) se añadió a un recipiente de 2 l que contenía 996 gramos de agua desionizada. El recipiente se colocó sobre una placa calefactora y se usó un motor de agitación externo para agitar el contenido del recipiente a aproximadamente 600 rpm. 5 gramos de carboximetilcelulosa sódica de baja viscosidad (calidad USP; Spectrum chemicals; Gardena, CA) se dispersaron lentamente en el recipiente en agitación. El recipiente se calentó a aproximadamente 80-90 °C, después se interrumpió el calentamiento y el contenido del recipiente se dejó enfriar con agitación. Una vez que la solución hubo alcanzado la temperatura ambiente, alícuotas de 12 ml de la solución se transfirieron a viales séricos de 20 cc y después los viales se cerraron con tapón plegado usando septa y precintos. Los viales se autoclavaron a 120 °C durante 20 minutos (Yamato Sterilizer, Modelo SM-510; Yamato Scientific Co), se etiquetaron adecuadamente y después se almacenaron a temperatura ambiente.

La viscosidad en solución de este vehículo para inyección (que consiste en carboximetilcelulosa sódica (CMC) al 0,5 % en peso, calidad USP de baja viscosidad y TWEEN® 80 al 0,1 % en peso) se determinó a 22 °C utilizando un viscosímetro Brookfield, Modelo RVTD. Las mediciones se realizaron usando el adaptador para muestras pequeñas con el Husillo tamaño 21 y una configuración de la velocidad de medición de 100 rpm. La medición de la viscosidad resultante del vehículo para inyección fue de 8,5 cps (22 °C).

Composición alternativa del vehículo para inyección: Se prepararon CMC al 0,5 % en peso y TWEEN® 80 al 0,25 % en peso como se ha descrito anteriormente, con la excepción de que se usaron 2,5 gramos de TWEEN® 80 (polisorbato 80).

Composición alternativa del vehículo para inyección: CMC al 0,5 % en peso y dodecilsulfato de sodio (SDS) al 0,1 % en peso. Esta se preparó como se ha descrito anteriormente salvo que el TWEEN® 80 fue sustituido por 1 gramo del dodecilsulfato de sodio (calidad electroforesis; Fisher Scientific).

Ensayo de inyectabilidad y criterios experimentales.

Se usaron jeringuillas Becton Dickinson (BD) de 1 ml BD LUER-LOK™ (Número de producto BD 309628). Salvo que se especifique otra cosa, se usaron jeringuillas Beckon-Dickinson BD PrecisionGlide de espesor de pared normalizada como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Calibre y longitud de la aguja

Calibre n.º	Longitud	Número de producto BD
18G	25,4 mm (1 pulgada)	305195
20G	25,4 mm (1 pulgada)	305175
21G	25,4-12,7 mm (1-½ pulgada)	305165
23G	25,4 mm (1 pulgada)	305145
25G	15,9 mm (5/8 pulgadas)	305122
27G	12,7 mm (½ pulgada)	305109

Las excepciones incluyen las siguientes aguja (donde se especifica):

- (1) Aguja 26G-TW (pared fina), Longitud 15,9 mm (5/8 pulgadas);
BD PrecisionGlide (Número de producto 305115)
(2) Aguja 25G-UTW x 1" (pared ultrafina)
marca TERUMO®, Terumo Medical Corporation (Elkton, MD), Código de producto NN-2525R

Se prepararon muestras por triplicado de una formulación de micropartículas para el ensayo de inyectabilidad de la siguiente forma. Se extrajo el émbolo de una jeringuilla de 1 ml (Jeringuilla 1). Se fijó un conector de jeringuilla luer hembra-hembra a la punta de la jeringuilla (número de catálogo Cole-Parmer EW-45500-22). El extremo abierto del conector hembra-hembra se cerró usando un tapón luer macho (número de catálogo Cole-Parmer EW-45503-56). Usando una balanza analítica, se pesó una cantidad predeterminada de la formulación de micropartículas dentro de la jeringuilla basándose en la concentración de la suspensión (porcentaje de sólidos) que se había analizado como se muestra en la Tabla 5 siguiente. Por ejemplo, una muestra preparada para su ensayo a una nivel de concentración de la suspensión del 30 % de sólidos tendría 100 mg de una formulación de micropartículas pesada dentro de la Jeringuilla 1.

Tabla 5. Parámetros de las formulaciones a ensayar

Porcentaje de sólidos a ensayar	Cantidad de formulación pesada en la Jeringuilla 1	Vehículo para inyección utilizado en la Jeringuilla 2
10 %	100 mg	0,9 cc
20 %	100 mg	0,4 cc
30 %	100 mg	0,2 cc
40 %	200 mg	0,3 cc
50 %	200 mg	0,2 cc

El émbolo se volvió a introducir cuidadosamente en el cilindro de la jeringuilla. Después de aflojar ligeramente el tapón luer macho, el émbolo se presionó suavemente hacia la punta de la jeringuilla para eliminar la mayoría del espacio vacío del interior del cilindro de la jeringuilla. El émbolo no se presionó lo suficiente para comprimir o compactar el producto de micropartículas dentro de la punta de la jeringuilla. Después, el tapón luer macho se fijó suavemente a la punta de la Jeringuilla 1 para evitar la pérdida de muestra desde la jeringuilla antes del ensayo.

Después, se usó una segunda jeringuilla de 1 ml para obtener la cantidad deseada de vehículo para inyección (Jeringuilla 2). Se fijó a la Jeringuilla 2 una aguja de calibre 21. Se introdujo en la jeringuilla la cantidad deseada del vehículo para inyección. Esta cantidad se basó en el nivel de concentración diana (nivel de porcentaje de sólidos) que se analizó según se identifica en la Tabla 5. Cuando se ha introducido la cantidad deseada del vehículo para inyección en la Jeringuilla 2, a continuación, la aguja se retiró de la Jeringuilla 2.

El tapón luer macho se retiró de la Jeringuilla 1 y después las Jeringuillas 1 y 2 se conectaron con seguridad punta a punta utilizando el conector hembra-hembra. Esta manipulación se realizó cuidadosamente para evitar la pérdida de material de microesferas desde la Jeringuilla 1 y de vehículo para inyección desde la Jeringuilla 2. El vehículo para inyección de la Jeringuilla 2 se expulsó después al interior de la Jeringuilla 1; después, el contenido combinado se volvió a expulsar hacia delante y hacia atrás entre las dos jeringuillas, moviendo los émbolos hacia delante y hacia atrás. El contenido se mezcló mediante aproximadamente 20 transferencias hacia delante y hacia atrás entre las 2 jeringuillas.

Inmediatamente después del mezclado, la suspensión se transfirió a una jeringuilla que se mantuvo en orientación vertical hacia arriba (la punta hacia arriba) y a continuación se desconectó del conector hembra-hembra. A continuación, la aguja adecuada se fijó con seguridad a la jeringuilla. El posible aire adicional del interior de la jeringuilla se expulsó después cuidadosamente a través de la aguja. En este momento, la muestra estaba lista para el ensayo de inyectabilidad. La jeringuilla experimental (con la aguja unida) se invirtió después de forma que la aguja apuntaba hacia abajo. El émbolo se presionó a una velocidad equivalente de aproximadamente 0,5 ml durante 5 segundos usando una presión continua y constante del dedo del operador.

La inyectabilidad de una jeringuilla individual (o ensayo) se consideró como "aprobado" si todo el contenido de la jeringuilla se expulsó sin que se produjera ninguna obstrucción o bloqueo que evitara o detuviera la salida del flujo de suspensión de la aguja o si no se produjo ningún cambio notable en la presión que interrumpiera la presión continua y constante del dedo del operador.

5

Se consideró que un ensayo individual era un "aprobado" solamente si se cumplían los siguientes criterios:

- Todo el contenido de la jeringuilla de ensayo se expulsó completamente de la jeringuilla (es decir, el émbolo se presionó completamente de forma satisfactoria hasta la punta de la jeringuilla)
- No se produjeron obstrucciones o bloqueos que detuvieran la salida del flujo de suspensión de la aguja en la jeringuilla
- El contenido se expresó desde la jeringuilla utilizando una presión sobre el dedo continua y constante desde el inicio hasta el final. El desmontado y la inspección de la punta de la jeringuilla y de la aguja no mostraron aglomeraciones o acumulaciones inusuales del material de micropartículas en el interior de estos componentes.

15

Un fracaso en conseguir uno cualquiera de estos resultados hace que un ensayo individual se marque como un "suspenseo".

La "Inyectabilidad" de una formulación de micropartículas se evaluó en condiciones experimentales específicas de: (a) niveles de concentración de la suspensión, y (b) diámetro (o calibre) de la aguja.

20

El ensayo de inyectabilidad se llevó a cabo para cada conjunto de condiciones experimentales usando ensayos por triplicado.

La inyectabilidad de una formulación de micropartículas para un conjunto de condiciones experimentales en particular se consideró como "Aprobado" si los tres ensayos replicados estaban considerados como "aprobado". En cambio, la inyectabilidad de una formulación de micropartículas para un conjunto de condiciones experimentales en particular se consideró como "Suspenseo" si uno cualquiera de los tres ensayos replicados se había considerado como "suspenseo", como se ha descrito anteriormente.

30

Ensayos de viscosimetría capilar sobre suspensiones concentradas de formulaciones de micropartículas suspendidas en medio de vehículo para inyección.

Para caracterizar las características de flujo de las suspensiones de micropartículas concentradas a través de orificios de diámetro pequeño, se utilizó la viscosimetría capilar para comparar las propiedades de flujo de diferentes formulaciones de micropartículas.

35

Las formulaciones de micropartículas se suspendieron en TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. Las suspensiones de micropartículas se prepararon a un nivel de concentración fijo del 40 % de sólidos (en peso) en el vehículo para inyección. 1 gramo de una formulación de micropartículas se añadió a un vial de vidrio para centelleo de 20 ml. A este vial, se añadieron 5 ml del vehículo para inyección. A continuación, el vial se mezcló mediante vortización durante aproximadamente 30 segundos. La suspensión resultante se vertió a continuación en un tubo de viscosímetro capilar Canon-Fenske n.º 150. Este tubo se introdujo en un baño a temperatura constante (Canon Modelo CT-500) que se había mantenido a temperatura ambiente de 22 °C. El tubo se mantuvo en el baño durante 10 minutos para permitir el equilibrado de la temperatura. En ese momento, el tubo se sacó un ratito del baño y se agitó a mano para resuspender la suspensión de micropartículas, después, el tubo se volvió a colocar dentro del baño. Usando una perilla de pipeta, la suspensión se hizo ascender por el tubo capilar (mediante presión de vacío) hasta que la suspensión quedó por encima de la línea superior del tubo del viscosímetro. Tras retirar la perilla, la suspensión comienza a caer a través del tubo por gravedad. Usando un cronómetro, se midió el tiempo necesario para que la solución (suspensión) pasara entre las dos líneas marcadas del viscosímetro capilar. Este tiempo es el "tiempo de caída" (en segundos). Las etapas de extraer el tubo del baño para agitar la suspensión y después volver a introducir el tubo en el baño y medir el tiempo de caída de la suspensión se repite para obtener tres réplicas de las mediciones del tiempo de caída sobre la suspensión de micropartículas. Se calculó la media y la desviación estándar de las tres réplicas de las mediciones del tiempo de caída. Este procedimiento también se puede realizar sobre el propio vehículo para inyección para obtener el tiempo de caída del propio vehículo. Los resultados del tiempo de caída sirven como indicadores relativos de la viscosidad de las soluciones o suspensiones individuales.

50

Ejemplo de referencia 2. Ensayo de inyectabilidad de formulaciones de micropartículas representativas de la TÉCNICA ANTERIOR preparadas a partir de los poliésteres biodegradables PLG, DL-PL y PCL.

