

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 384**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06825283 .2**
96 Fecha de presentación: **28.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1940351**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Formulación de fármaco de moléculas pequeñas de liberación prolongada**

30 Prioridad:
30.09.2005 US 722845 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.07.2012

73 Titular/es:
**Durect Corporation
10260 Bubb Road
Cupertino, CA 95014, US**

72 Inventor/es:
**LUK, Andrew S.;
JUNNARKAR, Gunjan H. y
CHEN, Guohua**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 385 384 T3

DESCRIPCIÓN

Formulación de fármaco de moléculas pequeñas de liberación prolongada

5 Antecedentes de la invención

La invención se refiere en general al suministro de fármacos de moléculas pequeñas.

10 El término “fármaco de moléculas pequeñas”, como se usa en este documento, se refiere a agentes beneficiosos que tienen bajo peso molecular. Los agentes beneficiosos se sintetizan habitualmente por química orgánica, pero también pueden aislarse de fuentes naturales tales como plantas, hongos y microbios. Las vías habituales para suministrar fármacos de moléculas pequeñas son oral, inyección, pulmonar y transdérmica.

15 Muchos fármacos psicoterapéuticos son fármacos de moléculas pequeñas y se proporcionan habitualmente como píldoras orales o inyecciones de embolada que pueden suministrarse una o más veces al día. Sin embargo, las píldoras orales e inyecciones de embolada pueden no ser vías óptimas para administrar fármacos psicoterapéuticos de moléculas pequeñas debido a los picos y depresiones observados en la concentración en plasma después de la dosificación. Se han asociado efectos adversos y pérdida de efecto terapéutico con los picos y depresiones de la concentración en plasma, respectivamente.

20 A partir de lo anterior, la psicoterapia así como otras formas de terapia que actualmente se basan en fármacos de moléculas pequeñas administrados en forma de píldoras orales e inyecciones de embolada pueden beneficiarse de una forma de dosificación de liberación prolongada diseñada para minimizar las variaciones en la concentración en plasma después de la dosificación. La administración de agentes psicoterapéuticos como formulaciones de liberación prolongada también aumentará la conformidad de los pacientes.

25 El documento WO 2005/048989 describe composiciones de gel de depósito inyectable y kits que proporcionan un excipiente para modular una velocidad de liberación y estabilizar agentes beneficiosos. El documento WO 00/24374 describe una composición polimérica controlada que incluye un polímero o copolímero de base, un disolvente orgánico, un aditivo de liberación controlada polimérico y un agente biológicamente activo. El aditivo de liberación controlada polimérico reduce la ráfaga inicial de agente biológicamente activo liberado de la composición polimérica a medida que se solidifica para formar el implante sólido. El aditivo de liberación controlada es preferiblemente un copolímero en bloque de poli(lactida-coglicolida)/polietilenglicol.

35 Breve resumen de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a una formulación de liberación prolongada inyectable que comprende un polímero biocompatible, un disolvente orgánico combinado con el polímero biocompatible para formar un gel viscoso y un fármaco de moléculas pequeñas incorporado en el gel viscoso de modo que la formulación muestre un perfil de liberación *in vivo* que tiene relación de C_{max} y C_{min} menor de 200 y desfase temporal menor de 0,2.

El polímero biocompatible es un copolímero basado en ácido láctico y ácido glicólico con una relación de 60:40 a 75:25.

45 El disolvente orgánico se selecciona de alcohol bencílico, bencil benzoato, etil benzoato, hidróxido de etilo, triacetina, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos. El fármaco de moléculas pequeñas se selecciona de formas básicas y salinas de risperidona.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a un uso para tratamiento del cuerpo humano o animal administrando este fármaco de moléculas pequeñas a un sujeto de una manera controlada que comprende implantar en el sujeto una cantidad eficaz de una formulación de liberación prolongada inyectable que comprende el polímero biocompatible descrito, el disolvente orgánico descrito combinado con el polímero biocompatible para formar un gel viscoso y el fármaco de moléculas pequeñas incorporado en el gel viscoso de modo que la formulación muestre un perfil de liberación *in vivo* que tiene relación de C_{max} y C_{min} menor de 200 y desfase temporal menor de 0,2.

55 Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 muestra la influencia de la forma salina del fármaco en el perfil de liberación *in vivo* de formulaciones de acuerdo con realizaciones de la invención.