60

En este Ejemplo, y en Ejemplos posteriores, la información sobre la composición y la caracterización de los lotes de micropartículas individuales se tabulan junto con los resultados de los ensayos de cribado según la inyectabilidad. Usando la Tabla 6 siguiente como ejemplo, la información de los lotes de micropartículas individuales se relaciona en columnas. La primera sección de información de cada muestra identifica el número de lote de la muestra, el uno o más polímeros utilizados para preparar la muestra, y también indica si se ha realizado una etapa de tamizado en seco. El polímero (o polímero) específicos utilizados para preparar la muestra de micropartículas individuales se

65

relacionan como el componente 1, 2 y 3. El código de letra usado en esta tabla se refiere a polímeros específicos que se han identificado anteriormente. Cuando se han combinado múltiples polímeros en una premezcla durante la preparación de la composición de micropartículas, el porcentaje en peso de cada componente de polímero utilizado para preparar la premezcla también se identificará en la tabla. Adicionalmente, los resultados de tamaño de partícula se han incluido en esta tabla para facilitar la comparación entre muestras individuales. Bajo esta información, la tabla contiene los resultados de las evaluaciones del cribado según la inyectabilidad que se realizaron sobre los lotes de micropartículas individuales.

Las formulaciones de micropartículas se realizaron a partir de 75:25 poli(DL-láctido-co-glicólido), DL-PLG (Polímero A), poli(DL-láctido), DL-PL (Polímero B), y policaprolactona, PCL (Polímero C) como se ha descrito anteriormente. Estas formulaciones de micropartículas PLG, DL-PL y PCL se identifican por sus números de lote individuales 0061-020, 0037-099 y 0037-162, respectivamente.

Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando un vehículo para inyección de TWEEN® 80 (polisorbato 80) al 0,1 % en peso, como se ha descrito anteriormente. Estas evaluaciones se realizaron sobre varias concentraciones de micropartículas en suspensión y usando jeringuillas hipodérmicas de diámetros (o número de calibre) variables. Las agujas de número de calibre creciente están asociadas con agujas que tienen diámetros externos globales más pequeños. Debido a esto, es ventajoso poder administrar una suspensión de micropartículas en particular con jeringuillas que tengan el número de calibre más grande (o el diámetro externo global más pequeño).

Tabla 6. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 2.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. suspensión, % en peso	Formulación de DL-PLG 75:25	Formulación de DL-PL	Formulación de PCL
Número de lote de la formulación		0061-020	0037-099	0037-162
Componente de polímero 1		100 % A	100 % B	100 % C
Componente de polímero 2				
Componente de polímero 3				
Tamizado en seco realizado		Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tamaño medio de partícula, µm		77,7	85,0	82,7
tamaño de partícula D(90), µm		115,8	118,0	115,8
20G	10 %			
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %			
	40 %			
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado
21G	10 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	20 %	Suspensio	Suspensio	Aprobado
	30 %			Suspensio
	40 %			
	50 %			
23G	10 %			Suspensio
	20 %			Suspensio
	30 %			Suspensio
	40 %			
	50 %			
25G	10 %			Suspensio
	20 %			Suspensio
	30 %			
	40 %			
	50 %			

Como se muestra en la Tabla 6, las formulaciones de micropartículas preparadas a partir de DL-PL, DL-PLG 75:25 y PCL se pudieron administrar mediante una aguja 20G usando suspensiones para una gama de concentraciones. Sin embargo, estas muestras solamente se pudieron administrar mediante agujas 21G usando suspensiones diluidas del 20 % o menos de concentración de micropartículas en el vehículo para inyección.

Estos resultados son coherentes con las prácticas utilizadas en el campo con los productos comerciales existentes. Los productos que se preparan de forma típica a partir de copolímeros DL-PLG están comercialmente disponibles en kits que contienen agujas específicas a utilizar para administrar el producto al paciente. Estas agujas están, de forma típica, en el intervalo de tamaños de 19G a 21G.

Ejemplo 3. Formulaciones de micropartículas preparadas a partir de premezclas de DL-PL y PCL que pueden pasar a través de agujas de diámetro más pequeño.

5 Se prepararon formulaciones de micropartículas basándose en composiciones que contenían premezclas de polímeros DL-PL y PCL que contenían relaciones comprendidas de 95:5 a 50:50 del DL-PL y PCL, respectivamente. Las formulaciones de micropartículas se prepararon como se ha descrito anteriormente. Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

10 Las formulaciones de micropartículas se describen en la Tabla 7 siguiente, que también contiene los resultados de los ensayos de cribado según la inyectabilidad.

Tabla 7. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 3.

Parámetros de la formulación	Conc. susp., % en peso	Premezcla de: 95 % DL-PL 5 % PCL	Premezcla de: 95 % DL-PL 5 % PCL	Premezcla de: 90 % DL-PL 10 % PCL	Premezcla de: 80 % DL-PL 20 % PCL	Premezcla de: 50 % DL-PL 50 % PCL
Número de lote de la formulación		0156-042	0156-090	0061-149	0061-151	0061-153
Componente de polímero 1		95 % B	95 % V	90 % B	80 % B	50 % B
Componente de polímero 2		5 % C	5 % C	10 % C	20 % C	50 % C
Componente de polímero 3						
Tamizado en seco realizado		Sí (300 mm)	Sí (300 mm)	Sí (300 mm)	Sí (300 mm)	Sí (300 mm)
Tamaño medio de partícula, µm		81,3	82,7	86,0	89,6	58,5
tamaño de partícula D(90), µm		114,9	114,4	117,1	119,0	81,7
21G	10 %					
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %			Aprobado	Aprobado	Aprobado
	40 %					
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
23G	10 %			Aprobado	Aprobado	Aprobado
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Suspenso
	30 %					
	40 %					
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Suspenso
25G	10 %			Suspenso	Suspenso	Suspenso
	20 %	Aprobado	Aprobado			
	30 %	Aprobado	Aprobado			
	40 %	Suspenso	Suspenso			
	50 %		Suspenso			
25G-UTW	10 %					
	20 %	Aprobado				
	30 %	Aprobado				
	40 %					
	50 %	Aprobado				

15 Como se ha indicado en la Tabla 7, se prepararon dos composiciones de micropartículas diferentes con una relación 95:5 (en peso) de DL-PL y PCL, respectivamente. Estas dos formulaciones difieren en la muestra de polímero DL-PL que se usó para preparar las dos muestras. La primera muestra relacionada en la Tabla 7, Lote de formulación 00156-042, se preparó a partir de un DL-PL de elevado peso molecular (que tiene una viscosidad inherente notificada de 1,04 dl/g). En cambio, la segunda muestra, Lote de formulación 00156-090, se preparó usando un DL-PL de bajo peso molecular (que tiene una viscosidad inherente notificada de 0,35 dl/g). La viscosidad está

20 comprendida, de forma típica, de aproximadamente 0,15 dl/g a 2.0 dl/g.

Los resultados del cribado según la inyectabilidad de estas composiciones de micropartículas son muy diferentes de

los resultados obtenidos con las composiciones de micropartículas convencionales del Ejemplo anterior. En este caso, se ha descubierto que las composiciones de micropartículas preparada a partir de las premezclas de DL-PL con al menos pequeñas cantidad de PCL proporcionan una inyectabilidad notablemente mejorada (definida como la capacidad de pasar a través de una aguja de calibre menor) en comparación con la de las muestras del Ejemplo anterior. Se ha demostrado que las composiciones de micropartículas que contienen, de forma típica, aproximadamente un 30 % o menos del constituyente PCL en estas premezclas pueden administrarse o inyectarse a través de agujas 23G para todo el intervalo de concentraciones de la suspensión que se investigó, incluidas suspensiones que contienen un 50 % de sólidos. Esto, en sí mismo, es una considerable mejora respecto de los resultados del Ejemplo anterior.

Además, se ha comprobado que las premezclas en el intervalo de una relación de peso de aproximadamente 95:5 de DL-PL y PCL, respectivamente, proporcionan mejoras incluso superiores en el comportamiento en los ensayos de cribado según la inyectabilidad. Este efecto de inyectabilidad mejorado fue demostrado mediante el ensayo de dos lotes diferentes de las composiciones de micropartículas 95:5, como se muestra en la Tabla 7. Las formulaciones de micropartículas preparadas a partir de estas composiciones de DL-PL y PCL se pudieron administrar o inyectar a través de agujas 25G para intervalos de concentraciones de suspensión tan elevados como el 30 % y, en un caso, a través de agujas 25G-TW para todos los niveles de concentración sometidos a ensayo (véase la Tabla 7). Estos resultados demuestran la reproducibilidad del efecto, especialmente a través de una gama de pesos moleculares del componente DL-PL usado para preparar estas dos formulaciones.

Ejemplo 4. Viscosimetría capilar de las formulaciones de micropartículas DL-PL/PCL.

Para caracterizar adicionalmente estas composiciones, se realizó viscosimetría capilar sobre suspensiones concentradas de formulaciones de micropartículas en el mismo vehículo para inyección al utilizado para generar los resultados del cribado según la inyectabilidad, vehículo de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

Los resultados de la viscosimetría capilar sobre el propio vehículo para inyección y sobre suspensiones de formulaciones de micropartículas al 40 % en el vehículo para inyección se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Tiempos de caída según viscosimetría capilar de suspensiones preparada a partir de las composiciones de micropartículas que contienen premezclas de DL-PL y PCL del Ejemplo 4.

Descripción de la muestra	Número de lote de la formulación de micropartículas	Tiempo de caída, segundos (media ± sd)
Solamente vehículo para inyección	---	34 ± 1
Formulación de micropartículas 75:25 DL-PLG	0061-020	400 ± 3
premezcla 95:5 de DL-PL y PCL	0156-042	300 ± 8
premezcla 90:10 de DL-PL y PCL	0061-149	385 ± 5

El tiempo de caída de una suspensión preparada a partir de un copolímero 75:25 DL-PLG (del Ejemplo anterior) fue de 400 segundos. En cambio, el tiempo de caída de una suspensión preparada a partir de la premezcla 95:5 de los polímeros DL-PL y PCL resultó ser de 300 segundos. Estos valores indican una diferencia significativa en las características de flujo entre estas dos suspensiones de micropartículas. La composición de micropartículas que tiene el flujo más rápido en el viscosímetro capilar es también la composición que tiene la mejora más significativa en el flujo a través de las agujas de la jeringuilla. Es también útil destacar que la composición de micropartículas que tiene unos resultados de inyectabilidad intermedia, en concreto, la premezcla 90:10 del polímero DL-PL y PCL (número de lote de micropartículas 0061-149) mostró un tiempo de caída en el viscosímetro capilar que también fue intermedio (385 segundos).

El método viscosimétrico usado utilizó un tubo capilar de tamaño n.º 150. La denominación n.º 150 se refiere al diámetro interno del capilar utilizado en la fabricación del viscosímetro capilar; en el caso de un tubo de tamaño n.º 150, se notifica que el diámetro interno es de 0,78 mm (780 µm) según el método de Ensayo ASTM D446. Este tamaño está comprendido en el intervalo de diámetros internos de las agujas 19G a 20G-TW que está en el intervalo de aproximadamente 580-800 µm. En consecuencia, es razonable que las características de flujo de una suspensión a través de un tubo capilar n.º 150 tengan que reflejar, de alguna forma, el flujo de la misma suspensión a través de una aguja de jeringuilla.

Ejemplo 5. Inyectabilidad de fracciones del tamaño de partícula pequeño de formulaciones de micropartículas.

Se prepararon dos formulaciones de micropartículas como se ha descrito anteriormente, salvo que la etapa de recogida se llevó a cabo usando tamices para ensayo o tamices que tienen un tamaño de malla de 45 y 20 µm. De esta manera, se obtuvo un producto de micropartículas que contenía específicamente una distribución de tamaño de partícula más pequeño que las formulaciones normalizadas anteriormente estudiadas. Una formulación se preparó a partir de un 75:25 DL-PLG y la segunda se preparó para contener una mezcla 95:5 de DL-PL y PCL. Esto se llevó a

cabo para investigar si había alguna diferencia apreciable en la inyectabilidad entre estas dos composiciones de micropartículas representativas cuando se cambiaba el intervalo de tamaños de partícula y cuando se realizaba el ensayo con agujas de diámetro muy pequeño.