60 La FIGURA 2 muestra la influencia del tipo de disolvente en el perfil de liberación *in vivo* de formulaciones de acuerdo con realizaciones de la invención.

65 La FIGURA 3 muestra la influencia del tipo de polímero en el perfil de liberación *in vivo* de las formulaciones de acuerdo con realizaciones de la invención.

La FIGURA 4 muestra formulaciones que tienen perfiles de liberación de orden cercano a cero de acuerdo con realizaciones de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención se describirá ahora en detalle con referencia a las realizaciones preferidas, como se ilustra en los dibujos adjuntos. En la siguiente descripción, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar un entendimiento exhaustivo de la invención. Sin embargo, resultará evidente para un experto en la materia que la invención puede practicarse sin algunos o todos estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito características y/o etapas de proceso bien conocidas en detalle para no complicar innecesariamente la invención. Las características y ventajas de la invención pueden entenderse mejor con referencia a los dibujos y análisis a continuación.

La invención se basa en parte en el descubrimiento de que la incorporación de un fármaco de moléculas pequeñas poco soluble en un vehículo de gel de depósito produce una formulación farmacológica de moléculas pequeñas que tiene liberación de orden casi cero *in vivo*. El perfil de liberación muestra ráfaga y desfase temporal mínimos. Para una formulación de liberación prolongada, este perfil de liberación es sorprendente debido a que el pensamiento predominante de la técnica es que una liberación de ráfaga baja, de orden casi cero es prácticamente imposible de conseguir a no ser que se realicen etapas especiales, tales como recubrimientos para fármacos y microencapsulación. Se han identificado varias formulaciones de fármacos pequeños en la presente invención con perfiles de liberación *in vivo* que tienen una relación de C_{max} y C_{min} menor de 200 y desfase temporal, T_{lag} , menor de 0,2.

La variable " C_{min} " es la concentración de fármaco mínima en plasma o suero. La variable " C_{max} " es la concentración máxima de fármaco en plasma o suero. La variable " T_{lag} " es la relación de T_{valle} y T_{total} , en la que T_{valle} es menor que T_{total} . La variable " T_{valle} " es el tiempo para alcanzar C_{valle} . La variable " C_{valle} " es la primera depresión de concentración de fármaco en plasma o suero durante la liberación. La variable " T_{total} " es la duración de liberación total.

Las formulaciones farmacológicas de moléculas pequeñas de acuerdo con realizaciones de la invención se preparan como inyecciones de liberación prolongada. El ambiente de uso es un ambiente fluido y puede incluir una parte subcutánea, intramuscular, intramiocárdica, adventicia, intratumoral o intracerebral, un sitio de herida, o espacios de articulaciones estrechos o cavidad corporal de un ser humano o animal. Pueden administrarse inyecciones múltiples o repetidas al sujeto, por ejemplo, cuando el efecto terapéutico del fármaco ha disminuido o el periodo de tiempo durante el que el fármaco tiene un efecto terapéutico ha pasado o cuando el sujeto requiere administración adicional del fármaco por cualquier razón. La formulación actúa como un sistema de suministro de fármaco de liberación prolongada implantado después de su inyección en el sujeto. Dicha liberación controlada puede ser durante un periodo de una semana, más de una semana, un mes o más de un mes. Preferiblemente, la liberación controlada es durante al menos un periodo de una semana, más preferiblemente durante un periodo de al menos un mes.

Una formulación farmacológica de moléculas pequeñas de acuerdo con una realización de la invención incluye un vehículo de gel de liberación prolongada. El vehículo de gel de liberación prolongada incluye un polímero biocompatible, es decir, un polímero que no provocaría irritación o necrosis en el ambiente de uso. Los polímeros biocompatibles que pueden ser útiles en la invención pueden ser bioerosionables, es decir, se descomponen, disuelven, hidrolizan y/o erosionan gradualmente *in situ*. El polímero está típicamente presente en el vehículo de gel de liberación prolongada en una cantidad que varía de aproximadamente 5 a 80 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 20 a 70 %, con frecuencia de aproximadamente 40 a 60 % en peso.

En una realización, el polímero es una polilactida. Un polímero de polilactida es un copolímero basado en ácido láctico y ácido glicólico. El polímero de polilactida puede incluir pequeñas cantidades de otros comonomeros que no afectan sustancialmente a los resultados ventajosos que pueden conseguirse de acuerdo con la invención. La expresión "ácido láctico" incluye los isómeros ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico y lactida. La expresión "ácido glicólico" incluye glicolida. El polímero tiene una relación de monómeros de ácido láctico y ácido glicólico de 60:40 a 75:25, con frecuencia aproximadamente 50:50. El polímero de polilactida tiene un peso molecular medio en número que varía de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000, preferiblemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 30.000, como se determina por cromatografía de exclusión molecular. Están disponibles en el mercado polímeros de polilactida adecuados.

El vehículo de gel de liberación prolongada incluye adicionalmente un disolvente biocompatible que cuando se combina con el polímero forma un gel viscoso, que muestra típicamente viscosidad en un intervalo de 500 poise a 200.000 poise, preferiblemente de aproximadamente 1.000 poise a 50.000 poise. El disolvente usado en el vehículo de gel de liberación prolongada es típicamente un disolvente orgánico y puede estar en un disolvente sencillo o en una mezcla de disolventes. Para limitar la entrada de agua por el vehículo de gel de liberación prolongada en el ambiente de uso, el disolvente, o al menos uno de los componentes del disolvente en el caso de un disolvente multicomponente, preferiblemente tiene miscibilidad limitada con agua, por ejemplo, menos de 7 % en peso, preferiblemente menos de 5 % en peso, más preferiblemente menos de 3 % en peso de miscibilidad con agua. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, bencil benzoato (BB), alcohol bencílico (BA), etil

benzoato (EB), triacetina y N-metil-2-pirrolidona (NMP). El disolvente está típicamente presente en el vehículo de gel de liberación prolongada en una cantidad que varía de 20 a 95 % en peso, preferiblemente en una cantidad que varía de 30 a 80 % en peso, con frecuencia en una cantidad que varía de 40 a 60 % en peso.

- 5 Una formulación de acuerdo con una realización de la invención incluye un fármaco de moléculas pequeñas dispersado o disuelto en un vehículo de gel de liberación prolongada como se ha descrito anteriormente. La expresión "disperso o disuelto" pretende abarcar todos los medios para establecer la presencia del fármaco de moléculas pequeñas en el gel viscoso e incluye disolución, dispersión, suspensión y similares. Los fármacos de moléculas solubles usados en formulaciones de la invención son poco solubles en agua. En una realización preferida, los fármacos de moléculas pequeñas usados en formulaciones de la invención tienen menos de 1 mg/ml de solubilidad en agua. En otra realización, los fármacos de moléculas pequeñas usados en formulaciones de la invención tienen un peso molecular en un intervalo de 200 a 2.000 Dalton. Los fármacos de moléculas pequeñas usados en formulaciones de la invención pueden tener una ventana terapéutica amplia o estrecha. Sin embargo, la invención generalmente suministra resultados salubres con respecto a C_{max} y control de toxicidad para fármacos de moléculas pequeñas que tienen una ventana terapéutica estrecha. El fármaco de moléculas pequeñas está típicamente presente en la formulación en una cantidad que varía de 1 a 50 % en peso, más preferiblemente en una cantidad que varía de 5 a 40 % en peso, con frecuencia en una cantidad que varía de 10 a 30 % en peso.

En general, un formulación farmacológica de moléculas pequeñas puede incluir un fármaco psicoterapéutico de moléculas pequeñas, tal como un antipsicótico de moléculas pequeñas, agonista del receptor de dopamina, antagonista del receptor de dopamina, agonista del receptor de serotonina, antagonista del receptor de dopamina, agonista del receptor de serotonina, antagonista del receptor de serotonina y fármaco inhibidor de la captación de serotonina. La Tabla 1 posterior muestra propiedades fisicoquímicas de algunos fármacos psicoterapéuticos de moléculas pequeñas. La base R209130 tiene la fórmula molecular $C_{19}H_{20}FNO$. La sal de ácido R209130-mandélico (R209130) tiene la fórmula molecular $C_{19}H_{20}FNO.C_8H_8O_3$. La sal de ácido tartárico-R209130 (R167154) tiene la fórmula molecular $C_{19}H_{20}FNO.C_4H_6O_6$. R209130 y sus análogos poseen propiedades antipsicóticas atípicas potenciales y han demostrado efectos antiansiedad, antidepresivos y de socialización en modelos animales. Estas características pueden atribuirse al antagonismo dual de R209130 de los receptores de dopamina D_2 centrales, receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, y la inhibición de la captación de norepinefrina. La invención se limita a formas básicas y salinas de risperidona que tiene la fórmula molecular $C_{23}H_{27}FN_4O_2$. El pamoato de risperidona tiene la fórmula molecular $C_{23}H_{27}FN_4O_2.C_{23}H_{16}O_6$. La risperidona es un antagonista de receptor de serotonina (5-HT₂) y dopamina (D_2) combinado.