- 5 Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. El cribado según la inyectabilidad se llevó a cabo sobre estas formulaciones de micropartículas. El análisis de la inyectabilidad se llevó a cabo en este ejemplo usando agujas de diámetro pequeño que fueron 25G, 26G-TW (pared fina) y 27G.
- 10 Los resultados de los ensayos de inyectabilidad para las dos composiciones de micropartículas se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de inyectabilidad de las formulaciones de micropartículas de tamaño de partícula pequeño (20-45 µm) del Ejemplo 5

Parámetros de la formulación de la aguja (Calibre)	Conc. suspensión, % en peso	75:25 DL-PLG	Premezcla de: DL-PL al 95 % PCL al 5 %
Número de lote de la formulación		0156-120	0156-122
Componente de polímero 1		100 % A	95 % B
Componente de polímero 2			5 % C
Tamaño medio de partícula, µm		33,6	32,1
tamaño de partícula D(90), µm		39,2	39,3
Tamizado en seco realizado		Ninguno	Ninguno
26G-Pared fina (TW)	10 %	Aprobado	Aprobado
	20 %	Suspense	Aprobado
	30 %	Suspense	Aprobado
	40 %		
	50 %	Suspense	Aprobado
27G	5 %	Aprobado	Aprobado
	10 %	Suspense ¹	Suspense ¹
	20 %	Suspense	Suspense

NOTA:
¹ En 5 ensayos de réplica usando una concentración de la suspensión del 10 %, la formulación 75:25 DL-PLG tuvo 0/5 muestras de réplica que pasaron los criterios de inyectabilidad mientras que la formulación que comprendía una mezcla de polímero 95:5 que tenía 2/5 muestras de réplica que pasaron los criterios de inyectabilidad.

- 15 Se ha comprobado que las fracciones de tamaño de partícula más pequeño preparadas a partir de la premezcla de DL-PL y PCL presentan una inyectabilidad mejorada respecto de otras composiciones de micropartículas tales como la 75:25 DL-PLG. Los resultados de la Tabla 9 muestran que la fracción de tamaño de 20 a 45 µm de la composición de DL-PL/PCL presenta buena inyectabilidad a través de agujas 26-G-TW para todas las concentraciones de suspensión analizadas. En comparación, la formulación 75:25 DL-PLG solamente se puede inyectar a través de la
- 20

Un ensayo adicional de inyectabilidad realizado con estas dos formulaciones mostró que 2 de 5 ensayos de réplica realizados con la composición de DL-PL/PCL pasaron el ensayo de cribado según la inyectabilidad mientras que 0 de 5 ensayos aprobaron cuando el ensayo se realizó con la composición de 75:25 DL-PL/PCL (Tabla 9).

25 **Ejemplo 6. Formulaciones de micropartículas cargadas de fármaco preparadas a partir de premezclas de DL-PL y PCL (base de nalmefeno y acetato de goserelina).**

30 Se prepararon varias formulaciones de micropartículas para mostrar el efecto de inyectabilidad mejorada con las micropartículas. Un fármaco de molécula pequeña, base de nalmefeno, se usó además de un péptido bioactivo, acetato de goserelina, para preparar formulaciones de micropartículas que contienen fármaco representativas.

35 Las formulaciones de micropartículas se prepararon según el método del Ejemplo 2 usando cloruro de metileno y concentraciones de solución de polímero DP del 20 %. Los niveles de carga de la base de nalmefeno y del acetato de goserelina fueron el 10 % y el 5 %, respectivamente. Los niveles de carga medidos del nalmefeno y la goserelina en el producto de microesferas seco fue del 5,6% en peso y el 2,5 % en peso, respectivamente.

40 Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. Los resultados de los ensayos de cribado según la inyectabilidad se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 6.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. suspensión, % en peso	75:25 DL-PLG	Nalmefeno en premezcla de: 95 % DL-PL 5 % PCL	Goserelina en premezcla de: 95 % DL-PL 5 % PCL
Número de lote de la formulación		0156-046	0156-110	0156-112
Componente de polímero 1		100 % A	95 % B	95 % B
Componente de polímero 2			5 %C	5 %C
Componente de polímero 3				
Tamizado en seco realizado		Sí (212 µm)	Sí (300 µm)	Sí (300 µm)
Tamaño medio de partícula, µm		78,2	78,9	62,8
tamaño de partícula D(90), µm		114,6	113,1	108,0
Carga de fármaco		Base de nalmefeno (5,3 % en peso)	Base de nalmefeno (5,6 % en peso)	Goserelina (2,5 % en peso)
21G	10 %			
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %			
	40 %			
	50 %	Suspensio	Aprobado	Aprobado
23-G	10 %	Suspensio		
	20 %	Suspensio	Aprobado	Aprobado
	30 %			
	40 %			
	50 %	Suspensio	Aprobado	Aprobado
25G	10 %	Suspensio		
	20 %		Aprobado	Aprobado
	30 %		Suspensio	Suspensio
	40 %			
	50 %		Suspensio	Suspensio
25G-UTW	10 %		Aprobado	Aprobado
	20 %		Aprobado	
	30 %		Aprobado	
	40 %			
	50 %		Aprobado	Aprobado
26G TW	10 %		Aprobado	Aprobado
	20 %		Aprobado	Aprobado
	30 %		Suspensio	Suspensio
	40 %			
	50 %			

Se muestra una inyectabilidad mejorada para una composición de micropartículas que comprende la premezcla de polímeros DL-PL y PCL. En la Tabla 10 se muestra adicionalmente la inyectabilidad mejorada usando agujas con tamaños de 25G, 25G-UTW (agujas de pared ultrafina) y 26G-TW (pared fina).

5

La viscosimetría capilar de una suspensión de micropartículas de una formulación preparada usando un 10 % de base de nalmefeno (Lote 0156-110) se determinó en 305 segundos (Tabla 11). Este resultado respalda la tendencia por la cual las formulaciones que presentan una inyectabilidad mejorada también presentan un tiempo de caída en el viscosímetro capilar rápido.

10

Tabla 11. Datos de viscosimetría capilar para una base de nalmefeno al 10 % en premezcla 95:5 de DL-PL y PCL

Composición de la formulación de micropartículas	Número de lote de las micropartículas	Tiempo de caída, segundos (media ± sd)
Base de nalmefeno al 10 % con premezcla 95:5 de DL-PL y PCL	0156-110	305 ± 1

Ejemplo 7. Efectos del tratamiento de esterilización final.

Una porción de la composición de micropartículas que se había preparado usando la premezcla 95:5 de polímeros DL-PL y PCL (Lote 0156-042) se expuso a irradiación gamma de 2,5 Mrad como medio de esterilización final. La irradiación fue realizada por Neutron Products (Dickerson, MD) sobre muestras que se habían congelado sobre hielo seco antes y durante la operación de irradiación. Los dosímetros incluidos en el recipiente de irradiación real indicaron que las muestras estuvieron expuestas a una dosis real comprendida en el intervalo de aproximadamente 2,53 - 2,66 Mrad.

Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. El cribado según la inyectabilidad se llevó a cabo sobre estas formulaciones de micropartículas. Se realizó un ensayo de inyectabilidad de las muestras tal como fueron recibidas después del proceso de irradiación gamma; no se realizó ninguna operación de tamizado adicional sobre las muestras después de su tratamiento en la operación de esterilización.

Los ensayos de cribado según la inyectabilidad se muestran en la Tabla 12 y demuestran que la inyectabilidad mejorada de la composición de micropartículas se retiene después de su exposición al tratamiento de irradiación gamma.

Tabla 12. Efectos de la esterilización final sobre los efectos de inyectabilidad del Ejemplo 7.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. suspensión, % en peso	Premezcla de: 95 % DL-PL 5 % PCL	Premezcla de: 95 % DL-PL 5 % PCL
Número de lote		0156-042	0156-042
Componente de polímero 1		95 % B	95 % B
Componente de polímero 2		5 % C	5 % C
Componente de polímero 3			
Condiciones de tamizado		Sí (300 µm)	Sí (300 µm)
Tamaño de partícula 90 %			
Tamaño medio de partícula, µm		81,3	82,5
tamaño de partícula D(90), µm		114,9	118,1
Carga de fármaco		Ninguno	Ninguno
¿Tratamiento de esterilización final?		No	Sí
21G	10 %		
	20 %	Aprobado	
	30 %		
	40 %		
	50 %	Aprobado	Aprobado
23G	10 %		
	20 %	Aprobado	
	30 %		
	40 %		
	50 %	Aprobado	Aprobado
25G	10 %		
	20 %	Aprobado	Aprobado
	30 %	Aprobado	Aprobado
	40 %	Suspenseo	Suspenseo
	50 %		

Ejemplo 8. Premezclas de DL-PL y PCL con otros polímeros.

El método se puede ampliar adicionalmente combinando premezclas de DL-PL y PCL con otros polímeros médicos o farmacéuticos o polímeros biocompatibles adecuados en la preparación de la composición de micropartículas. Las composiciones de micropartículas se prepararon de la siguiente forma. Una premezcla que consistía en 75 % de DL-PL y 25 % de PCL (en peso) se combinó con un copolímero 75:25 poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLG). Esta mezcla polimérica se usó a continuación para preparar composiciones de micropartículas usando cloruro de metileno y concentraciones de solución de polímero DP del 20 %. La composición de micropartículas se preparó usando una relación de 90 % en peso del copolímero de PLG consistiendo el 10 % restante de la composición de polímero en la premezcla de los polímeros DL-PL y el PCL. Basándose en estas relaciones, la composición de micropartículas se preparó usando una relación (en peso) de aproximadamente un 90 % de PLG, 7,5 % de DL-PL y 2,5 % de PCL.

Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. Se llevó a cabo el cribado según la inyectabilidad. Las composiciones de micropartículas preparadas y analizadas en este Ejemplo se muestran en la Tabla 13.

5

Tabla 13. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 8.					
Parámetros de la formulación	Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp., % en peso	Premezcla de: 90 % 75: 25 PLG 7,5 % DL - PL 2,5 % PCL	Premezcla de: 90 % 75: 25 PLG 7,5 % DL- PL 2,5 % PCL	Premezcla de: 90 % 75: 25 PLG 7,5 % DL- PL 2,5 % PCL
Número de lote de la formulación			0061-123	0156-108	0061-127
Componente de polímero 1			90 % A	90 % A	90 % A
Componente de polímero 2			7,5 % B	7,5 % B	7,5 % V
Componente de polímero 3			2,5 % C	2,5 % C	2,5 % C
Tamizado en seco realizado			Sí (300 µm)	Sí (300 µm)	Sí (300 µm)
Tamaño medio de partícula, µm			70,3	74,9	79,5
tamaño de partícula D(90), µm			107,5	106,6	110,6
21G	10 %				
	20 %				
	30 %				
	40 %				
	50 %		Aprobado	Aprobado	Aprobado
23G	10 %				
	20 %		Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %				
	40 %		Aprobado	Aprobado	Aprobado
	50 %		Aprobado	Aprobado	Aprobado
25G	10 %		Aprobado	Aprobado	Aprobado
	20 %		Suspensio	Suspensio	Suspensio
	30 %			Suspensio	
	40 %			Suspensio	
	50 %				
25G-UTW	10 %			Aprobado	
	20 %			Aprobado	
	30 %			Aprobado	
	40 %			Suspensio	
	50 %			Suspensio	

Las dos primeras formulaciones de micropartículas son preparaciones replicadas de la misma premezcla de polímeros. La tercera formulación de la Tabla 13 se preparó con un DL-PL de bajo peso molecular con el fin de evaluar la reproducibilidad del efecto con cambios en el peso molecular de los polímeros constituyentes. Los resultados de la Tabla 13 demuestran que estas composiciones de micropartículas se pueden administrar a través de agujas 23-G para todos los intervalos de concentraciones de suspensión estudiados y, adicionalmente, que las suspensiones diluidas (por ejemplo, suspensiones que contienen un 10 % de sólidos) se pueden inyectar también a través de agujas 25-G. Adicionalmente, los ensayos realizados con una aguja 25G-UTW tuvieron un resultado positivo en la administración de suspensiones con concentraciones hasta un 30 % de sólidos. Estos resultados, tanto en términos de tamaño de la aguja (Calibre) como de niveles de concentración de la suspensión, demuestran una inyectabilidad significativamente mejorada o potenciada en comparación con las composiciones de micropartículas más tradicionales anteriormente descritas.