Tabla 1

Propiedad	R209130	R167154	Base R209130	Base risperidona	Pamoato de risperidona
pKa	9,2	9,2	9,2	8,2/3,1	8,2/3,1
Solubilidad en H ₂ O (mg/ml)	0,32 (pH 4,9)	41,84 (pH 3,4)	0,008 (pH 9,5)	0,09 (pH 8,8)	0,2 (pH 7,2)
Solubilidad a pH 7 (mg/ml)	0,35	6,1 (pH 6,5)	2	1	0,2 (pH 7,2)
Solubilidad en BB (μg/ml)	58,6 a 40 °C	10,3 a 40 °C	> 200,000	32,000	50
Solubilidad en BA (mg/ml)	7,3 a 40 °C	41,3 a 40 °C	> 200,000	407	2,97
Velocidad de disolución intrínseca (mg/cm ² .min)	0,054	3,7	0,7	0,0025	N/D
LogP (tampón C ₈ OH/pH 7)	3,9	4,0	N/D	3,04	N/D
Peso molecular	449,5	447,5	297,4	410,5	798,5

Se realizó un estudio para determinar el perfil de PK de un fármaco de moléculas pequeñas suministrado a partir de un vehículo de gel de liberación prolongada de acuerdo con la invención y la influencia de la forma salina del fármaco, tipo de disolvente, tipo de polímero, peso molecular del polímero, relación polímero/disolvente, carga farmacológica y tamaño de partículas en el perfil de PK.

Los siguientes ejemplos se presentan para fines de ilustración y no se pretende que limiten la invención como se describe de otro modo en el presente documento.

Ejemplo 1

Se preparó un vehículo de gel de liberación prolongada como sigue: Se taró un recipiente de HDPE en una balanza de carga superior Mettler PJ3000. Se pesó poli D,L-lactida-co-glicolida (PLGA), (relación L/G de 50/50), disponible como RESOMER[®] RG 502 (PLGA-502), en el recipiente. El recipiente que contenía PLGA-502 se taró, y se añadió el disolvente correspondiente a la PLGA-502. Se exponen las cantidades expresadas como porcentajes para diversas combinaciones de PLGA-502 y disolvente a continuación en la Tabla 2. Se usó un mezclador híbrido para mezclar la PLGA-502 y la mezcla de disolvente, dando como resultado una solución de tipo gel transparente del polímero en el disolvente.

TABLA 2

Formulación	PLGA-502 (% p, g)	Bencil Benzoato (% p, g)	Alcohol Bencílico (% p, g)
A	50,067	50,044	
B	50,023	24,988	24,988
C	50,365	45,093	5,1780
D	50,139	37,553	12,560
E	50,350	45,193	