10

15

La viscosimetría capilar de una suspensión de micropartículas de la formulación de micropartículas 0156-108 se determinó en 310 segundos (Tabla 14). Este resultado respalda la tendencia identificada en el Ejemplo 9 por la cual las formulaciones que presentan una inyectabilidad mejorada también presentan un tiempo de caída en el viscosímetro capilar correspondiente rápido.

20

Tabla 14. Datos de viscosimetría capilar para una premezcla 90:10 de DL-PL y combinación DL-PL/PCL

Composición de la formulación de micropartículas	Número de lote de las micropartículas	Tiempo de caída, segundos (media ± sd)
90 % de 75:25 PLG y 10 % de combinación DL-PL/PCL	0156-108	310 ± 2

Ejemplo 9. Composiciones de micropartículas preparadas con copolímeros de láctido, glicólido y caprolactona.

Se prepararon composiciones de micropartículas con copolímeros de DL-láctido y caprolactona o copolímeros de DL-láctido (DL-L), glicólido (G) y caprolactona (CPL). Se prepararon tres copolímeros de DL-L, G y CPL, y un copolímero de DL-L y CPL. En general, todas estas composiciones son ricas en láctido (con respecto al contenido total de láctido y caprolactona).

Las composiciones de micropartículas se prepararon solamente con copolímeros. También se prepararon algunas composiciones de micropartículas a partir de premezclas de copolímero con otro polímero médico o farmacéutico convencional, un polímero 75:25 DL-PLG a una relación 90:10, en peso, entre DL-PLG y el copolímero, respectivamente. Las composiciones de micropartículas se prepararon usando cloruro de metileno y concentraciones de solución de polímero DP del 20 %.

Estas formulaciones de micropartículas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. El cribado según la inyectabilidad se llevó a cabo sobre estas formulaciones de micropartículas. Las composiciones de micropartículas preparadas y analizadas en este Ejemplo se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 9.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp., % en peso	100 % de Copolímero de 70:24:06 DLL: G: CPL	Premezcla de: 90 % 75:25 PLG 10 % Copolímero 75:25 DL-PL:CPL	Premezcla de: 90 % 75:25 PLG 10 % Copolímero 38:38:24	Premezcla de: 90 % 75:25 PLG 10 % Copolímero 38:38:24
Número de lote de la formulación		0156-022	0061-063	0156-030	0156-028
Componente de polímero 1		100 % S	90 % A	90 % A	90 % A
Componente de polímero 2			10 % I	10 % T	10 % U
Componente de polímero 3					
Tamizado en seco realizado		Sí (212 µm)	Ninguno	Sí (212 µm)	Sí (212 µm)
Tamaño medio de partícula, µm		74,0	89,0	62,2	65,0
tamaño de partícula D(90), µm		104,9	120,6	99,9	97,6
21G	10 %				
	20 %	Aprobado		Aprobado	Aprobado
	30 %				
	40 %				
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
23G	10 %				
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %				
	40 %				
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
25G	10 %				
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %	Aprobado		Aprobado	Suspensio
	40 %	Suspensio		Suspensio	Suspensio
	50 %	Suspensio	Suspensio	Suspensio	Suspensio

Composiciones de micropartículas preparadas con copolímeros que tienen una elevada relación de láctido: caprolactona presentaron propiedades de inyectabilidad mejoradas. La inyectabilidad de estas formulaciones se

demonstró mediante agujas 23G para todo el intervalo de concentraciones estudiado. La inyectabilidad se demostró mediante agujas 25G al 20 % y 30 % de sólidos.

- 5 Las composiciones de copolímero se identifican en la Tabla 16. El porcentaje de láctido con respecto a la cantidad combinada de láctido y caprolactona se calculó para demostrar que la composición de láctido y caprolactona de estos copolímeros refleja la de las composiciones ventajosas sometidas a ensayo en los ejemplos anteriores.

Tabla 16. Composiciones de copolímero

DL-L: G: CPL, relación molar en el copolímero	Muestra de polímero de referencia (del Ejemplo 1)	Contenido de láctido (con respecto a los constituyentes combinados de láctido y caprolactona)
75 : 0 : 25	I	75 % de láctido
70 : 24 : 06	S	92 % de láctido
38 : 38 : 24	T	61 % de láctido
67 : 08 : 25	U	73 % de láctido

- 10 Las premezclas del Ejemplo 7 contenían 7,5 % de DL-PL y 2,5 % de PCL, que tiene un contenido combinado de láctido de aproximadamente un 75 %; las premezclas de este ejemplo que proporcionaron el efecto de inyectabilidad mejorada contenían de 80 % a aproximadamente un 95 % del componente de láctido, el polímero DL-PL. En consecuencia, las composiciones de micropartículas que contienen, bien en su totalidad o cuando se combinan con otros polímeros médicos o farmacéuticos, relaciones de DL-PL y caprolactona que son ricas en láctido han resultado
- 15 mostrar el efecto de inyectabilidad mejorada. Este efecto también se encuentra en composiciones de micropartículas similares que se prepararon usando copolímeros que son ricos en láctido con respecto a la caprolactona, por ejemplo, un contenido de láctido de aproximadamente un 60 % y superior con respecto al contenido combinado de láctido y caprolactona.

20 **Ejemplo 10. Combinaciones de diferentes composiciones de micropartículas**

- Una porción de la formulación de micropartículas que, por sí misma, presenta el efecto de inyectabilidad mejorada, es decir, una composición de partículas que se puede inyectar a través de una aguja de calibre menor de lo esperado, se combinó con una formulación de polímero micropartículas preparadas a partir de un polímero
- 25 biodegradable convencional que, por sí mismo, presenta bajas propiedades de inyectabilidad. De esta manera, se estudió la combinación de múltiples formulaciones de micropartículas para identificar si la combinación se puede usar como estrategia para mejorar la inyectabilidad global.

- Se usó una formulación 75:25 DL-PLG que presenta baja inyectabilidad (Lote 0156-006). A continuación se prepararon dos combinaciones separadas usando una pequeña proporción (25 %, en peso) de cualquiera de dos formulaciones de micropartículas que demuestran, por sí mismas, inyectabilidad mejorada. Estas dos formulaciones
- 30 incluyeron una composición de micropartículas que consiste en una combinación 95:5 de DL-PL:PCL (Lote 0156-090) y una composición que consiste en el copolímero 70:24:06 (Lote 0156-022). Se prepararon combinaciones de las formulaciones de microesferas que contenían un 75 % de la formulación de DL-PLG. La combinación se realizó
- 35 pesando la cantidad indicada de cada formulación de micropartículas dentro de la jeringuilla durante la preparación de las jeringuillas de ensayo 5. Las formulaciones de micropartículas secas se evaluaron a continuación para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

- 40 Las muestras sometidas a ensayo se describen en la Tabla 17. La Tabla 17 también muestra los resultados de los ensayos de cribado según la inyectabilidad.

Tabla 17. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 10.				
Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75:25 DL-PLG	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: 95:5 DL-PL/PCL	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: Copolímero 70:24:06
		---		---
Componente de formulación de micropartículas 1		100 % 00156-006 (DL-PLG)	75 % 0156-006	75 % 0156-006
Componente de formulación de micropartículas 2			25 % 0156-090	25 % 0156-022
Tamizado en seco realizado		Sí (300 µm)	Sí (300 µm)	Sí (300 µm)

(continuación)

Tabla 17. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 10.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75:25 DL-PLG	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: 95:5 DL-PL/PCL	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: Copolímero 70:24:06
Tamaño medio de partícula, µm		na	na	na
tamaño de partícula D(90), µm		na	na	na
Carga de fármaco		Ninguno	Ninguno	Ninguno
21G	10 %			
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %			
	40 %			
	50 %	Aprobado		
23G	10 %	Suspense		
	20 %	Suspense	Aprobado	Aprobado
	30 %		Aprobado	Aprobado
	40 %		Aprobado	Aprobado
	50 %	Suspense	Suspense	Suspense
25G	10 %		Suspense	Suspense
	20 %			
	30 %			
	40 %			
	50 %			

NOTAS: "na" indica que los tamaños de partícula no se determinaron para las combinaciones de las formulaciones de micropartículas individuales; se deben consultar los resultados del tamaño de partícula de los lotes individuales utilizados para preparar estas combinaciones.

Los resultados demuestran que la formulación 75:25 DL-PLG solamente se puede inyectar a través la aguja 21G a los niveles de concentración sometidos a ensayo. La combinación de esta formulación con solo un 25 % de una segunda formulación de micropartículas pudo conseguir una inyectabilidad correcta a través de una aguja 23G con hasta un 40 % de sólidos.

Ejemplo 11. Disolvente de procesamiento alternativo.

Se preparó una composición de micropartículas usando acetato de etilo como disolvente de procesamiento de la Fase dispersa (DP). Esta formulación de micropartículas se evaluó para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. Se llevó a cabo el cribado según la inyectabilidad.

Para la comparación, se sometió a ensayo la misma composición de micropartículas preparada con cloruro de metileno (Lote 0156-022).

Los resultados de los ensayos de inyectabilidad para la composición de micropartículas preparada a partir de acetato de etilo se muestran en la Tabla 18 y demuestran que el efecto de inyectabilidad mejorado se retiene cuando la composición de micropartículas se prepara usando un sistema disolvente alternativo.

Tabla 18. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 11.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp., % en peso	100 % de Copolímero de 70:24:06 DL-L: G: CPL
Número de lote de la formulación		0156-106
Componente de polímero 1		100 % S
Componente de polímero 2		
Componente de polímero 3		
Disolvente de procesamiento DP		Acetato de etilo
Tamizado en seco realizado		Sí (300 µm)

(continuación)

Tabla 18. Información de lotes y resultados de inyectabilidad del Ejemplo 11.			
Parámetros de la formulación	Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp., % en peso	100 % de Copolímero de 70:24:06 DL-L: G: CPL
Tamaño medio de partícula, μm			68,8
tamaño de partícula D(90), μm			108,0
	21G	10 %	
		20 %	Aprobado
		30 %	
		40 %	
		50 %	Aprobado
	23G	10 %	
		20 %	Aprobado
		30 %	
		40 %	
		50 %	Aprobado
	25G	10 %	
		20 %	Aprobado
		30 %	Suspensio
		40 %	
		50 %	Suspensio
	25G-UTW	10 %	Aprobado
		20 %	
		30 %	
		40 %	
		50 %	Aprobado

Ejemplo 12. Composición del vehículo para inyección.

5 Se realizaron ensayos de inyectabilidad sobre la formulación del Lote 0156-108 usando una composición alternativa del vehículo para inyección que contenía dodecilsulfato sódico (SDS) en lugar de TWEEN® 80.

10 La viscosimetría capilar de esta formulación de micropartículas (Lote 0156-108) usando suspensiones al 40 % en el vehículo para inyección de SDS presentó un tiempo de caída capilar similar al obtenido por la misma formulación analizada usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 (Ejemplo 8) como se muestra en la Tabla 19.

Tabla 19. Medición de viscosimetría capilar para las partículas preparadas a partir de 95 % de DL-PL y 5 % de PCL

Composición de la formulación de micropartículas	Número de lote de las micropartículas	Tensioactivo del vehículo para inyección	Tiempo de caída, segundos (media \pm sd)
95 % de DL-PL y 5 % de PCL	0156-108	SDS	320 6 2

Ejemplo de referencia 13. Ensayo de inyectabilidad de formulaciones de micropartículas representativas preparadas a partir de polímeros biodegradables de poli(4-hidroxibutirato).

15 Se obtuvieron los polímeros TEPHAFLEX® y TEPHELAST® P4HB que tenían peso molecular relativamente altos y bajos (aproximadamente 150 kDa para el bajo peso molecular y de aproximadamente 400 kDa para el elevado peso molecular). Además, se obtuvieron muestras del copolímero TEPHELAST® que tenían un contenido del 20 % y 20 30 % de 4-hidroxibutirato siendo el resto 3-hidroxibutirato. Se prepararon formulaciones de micropartículas a partir de estos diferentes materiales. Las formulaciones de micropartículas secas se evaluaron a continuación para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

25 Las formulaciones de micropartículas preparadas a partir de los polímeros biodegradables de poli(4-hidroxibutirato) TEPHAFLEX® y TEPHELAST® y los resultados de los ensayos de cribado según la inyectabilidad se describen en la Tabla 20.

Tabla 20. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad para el Ejemplo 13.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	TephaFLE X® (bajo MW)	TephaFLE X® (alto MW)	TephELAST 20 % (bajo MW)	TephELAST 20 % (alto MW)	TephELAS T 30 % (bajo MW)	TephELAST 30 % (alto MW)
Número de lote de la formulación		0037-023	0037-021	00156-032	00156-092-00	00156-034	0037-029
Componente de polímero 1		100 % D	100 % E	100 % P	100 % Z	100 % O	100 % F
Componente de polímero 2							
Componente de polímero 3							
Tamizado en seco realizado		Ninguno	Ninguno	Sí (212 µm)	Sí (300 µm)	Sí (212 µm)	Ninguno
Tamaño medio de partícula, µm		64,0	82,0	55,0	90,3	87,3	53,0
tamaño de partícula D(90), µm		99,0	133,0	88,6	119,3	122,0	92,6
21G	10 %						
	20 %	Aprobado	Suspense	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %	Suspense					Aprobado
	40 %						
	50 %						
Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	TephaFLE X® (bajo MW)	TephaFLE X® (alto MW)	TephELAST 20 % (bajo MW)	TephELAST 20 % (alto MW)	TephELAS T 30 % (bajo MW)	TephELAST 30 % (alto MW)
23G	10 %				Aprobado		
	20 %	Suspense		Aprobado	Suspense	Aprobado	
	30 %			Suspense	Suspense	Aprobado	
	40 %			Suspense	Suspense	Suspense	
	50 %			Suspense	Suspense	Suspense	Aprobado
25G	10 %			Suspense	Suspense	Suspense	
	20 %						Aprobado
	30 %						
	40 %						
	50 %						Aprobado

Las formulaciones de micropartículas que consisten en los polímeros TEPHAFLEX® no presentaron un comportamiento de inyectabilidad mejorada con respecto a las muestras preparadas a partir de los polímeros de la técnica anterior del Ejemplo 2.

- 5 En cambio, las composiciones de micropartículas preparadas con los copolímeros TEPHELAST® presentaron generalmente una inyectabilidad mejorada. En todos los casos, las micropartículas preparadas a partir de los copolímeros TEPHELAST® se pudieron inyectar a través de agujas 21G para todos los niveles de sólidos sometidos a ensayo y a través de agujas 23G para todas las suspensiones de micropartículas.
- 10 De forma más notable, la formulación de micropartículas preparada usando el copolímero de elevado peso molecular TephELAST 30 % presentó una inyectabilidad significativamente mejorada respecto de otras muestras estudiadas. En este caso, se consiguió inyectabilidad a través de ambas agujas 23G y 25G para todos los niveles de sólidos sometidos a ensayo.
- 15 **Ejemplo de referencia 14. Ensayo de inyectabilidad de las formulaciones de micropartículas preparadas a partir de combinaciones del copolímero TephELAST 30 % con un 75:25 DL-PLG en diferentes proporciones de combinación.**

El copolímero de elevado peso molecular TEPHELAST® 30 % se combinó con un copolímero 75:25 de poli(DL-láctido-co-glicólido) (DL-PLG) en diferentes proporciones de combinación comprendidas de aproximadamente un 5 %, al 25 % (en peso) del polímero TEPHELAST®. Las micropartículas se evaluaron a continuación para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. Se prepararon formulaciones de micropartículas replicadas en relaciones de composición del 10 % y 25 % para demostrar la reproducibilidad de los efectos. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

25

Tabla 21. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 14.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: TephELAST	75 %: 75:25 DL-PLG 25 % TephELAST	90 %: 75:25 DL-PLG 10 % TephELAST	90 %: 75:25 DL-PLG 10 % TephELAST	95 %: 75:25 DL-PLG 5 %: TephELAST
Número de lote de la formulación		0061-113	0061-143 (réplica de 0061-113)	0037-147	0061-137 (réplica de 0037-147)	0061-115
Componente de polímero 1		75 % A	75 % A	90 % A	90 % A	95 % A
Componente de polímero 2		25 % F	25 % F	10 % F	10 % F	5 % F
Componente de polímero 3						
Tamizado en seco realizado		Ninguno	Ninguno	Ninguno	Sí (300 µm)	Ninguno
Tamaño medio de partícula, µm		84,6	94,8	91,5	95,8	76,2
tamaño de partícula D(90), µm		118,6	124,4	122,2	124,8	118,9
21G	10 %					
	20 %			Aprobado	Aprobado	
	30 %					
	40 %					
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: TephELAST	75 %: 75:25 DL-PLG 25 % TephELAST	90 %: 75:25 DL-PLG 10 % TephELAST	90 %: 75:25 DL-PLG 10 % TephELAST	95 %: 75:25 DL-PLG 5 %: TephELAST
23G	10 %					
	20 %	Aprobado	Aprobado			Suspensio
	30 %					
	40 %	Suspensio	Aprobado			Suspensio
	50 %	Aprobado		Aprobado	Aprobado	
25G	10 %	Aprobado	Aprobado			
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Suspensio

(continuación)

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: TephELAST	75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: TephELAST	90 %: 75:25 DL-PLG 10 % TephELAST	90 %: 75:25 DL-PLG 10 % TephELAST	95 %: 75:25 DL-PLG 5 %: TephELAST
	30 %				Suspensio	Suspensio
	40 %			Suspensio		
	50 %	Suspensio	Suspensio		Suspensio	

5 Como se muestra en la Tabla 21, la combinación del copolímero TEPHELAST® 30 % con un DL-PLG representativo mejoró la inyectabilidad de las formulaciones de micropartículas. Las muestras que contenían un 10-25 % del copolímero TEPHELAST® mostraron inyectabilidad mejorada respecto de las formulaciones preparadas a partir de poliésteres convencionales.

10 El resultado de "suspensio" notificado para la aguja 23-G con el nivel de concentración de la suspensión del 40 % para el Lote 0061-113 que contenía un 25 % del TEPHELAST® parece ser un resultado erróneo atribuible a una pequeña cantidad de agregación de la muestra de laboratorio antes de realizar el ensayo de inyectabilidad; un ensayo adicional para niveles de concentración más altos y con agujas de diámetro más pequeño proporcionaron resultados de "aprobado" con estas condiciones de ensayo más rigurosas. Además, el ensayo del lote replicado (Lote 0061-143) demostró resultados de "aprobado" para todas estas condiciones de ensayo. Por otra parte, los lotes replicados preparados con el 10 % y 25 % del copolímero TEPHELAST® demostraron la reproducibilidad del efecto entre las formulaciones de micropartículas. Además, el procedimiento de tamizado en seco realizado sobre el lote replicado de la combinación al 10 % no demostró ningún cambio notable en el efecto de inyectabilidad, lo que demuestra que la operación de tamizado no parece sesgar ni alterar la extensión del efecto en ningún grado notable.

20 **Ejemplo de referencia 15. Ensayo de inyectabilidad de las formulaciones de micropartículas preparadas a partir de combinaciones que contienen un 10 % (en peso) del copolímero TEPHELAST® 30 % en polímero biodegradable convencional con una composición variable de copolímero de láctido:glicólido.**

25 Se preparó una serie de formulaciones de micropartículas a partir de combinaciones de polímeros que contienen un 10 % de copolímero de elevado peso molecular TEPHELAST® 30 % con un polímero DL-PL o un 65:36 DL-PLG o un 50:50 DL-PLG. Adicionalmente, también se preparó una formulación de micropartículas a partir de una combinación similar usando un grupo ácido en el extremo, el copolímero 75:25 DL-PLG.

Las formulaciones de micropartículas secas se evaluaron para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

30 Las formulaciones de micropartículas preparadas a partir de un 10 % de polímero TEPHELAST® combinado con los diferentes polímeros DL-PL y DL-PLG y los resultados de los ensayos de cribado según la inyectabilidad se describen en la Tabla 22. Para la comparación, se ha incluido en la Tabla 22 la información y los resultados de los ensayos sobre el Lote 0061-137.

Tabla 22. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 15.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp.	90 %: DL-PL 10 % TephELAST	90 %: 75:25 PLG 10 %: TephELAST	90 %: 75:25 PLG (polímero con grupo ácido en el extremo) 10 %: TephELAST	90 %: 65:35 PLG 10 %: TephELAST	90 %: 50:50 PLG 10 %: TephELAST
Número de lote de la formulación		0061-129	0061-137	0061-135	0061-131	0061-133
Componente de polímero 1		75 % B	90 % A	90 % Y	90 % X	90 % W
Componente de polímero 2		25 % F	10 % F	10 % F	10 % F	10 % F
Componente de polímero 3						
Tamizado en seco realizado		Sí (300 µm)	Sí (300 µm)	Sí (300 µm)	Sí (300 µm)	Sí (300 µm)
Tamaño medio de partícula, µm		70,0	95,8	83,1	77,8	73,2

(continuación)

Tabla 22. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 15.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp.	90 %: DL-PL 10 % TephELAST	90 %: 75:25 PLG 10 %: TephELAST	90 %: 75:25 PLG (polímero con grupo ácido en el extremo) 10 %: TephELAST	90 %: 65:35 PLG 10 %: TephELAST	90 %: 50:50 PLG 10 %: TephELAST
tamaño de partícula D(90), µm		121,7	124,8	115,0	110,3	112,8
Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp.	90 %: DL-PL 10 % TephELAST	90 %: 75:25 PLG 10 %: TephELAST	90 %: 75:25 PLG (polímero con grupo ácido en el extremo) 10 %: TephELAST	90 %: 65:35 PLG 10 %: TephELAST	90 %: 50:50 PLG 10 %: TephELAST
21G	10 %					
	20 %		Aprobado			
	30 %					
	40 %					
	50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
23G	10 %					
	20 %	Aprobado		Aprobado	Aprobado	Suspense
	30 %					
	40 %	Aprobado		Aprobado	Aprobado	Suspense
	50 %		Aprobado			
25G	10 %	Aprobado		Aprobado	Aprobado	Suspense
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Suspense	Suspense
	30 %		Suspense			
	40 %					
	50 %		Suspense	Suspense	Suspense	Suspense

Se observó una inyectabilidad mejorada en las combinaciones con todas las composiciones de polímero DL-PL y DL-PLG. Las composiciones de micropartículas preparadas a partir de combinaciones con todos los materiales de DL-PL y DL-PLG se pudieron administrar a través de una aguja 21G a un nivel de concentración muy elevado (50 % en peso). Además, se observó una inyectabilidad mejorada a través de agujas 23G para todas las concentraciones estudiadas, y a través de agujas 25G para suspensiones diluidas de todas las composiciones de micropartículas que se prepararon a partir de combinaciones que comprendían un copolímeros DL-PLG que tenía una relación láctido:glucólido de 65:35 hasta 100:0 (el DL-PL).

- 5
- 10 **Ejemplo de referencia 16. Ensayo de inyectabilidad de las formulaciones preparadas con un fármaco modelo, base de nalmefeno.**

Se prepararon dos formulaciones de micropartículas usando el polímero TEPHELAST® y con base de nalmefeno como fármaco modelo para evaluar si también se obtenía una inyectabilidad mejorada con formulaciones de micropartículas cargadas de fármaco. Las formulaciones de micropartículas secas se evaluaron a continuación para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

Las formulaciones de micropartículas preparadas con base de nalmefeno se describen en la Tabla 23. Como referencia, se han incluido en la Tabla 23 los resultados de los ensayos de una muestra de DL-PLG (Lote 0156-046).

Tabla 23. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 16.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp.	75:25 DL-PLG	TephELAST	75:25 DL-PLG TephELAST
Número de lote de la formulación		0156-046	0156-058	0156-48
Componente de polímero 1		100 % A	100 % F	90 % A
Componente de polímero 2				10 % F
Componente de polímero 3				
Tamizado en seco realizado		Sí (212 µm)	Sí (212 µm)	Sí (212 µm)
Tamaño medio de partícula, µm		78,7	78,2	62,5
tamaño de partícula D(90), µm		114,6	110,8	101,0
Carga de fármaco, % en peso (nalmefeno)		5,3	6,2	3,8
21G	10 %			

(continuación)

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. susp.	75:25 DL-PLG	TephELAST	75:25 DL-PLG TephELAST
	20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	30 %			
	40 %			
	50 %	Suspensio	Aprobado	Aprobado
23G	10 %	Suspensio		
	20 %	Suspensio	Aprobado	Aprobado
	30 %			
	40 %			
	50 %	Suspensio	Aprobado	Aprobado
25G	10 %	Suspensio	Suspensio	Suspensio
	20 %		Suspensio	Suspensio
	30 %			
	40 %			
	50 %		Suspensio	Suspensio

Se han incluido en la Tabla 23 los resultados del ensayo de una formulación de micropartículas de DL-PLG (Lote 0156-046) junto con los resultados de dos formulaciones de micropartículas que contienen el polímero TEPHELAST®. Una de las formulaciones TEPHELAST® se preparó con un 100 % del polímero TEPHELAST® mientras que la otra se preparó usando una combinación de polímeros que comprende un 10 % (en peso) del polímero TEPHELAST® y un 90 % del polímero 75:25 DL-PLG.

Como se ha observado anteriormente, la formulación de micropartículas preparada a partir del material de poliéster convencional (la formulación de micropartículas 75:25 DL-PLG) solamente se pudo inyectar correctamente a través de la aguja 21G para los niveles de concentración más bajos. Sin embargo, las formulaciones de micropartículas cargadas de nalmefeno preparadas a partir del polímero TEPHELAST® y a partir de una combinación del polímero TEPHELAST® demostraron inyectabilidad a través de agujas 23G para todos los niveles de concentración sometidos a ensayo incluido el nivel de concentración del 50 %, una notable mejora respecto de la inyectabilidad mostrada por el ejemplo de poliéster convencional.

Ejemplo de referencia 17. Ensayo de inyectabilidad de combinaciones de diferentes formulaciones de micropartículas usando una formulación de TEPHELAST®.

En este ejemplo, porciones de una formulación de micropartículas de TEPHELAST® que, por sí misma, presenta propiedades de inyectabilidad mejoradas, se combinó con formulaciones de micropartículas preparadas a partir de polímeros biodegradables convencionales que, por sí mismos, presentan bajas propiedades de inyectabilidad. En este ejemplo, la formulación de micropartículas de TEPHELAST® consistió en un 100 % del copolímero TEPHELAST® 30 %. Esta formulación de micropartículas se combinó con formulaciones de micropartículas 75:25 DL-PLG y DL-PL. En ambos casos, las combinaciones contenían solamente un 25 % en peso del material de micropartículas de TEPHELAST®. La combinación se realizó pesando la cantidad indicada de cada formulación de micropartículas dentro de la jeringuilla durante la preparación de las jeringuillas de ensayo. Las formulaciones de micropartículas secas se evaluaron a continuación para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso.

Se relacionan en la Tabla 24 los datos de inyectabilidad de las formulaciones de micropartículas sin combinar preparadas a partir de los polímeros DL-PL y el 75:25 DL-PLG. Junto con cada una de estas columnas aparecen los resultados de las combinaciones de estas formulaciones de micropartículas con un 25 % en peso de la formulación de micropartículas de TEPHELAST®.

Parámetros de la formulación Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75:25 DL-PLG	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: TephELAST	DL-PL	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 % DL-PL 25 % TephELAST
Número de lote de la formulación		---	---	---	---
Componente de formulación de micropartículas 1		100 % 00156-006 (DL-PLG)	75 % 00156-006 (DL-PLG)	100 % 0037-099	75 % 0037-099

(continuación)

<u>Parámetros de la formulación</u> Tamaño de la aguja (Calibre)	Susp. Conc.	75:25 DL-PLG	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 %: 75:25 DL-PLG 25 %: TephELAST	DL-PL	Combinaciones de formulaciones de micropartículas: 75 % DL-PL 25 % TephELAST
Componente de formulación de micropartículas 2			25 % 0037-029 (TephELAST)		25 % 0037-029
Tamizado en seco realizado		Sí (300 mm)	Sí (300 mm)	Sí (300 mm)	Sí (300 mm)
Tamaño medio de partícula, mm		na	Na	na	na
tamaño de partícula D(90), mm		na	Na	na	na
21G	10 %				
	20 %	Aprobado	Aprobado	Suspense	Aprobado
	30 %				
	40 %				
	50 %	Aprobado	Aprobado	Suspense	Aprobado
23G	10 %	Suspense			Suspense
	20 %	Suspense	Aprobado	Suspense	Suspense
	30 %		Aprobado		
	40 %			Suspense	
	50 %	Suspense	Aprobado	Suspense	Suspense
25G	10 %		Suspense	Suspense	Suspense
	20 %		Suspense	Suspense	
	30 %				
	40 %				
	50 %				

NOTAS: "na" indica que los tamaños de partícula no se determinaron para las combinaciones de las formulaciones de micropartículas individuales; se deben consultar los resultados del tamaño de partícula de los lotes individuales utilizados para preparar estas combinaciones.

Se ha descubierto que la combinación de una pequeña proporción de una composición de micropartículas que tiene buenas propiedades de inyectabilidad puede mejorar la inyectabilidad de otra composición de micropartículas. La combinación permitió que la composición de micropartículas 75:25 DL-PLG se pudiera administrar correctamente a través de una aguja 23G para todos los niveles de concentración sometidos a ensayo. Análogamente, la combinación permitió que la composición de micropartículas DL-PL se pudiera administrar correctamente a través de una aguja 21G para todos los niveles de concentración sometidos a ensayo. Estos resultados son notables mejoras respecto de la inyectabilidad de las composiciones de micropartículas sin combinar.

10 Ejemplo de referencia 18. Efectos del tratamiento de esterilización final.

Una porción de la composición de micropartículas de elevado peso molecular de TEPHELAST® 30 % del Ejemplo 12 (Lote 0037-029; Tabla 19) se trató con irradiación gamma de 2,5 Mrad como medio de esterilización final. La irradiación fue realizada por Neutron Products (Dickerson, MD) sobre muestras que se habían congelado sobre hielo seco antes y durante la operación de irradiación. Los dosímetros incluidos en el recipiente de irradiación real indicaron que las muestras estuvieron expuestas a una dosis real comprendida en el intervalo de aproximadamente 2,53 - 2,66 Mrad.

La formulación de micropartículas secas se evaluó para determinar la inyectabilidad mediante jeringuilla usando el vehículo para inyección de TWEEN® 80 al 0,1 % en peso. Se estudió la inyectabilidad de las muestras tal como fueron recibidas después del proceso de irradiación gamma; sin tamizado adicional.

Los resultados de los ensayos de inyectabilidad se presentan en la Tabla 25 y demuestran que las propiedades de inyectabilidad mejoradas de estas composiciones se retienen después de su tratamiento con el proceso de irradiación gamma. Como referencia, los resultados del cribado según la inyectabilidad de las micropartículas no irradiadas se presentan en la Tabla 20.

Tabla 25. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 18.

Parámetros de la formulación	Tamaño de la aguja (Calibre)	Conc. suspensión, % en peso	TephELAST 30 % (alto MW)
Número de lote			0037-029
Componente 1			100 % F
Componente 2			
Componente 3			
¿Tratamiento de esterilización final?			Sí - 2,5 Mrad
21G			
		10 %	
		20 %	
		30 %	
		40 %	
		50 %	Aprobado
23G			
		10 %	
		20 %	
		30 %	
		40 %	
		50 %	Aprobado
25G			
		10 %	
		20 %	Aprobado
		30 %	
		40 %	
		50 %	Aprobado

Ejemplo de referencia 19. Ensayos de viscosimetría capilar sobre suspensiones concentradas de formulaciones de micropartículas de TEPHELAST® suspendidas en medio de vehículo para inyección.

5 Para caracterizar las características de flujo de las suspensiones de micropartículas concentradas a través de orificios de diámetro pequeño, se utilizó la viscosimetría capilar para comparar las propiedades de flujo de diferentes formulaciones de micropartículas.

10 Las formulaciones de micropartículas se suspendieron en el mismo vehículo para inyección de 0,1 % en peso de TWEEN® 80 usando en la totalidad de estas investigaciones. Se midieron los tiempos de caída capilar sobre suspensiones concentradas que contenían un 40 % de sólidos (en peso) de la suspensión de micropartículas en el vehículo para inyección. Se llevó a cabo el ensayo de viscosimetría capilar sobre el propio vehículo para inyección y sobre suspensiones de formulaciones de micropartículas que no presentaron ningún efecto de inyectabilidad mejorada. Estas muestras incluyeron una composición de micropartículas preparadas con el 75:25 DL-PLG y otra preparada usando el polímero TEPHAFLEX®. El ensayo también se realizó sobre dos composiciones de micropartículas preparadas con el polímero TEPHELAST® que anteriormente habían mostrado presentar el efecto de inyectabilidad mejorada. Los resultados se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Mediciones del tiempo de caída, mediante viscosimetría capilar, del vehículo para inyección y suspensiones de micropartículas al 40 % en el vehículo para inyección del Ejemplo 19. Mediciones realizadas a 22 °C usando un viscosímetro capilar Canon-Fenske n.º 150. Vehículo para inyección: TWEEN® 80.

Descripción de la muestra	Número de lote de la formulación de micropartículas	Tiempo de caída, segundos (media ± sd)
Solamente vehículo para inyección	---	34 ± 1
Formulación de micropartículas 75:25 DL-PLG	00061-020	400 ± 3
TephaFLEX®, bajo peso molecular	00037-023	399 ± 2
TephELAST, elevado peso molecular, relación de copolímeros del 30 %	00037-029	351 ± 2
Formulaciones de micropartículas preparadas a partir de una combinación 90:10 de 75:25 DL-PLG: TehELAST	00061-137	355 ± 6

20 Como se muestra en la Tabla 26, las muestras DL-PLG y TEPHAFLEX® tuvieron tiempos de caída de 400 segundos. En cambio, los tiempos de caída de las dos formulaciones de TEPHELAST® fueron apreciablemente más rápidos (350-355 segundos). En este caso, como se ha comprobado anteriormente en otros ejemplos, las composiciones de micropartículas que presentan un flujo más rápido a través de los tubos de diámetro pequeño de los viscosímetros capilares son las mismas formulaciones que demuestran el efecto de inyectabilidad mejorada.

25

Ejemplo 20. Resultados de inyectabilidad de composiciones de tensioactivos y no tensioactivos.

Se prepararon composiciones para mostrar la inyectabilidad correcta de los polímeros de la presente invención sin el uso de un tensioactivo. Se compararon formulaciones de micropartículas y formulaciones convencionales que utilizaban agua desionizada sin ningún tensioactivo frente al uso de un agente modificador de la viscosidad de CMC al 0,5 % y un tensioactivo de TWEEN® 80 al 0,1 %. Los resultados se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Resultados de inyectabilidad de composiciones de tensioactivos y no tensioactivos del Ejemplo 20.

Tamaño de la aguja	Parámetros de la formulación	Conc. suspensión	75:25 DL-PLG	75:25 DL-PLG	DL-PL PCL	DL-PL PCL
	Número de lote		00156-018	00156-018	00156-090	00156-090
	Disolvente excipiente		Acetato de etilo	Acetato de etilo	Cloruro de metileno	Cloruro de metileno
	Componente 1		100 % A	100 % A	95 % V	95 % V
	Componente 2				5 % C	5 % C
	Componente 3					
	Condiciones de tamizado		Sí 300 µm	Sí 212 µm	Sí 300 µm	Sí 300 µm
	Tamaño de partícula 90 % (D90)		100,8	110,8	114,4	114,4
	Tamaño de partícula, media		62,7	62,7	82,7	82,7
	Carga de fármaco		na	na	na	na
	Concentración de polímero, % en peso		20	20	20	20
	Vehículo para inyección		DI Agua	CMC 0,5 % TWEEN® 80 0,1 %	DI Agua	CMC 0,5 % TWEEN® 80 0,1 %
21-G		10 %				
		20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
		30 %				
		40 %				
		50 %		Suspense		Aprobado
23-G		10 %				
		20 %	Suspense	Suspense	Aprobado	Aprobado
		30 %				
		40 %		Suspense		
		50 %	Suspense	Suspense	Aprobado	Aprobado
25-G		10 %		Suspense		
		20 %	Suspense		Aprobado	Aprobado
		30 %				Aprobado
		40 %				Suspense
		50 %			Suspense	Suspense

Los resultados del cribado según la inyectabilidad de estas composiciones de micropartículas de la Tabla 27 muestran que las composiciones se pueden utilizar para tamaños de partícula más grandes que una micropartícula convencional y por tanto aprueban el cribado con jeringuilla a un tamaño de aguja mucho más pequeño incluso aunque las composiciones no contengan un tensioactivo (comparar DL-PL + PCL en agua D.I. con 75:25 DL-PLG en 0.5 % CMC + 0,1 % TWEEN® 80). Por consiguiente, las composiciones, incluso sin un tensioactivo, siguen siendo eficaces, y de hecho son superiores a las composiciones convencionales.

Ejemplo 21. Mediciones de superficies de micropartículas con microscopía de fuerza atómica (AFM)

Las nanopartículas preparadas a partir de combinaciones de poliláctido y policaprolactona (por ejemplo, combinaciones 95:5, 90:10, y 50:50 de policaprolactona y poliláctido) y combinaciones de poliláctido/policaprolactona/poliláctido-co-glicólido (por ejemplo, 90 % 75:25 PLG, 7,5 % PL y 2,5 % PCL) se caracterizaron mediante microscopía de fuerza atómica (AFM). Las micropartículas preparadas a partir de dichas combinaciones presentaron nanotexturización u hoyuelos sobre la superficie de las partículas. Esta nanotexturización no se observó en micropartículas preparadas a partir de mezclas de polímero homogéneas. Por consiguiente, se teoriza que dichos hoyuelos se forman como resultado de combinaciones de polímeros inmiscibles con fases separadas en dominios identificables de las micropartículas.

La microscopía de fuerza atómica se llevó a cabo usando un instrumento Dimension 3100 de Digital Instruments

para comparar y contrastar las características superficiales de las micropartículas individuales de diversas formulaciones. La microscopía de fuerza atómica (AFM) utiliza una punta de silicio de tamaño nanométrico que se pone en contacto sobre la superficie de una muestra para hacer un barrido hacia delante y hacia atrás, cartografiando los cambios en la topografía y la rugosidad de la muestra. La AFM puede obtener imágenes de regiones tan grandes como 100 µm, o tan pequeñas como 1 µm con resolución nanométrica utilizando fuerzas superficiales diminutas para limitar la interacción y el daño potencial a una muestra. En modo de contraste de fases, la punta de silicio oscila a alta frecuencia para "tocar" una superficie dada. La oscilación de salida de la punta se mide y compara con la fuerza motriz de la oscilación, y cualesquiera diferencias se cartografían para mostrar los cambios en la rigidez o la dureza de la muestra.

En los siguientes experimentos, se aplicó el "modo de contacto intermitente" por el cual la punta oscilaba a alrededor de 300 kHz mientras hacía el barrido de la superficie. El modo de contacto intermitente permite medir a la vez la topografía y el "desplazamiento de fases". El desplazamiento de fases es una medida de la energía disipada por la punta a medida que presiona en la superficie. Si se configura adecuadamente, las regiones con desplazamiento de fase bajo (color oscuro en una imagen) corresponden a materiales blandos, y las regiones con desplazamiento de fase alto (color brillante en la imagen) corresponden a materiales duros.

En el caso de las presentes formulaciones de micropartículas, la muestra se inmovilizó sobre un porta de vidrio y la punta del AFM se colocó directamente sobre la parte superior de una micropartícula individual. A continuación se recogieron las imágenes de topografía y de contraste de fases sobre regiones de 5 µm cuadrados a lo largo de la superficie de una micropartícula individual para observar las diferencias en la rugosidad, así como los cambios en la rigidez de la superficie. Las micropartículas compuestas de dos o más componentes miscibles (homogéneas) mostrarán imágenes de contraste de fases homogéneas y monótonas, con poco contraste o variación sobre la superficie. En cambio, las micropartículas con componentes inmiscibles (heterogéneas) mostrarán cierto contraste o variación en la imágenes de contraste de fases, representando los componentes individuales sobre la superficie de la micropartícula.

Control

Se obtuvieron imágenes de AFM de una superficie de 5 µm x 5 µm de una micropartícula de control compuesta de poli(DL-láctido) (lote de micropartículas 0156-135-00). La superficie de una micropartícula de esta formulación de control presentó una superficie homogénea y sin rasgos distintivos (es decir, superficies poliméricas homogéneas lisas) en ambos modos de topografía y contraste de fases consistentes con una matriz polimérica homogénea completamente miscible.

mezcla 95:5 de poli(DL-láctido) y policaprolactona, Lote 0156-137-00

Se obtuvieron imágenes de AFM de una superficie de 5 µm x 5 µm de una micropartícula compuesta por una mezcla 95:5 de poli(DL-láctido) y policaprolactona (lote de micropartículas 0156-137-00). La superficie de las micropartículas presentó nanotexturización u hoyuelos en ambos modos de topografía y contraste de fases.

Se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en las composiciones, artículos, dispositivos y métodos descritos en el presente documento. Otros aspectos de las composiciones, artículos, dispositivos y métodos descritos en el presente documento serán evidentes teniendo en cuenta la memoria descriptiva y la práctica de las composiciones, artículos, dispositivos y métodos divulgados en el presente documento.

Ejemplo 22. Premezclas de DL-PL y PCL con polímeros PLG adicionales

Se pueden preparar micropartículas a partir de premezclas de DL-PL y PCL con otros polímeros biocompatibles, opcionalmente biodegradables. Las composiciones de micropartículas se prepararon de la siguiente forma. Se prepararon premezclas que consistían en cualquiera de 75:25 o 90:10 (en peso) de DL-PL y PCL, respectivamente. Las mezclas DL-PL/PCL se combinaron, como se indica, con un copolímero 65:35 de poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLG) para la preparación de micropartículas. Las composiciones se prepararon usando un 20 %, 40 % o 60 % en peso de la premezcla de PL/PCL con el resto de la composición polimérica que contenía 65:35 de PLG. Las composiciones de micropartículas se prepararon usando cloruro de metileno y una concentración de solución de polímero DP del 20 %. Se prepararon cuatro composiciones a partir de las combinaciones de la premezcla de PL y PCL con el 65:35 PLG. Las composiciones finales de estas formulaciones y los resultados de sus ensayos de inyectabilidad se muestran en la Tabla 28. La Tabla 28 se muestra después del Ejemplo 23.

Los resultados de inyectabilidad para la formulación 00300-050 demuestran que las relaciones 90:10 de DL-PL y PCL pueden ser útiles para mejorar la inyectabilidad de las composiciones de micropartículas. En este caso, el 40 % de la premezcla de PL/PCL se combinó con el 60 % de 65:35 PLG proporcionando así una composición que contenía un 60 % de 65:35 PLG, 36 % de DL-PL y solo 4 % de PCL. En este ejemplo, se demostró la inyectabilidad de una suspensión al 20 % mediante una aguja 25G.

Se prepararon tres formulaciones usando una mezcla 75:25 de DL-PL y PCL. Se prepararon los Lotes 00300-040,

00300-043, y 00300-046 usando 20 %, 40 % y 60 % de la premezcla de PL/PCL, respectivamente. Se observó una inyectabilidad mejorada a través de las agujas 23-G para las tres formulaciones. En dos casos, se obtuvo inyectabilidad a través de agujas 25-G a partir de concentraciones de suspensión que alcanzaron un valor máximo del 50 % de sólidos (en el caso del lote 00300-040).

5

Ejemplo 23. Efecto de la distribución del tamaño de partículas sobre la inyectabilidad

Se evaluó el efecto de la distribución del tamaño de partículas sobre la inyectabilidad en 5 formulaciones de micropartículas diferentes

10

preparadas a partir de una mezcla 95:5 de poliláctido y policaprolactona y que tienen diferentes distribuciones del tamaño de partículas. Las micropartículas se inyectaron a través de una aguja de calibre 21 a concentraciones de suspensión del 20 %, 40 % y 50 %. El control fue de micropartículas preparadas a partir de poli(DL-láctido). Los resultados de los experimentos de inyectabilidad se proporcionan en la Tabla 29.

15

Tabla 29: Resultados del ensayo de inyectabilidad

Tamaño de la aguja	Concentración de la suspensión	Resultados de inyectabilidad ¹	
		Muestra de control - micropartículas de poli(DL-láctido)	Muestras de ensayo - mezcla 95:5 de PL y PCL (5 muestras)
21G	10 %		
	20 %	Suspensio	Aprobado
	30 %		
	40 %	Suspensio	Aprobado
	50 %	Suspensio	Aprobado

La distribución del tamaño de partículas para las cinco muestras de ensayo (Muestras de ensayo 1-5) se muestra en la Figuras 1A-E.

20

Los resultados anteriores muestran que se obtuvo una inyectabilidad mejorada para las micropartículas obtenidas a partir de una mezcla 95:5 de poliláctido y policaprolactona que tenía un intervalo de distribuciones de tamaño frente al control de poli(DL-láctido).

25

Tabla 28. Información de lote y resultados del cribado según la inyectabilidad del Ejemplo 21.

Tamaño de la aguja	Parámetros de la formulación	Conc. suspensión	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL
	Número de lote		00300-50-00	00300-040-00	00300-43-00	00300-046-00
	Disolvente excipiente		Cloruro de metileno	Cloruro de metileno	Cloruro de metileno	Cloruro de metileno
	Componente		60 % D	80 % D	60 % D	40 % D
	Componente 2		36 %B	15 %B	30 %B	45 %B
	Componente 3		4 % C	5 % C	10 %C	15 %C
	Condiciones de tamizado		300 µm	300 µm	300 µm	300 µm
	Tamaño de partícula 90 %		111	100	107	109
	Tamaño de partícula, media		83	78	77	84
	Carga de fármaco		20	20	20	20
	Concentración de polímero, % en peso					
	Formulación					
21-G		10 %				
		20 %				
		30 %				
		40 %				
		50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
23-G		10 %				
		20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Aprobado
		30 %				
		40 %				Suspensio
		50 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Suspensio

ES 2 770 273 T3

(continuación)

Tamaño de la aguja	Parámetros de la formulación	Conc. suspensión	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL	65:35 DL-PLG DL-PL, PCL
25-G		10 %				
		20 %	Aprobado	Aprobado	Aprobado	Suspenso
		30 %				
		40 %				
		50 %	Suspenso	Aprobado	Suspenso	

Clave de los polímeros.

A	75:25 DL PLG, IV 0.44 dl/g	Medisorb Lote 7197-339
B	DL-láctido, IV 0.46 dl/g	Lakeshore Lote LP-155 0.46
C	Policaprolactona (MW 65.000 Da)	Aldrich 01222JD, 65K
D	65:35 DL-PLG, COOH, IV 0.39 dl/g	BI, Lote RES-0336

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende una composición inyectable de micropartículas que comprende una población de micropartículas, en donde las micropartículas comprenden al menos un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en (i) una combinación de poli(L-láctido) o poli(DL-láctido) y policaprolactona; (ii) un copolímero de DL-láctido o L-láctido y caprolactona; (iii) un copolímero de DL-láctido o L-láctido, glicólido y caprolactona; y (iv) una combinación de poli(L-láctido) o poli(DL-láctido) y policaprolactona premezclado con poli(láctido-co-glicólido), o una combinación de uno cualquiera o más de los polímeros (i) a (iv), y un medio para inyectar una suspensión de las micropartículas en un vehículo líquido, teniendo la suspensión un contenido de sólidos de entre el 10 % en peso y el 100 % en peso, en donde el medio de inyección comprende una aguja u otro dispositivo con una luz, teniendo la aguja o el dispositivo un diámetro interno y uno externo, y en donde:
- (a) la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas de la población de micropartículas es de 2,0 a 4,5, preferentemente de 3,0 a 4,2 y más preferentemente de 3,0 a 3,8, cuando el medio es para inyectar una suspensión de las micropartículas en la que el vehículo se ha añadido a las micropartículas para formar una suspensión con un contenido de sólidos del 10 % en peso al <30 % en peso o
- (b) la relación entre el diámetro interno de la aguja y el tamaño medio de partículas de la población de micropartículas es de 4,0 a 8,0, preferentemente de 4,0 a 7,6 y más preferentemente de 4,0 a 4,8, cuando el medio es para inyectar una suspensión de las micropartículas en la que el vehículo se ha añadido a las micropartículas para formar una suspensión con un contenido de sólidos \geq 30 % en peso, preferentemente del 30 al 60 % en peso, más preferentemente del 30 al 50 % en peso y con máxima preferencia del 30 al 45 % en peso, y en donde la composición de micropartículas se puede inyectar cuando las micropartículas están suspendidas en un vehículo que consiste en agua, carboximetilcelulosa sódica al 0,5 % en peso y polisorbato 80 al 0,1 % en peso.
2. El kit de la reivindicación 1 en el que las micropartículas comprenden un copolímero de DL-láctido, glicólido y caprolactona.
3. El kit de las reivindicaciones 1 o 2, en el que las micropartículas comprenden una combinación de poli(DL-láctido) o L-láctido y poli(caprolactona), en donde la mezcla contiene más de un 0 % en peso y hasta un 30 % en peso de policaprolactona y de un 70 % en peso a menos del 100 % en peso de DL-láctido o L-láctido.
4. El kit de cualquier reivindicación anterior, en el que la mezcla comprende además uno o más de 50/50 poli(láctido-co-glicólido) (PLG), 65/35 PLG, 75/25 PLG, 85/15 PLG, 95/5 PLG, poli(DL-láctido) (DL-PL) o poli(L-láctido) (L-PL), y opcionalmente -
- (a) las micropartículas comprenden una combinación de poli(DL-láctido) y poli(caprolactona) y uno o más de 50/50 poli(láctido-co-glicólido) (PLG), 65/35 PLG, 75/25 PLG, 85/15 PLG, 95/5 PLG, poli(DL-láctido) (DL-PL) o L-PL; o
- (b) el PLG es 65:35 PLG, y la concentración de la combinación de poli(L-láctido) y policaprolactona en la mezcla está entre un 20 % y un 40 % en peso.
5. El kit de cualquier reivindicación anterior, en el que las micropartículas comprenden hoyuelos o nanotexturas sobre la superficie, opcionalmente en el que los hoyuelos o la nanotextura comprende policaprolactona.
6. El kit de la reivindicación 1, en el que las micropartículas comprenden poli(4-hidroxi butirato-co-3-hidroxi butirato), o una combinación que comprende poli(4-hidroxi butirato-co-3-hidroxi butirato).
7. El kit de la reivindicación 1 en el que la aguja es una aguja de calibre 23 o una aguja con un diámetro interno más pequeño.
8. El kit de la reivindicación 1 en el que el medio de inyección se selecciona entre el grupo que consiste de una aguja hipodérmica, un tubo y un catéter.
9. El kit de la reivindicación 1 en el que la composición de micropartículas comprende además un agente profiláctico, de diagnóstico o terapéutico.
10. El kit de la reivindicación 1, en el que la relación entre el tamaño de partícula en el percentil 90° de la distribución del tamaño de partícula (D_{90}) y el tamaño de partícula en el percentil 10° de la distribución del tamaño de partícula (D_{10}) para las micropartículas es de 2 a 10, preferentemente de 2 a 8, más preferentemente de 2 a 5.
11. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 10 para su uso en medicina para suministrar a un sujeto, mediante la administración a través de una aguja u otro dispositivo que incluye una luz que tiene un diámetro interno,

la población de micropartículas suspendida en un vehículo líquido.

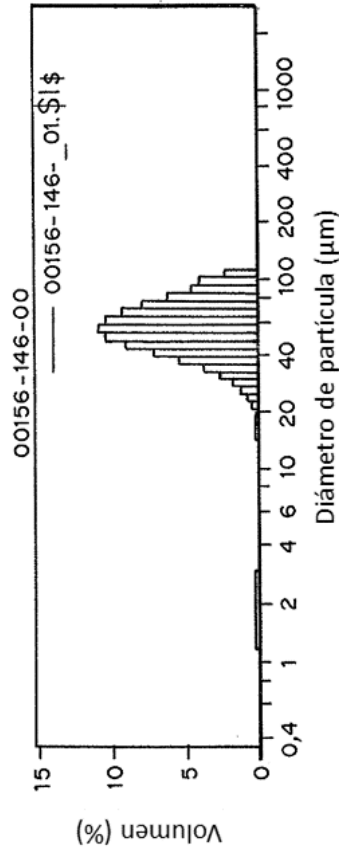
12. El kit de la reivindicación 11 para su uso en medicina, en el que el tamaño medio de partículas es menor de 110 micrómetros.

5 13. El kit de la reivindicación 11 para su uso en medicina, en el que el vehículo líquida comprende agua, y opcionalmente comprende además un tensioactivo.

10 14. El kit de la reivindicación 11 para su uso en medicina, en el que las micropartículas comprenden además un principio activo.

15. El kit de la reivindicación 1, en el que las micropartículas comprenden un copolímero.

FIG. 1A

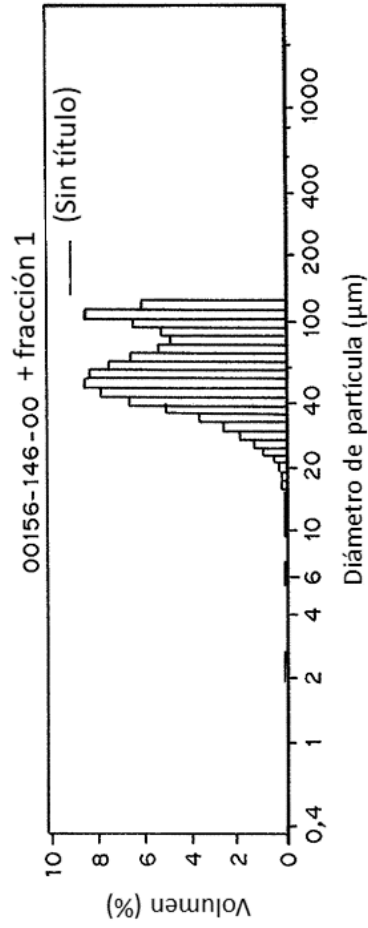


Estadística de volumen (Aritmética) 00156-146- 01.

Cálculos de 0,375 µm a 2000 µm

Volumen	100%	S.D.	19,98 µm
Media:	57,37 µm	Varianza:	399,3 µm ²
Mediana:	55,31 µm	Asimetría:	0,246 derecha
D(3,2):	34,49 µm	Kurtosis:	0,121 Leptocúrtico
Coc. media/mediana:	1,037	Curtosis:	-0,121 leotocúrtico
Moda	55,13 µm	d ₅₀ :	55,31 µm
d ₁₀ :	34,37 µm	d ₉₀ :	85,55 µm
<10%	<25%	<50%	<75%
34,37 µm	43,72 µm	55,31 µm	69,69 µm
			85,55 µm

FIG. 1B

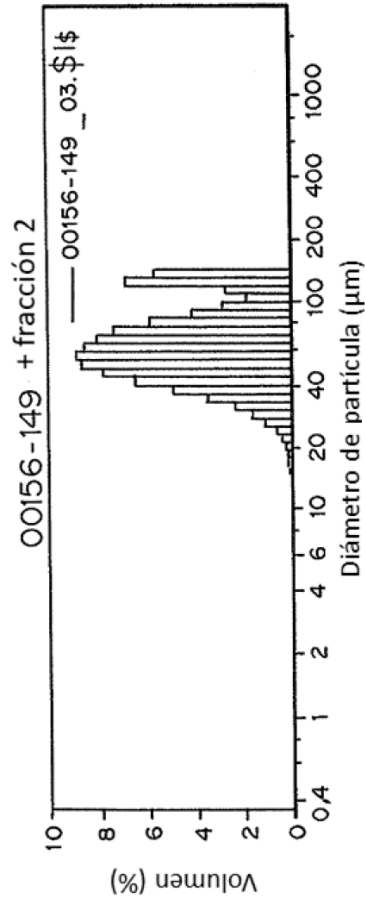


Estadística de volumen (Aritmética) (Sin título)

· Cálculos de 0,375 µm a 2000 µm

Volumen	100%	S.D.	27,27 µm
Media:	64,29 µm	Varianza:	743,4 µm ²
Mediana:	58,28 µm	Asimetría:	0,332 asimétrico dcha.
D(3,2):	36,36 µm	Curtosis:	-0,741 platycúrtico
Coc. media/mediana:	1,103		
Moda	105,9 µm		
d ₁₀ :	33,66 µm	d ₅₀ :	58,28 µm
<10%	<25%	<50%	<75%
33,66 µm	43,87 µm	58,28 µm	86,07 µm
		86,07 µm	105,4 µm
			d ₉₀ :
			105,4 µm
			<90%

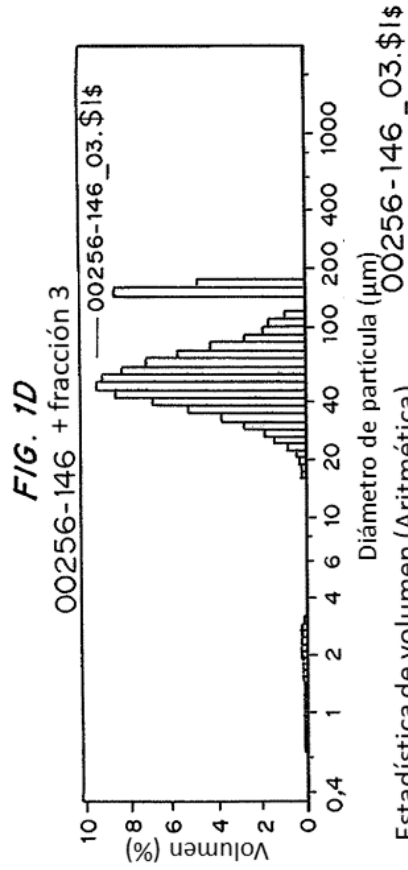
FIG. 1C



Estadística de volumen (Aritmética) 00156-149_03.\$1\$

Cálculos de 0,375 µm a 2000 µm

Volumen	100%	S.D.	31,45 µm
Media:	68,73 µm	Varianza:	989,2 µm ²
Mediana:	60,07 µm	Asimetría:	0,929 asimétrico dcha.
D(3,2):	56;61 µm	Curtois:	-0,108 platocúrtico
Coc. media/mediana:	1,144		
Moda	55,13 µm		
d ₁₀ :	36,43 µm	d ₅₀ :	60,07 µm
		d ₉₀ :	126,1 µm
<10%	36,43 µm	<25%	45,81 µm
<50%	60,07 µm	<75%	82,33 µm
<90%	126,1 µm		



Cálculos de volumen a 2000 µm

Volumen	100%	S.D.	41,24 µm
Media:	67,59 µm	Varianza:	1701 µm ²
Mediana:	55,39 µm	Asimetría:	1,242 asimétrico dcha.
D(3,2):	24,22 µm	Curtosis:	-0,744 leptocúrtico
Coc. media/mediana:	1,220		
Moda	50,22 µm		

d₁₀ : 31,62 µm d₅₀ : 55,39 µm d₉₀ : 152,4 µm

<10%	<25%	<50%	<75%	<90%
31,62 µm	42,42 µm	55,39 µm	76,16 µm	152,4 µm