Se prepararon vehículos de gel de liberación prolongada adicionales con disolventes, seleccionados de bencil benzoato (BB), alcohol bencílico (BA), etil benzoato (EB), hidróxido de etilo (EtOH), triacetina y N-metil-2-pirrolidona (NMP) y mezclas de los mismos, y polímeros, seleccionados de Poli D,L-lactida, disponible como RESOMER[®] L 104, RESOMER[®] R 104, RESOMER[®] 202, RESOMER[®] 203, RESOMER[®] 206, RESOMER[®] 207, RESOMER[®] 208; PLGA; relación de L/G de 50/50, disponible como RESOMER[®] RG 502H; PLGA, relación de L/G de 50/50, disponible como RESOMER[®] RG 503; PLGA, relación de L/G de 50/50, disponible como RESOMER[®] RG 755; Poli L-lactida, peso molecular de 2000, disponible como RESOMER[®] L 206, RESOMER[®] L 207, RESOMER[®] L209, RESOMER[®] L214; Poli L-lactida-co-D,L-lactida, relación de L/G de 90/10, disponible como RESOMER[®] LR 209; PLGA, relación de L/G de 75/25, disponible como RESOMER[®] RG 752, RESOMER[®] RG 756, PLGA, relación de L/G de 85/15, disponible como RESOMER[®] RG 858; Poli L-lactida-co-trimetilen carbonato, relación de L/G de 70/30, disponible como RESOMER[®] LT 706, y Poli dioxanona, disponible como RESOMER[®] X210 (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc. Petersburg, VA); DL-lactida/glicolida (DL), relación de L/G de 100/0, disponible como Polímero MEDISORB[®] 100 DL Alto, Polímero MEDISORB[®] 100 DL Bajo; DL-lactida/glicolida (DL), relación L/G de 85/15, disponible como Polímero MEDISORB[®] 8515 DL Alto, Polímero MEDISORB[®] 8515 DL Bajo; DL-lactida/glicolida (DL), relación L/G de 75/25, disponible como Polímero MEDISORB[®] 7525 DL Alto, Polímero MEDISORB[®] 7525 DL Bajo; DL-lactida/glicolida (DL), relación L/G de 65/35, disponible como Polímero MEDISORB[®] 6535 DL Alto, Polímero MEDISORB[®] 6535 DL Bajo; DL-lactida/glicolida (DL), relación L/G de 54/46, disponible como Polímero MEDISORB[®] 5050 DL Alto, Polímero MEDISORB[®] 5050 DL Bajo, Polímero MEDISORB[®] 5050 DL2A(3), Polímero MEDISORB[®] 5050 DL 3A(3), Polímero MEDISORB[®] 5050 DL 4A(3) (Medisorb Technologies International L. P., Cincinnati, OH); y PLGA (relación L/G de 50/50), PLGA (relación L/G de 65/35), PLGA (relación L/G de 75/25), PLGA (relación L/G de 85/15), Poli D,L-lactida, Poli L-lactida, Poli glicolida, Poli ϵ -caprolactona, Poli D,L-lactida-co-caprolactona (relación L/C de 25/75), y Poli D,L-lactida-co-caprolactona (relación L/C de 75/25), disponible de Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL. También se usó copolímero de policaprolactona-ácido glicólico-ácido láctico (PCL-GA-LA) mezclado con polivinilpirrolidona (PVP) o por sí mismo. Los pesos moleculares típicos de estos polímeros están en el intervalo de 6.000 a 20.000.

Ejemplo 2

Se prepararon partículas farmacológicas como sigue: se pasó R209130, R167154, base de risperidona o fármaco de pamoato de risperidona a través de tamices de diferentes tamaños para obtener partículas farmacológicas que tuvieran un cierto intervalo de distribución de tamaños de partícula. Se obtuvieron partículas en el intervalo de 20 a 63 μm , 63 a 125 μm , 75 a 125 μm , o menos de 38 μm . Las partículas micronizadas recibidas también se usaron como partículas farmacológicas.

Ejemplo 3

Se prepararon formulaciones de liberación prolongada como sigue: se añadieron partículas farmacológicas tamizadas preparadas como se ha descrito en el Ejemplo 2 a los vehículos de gel de liberación prolongada preparados como se ha descrito en el Ejemplo 1 en una cantidad de 0 a 50 % en peso y se mezclaron manualmente hasta que las partículas farmacológicas se humectaron completamente. Después, la mezcla de partículas farmacológicas y gel de liberación prolongada se mezclaron exhaustivamente por mezcla convencional usando un agitador mecánico Caframo con una espátula de metal de punta cuadrada unida. Las formulaciones de gel homogéneas finales se transfirieron a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm^3 para almacenamiento o distribución.

Ejemplo 4

Se preparó un número representativo de geles implantables de acuerdo con los procedimientos anteriores y se ensayaron *in vivo* en ratas para determinar la liberación del fármaco como se determina por concentración del fármaco en plasma o suero sanguíneo en función del tiempo.

En general, se realizaron estudios *in vivo* en ratas después de un protocolo abierto para determinar los niveles en plasma del fármaco (por ejemplo, R209130, R167154, base de risperidona, pamoato de risperidona) tras administración sistémica del fármaco mediante los sistemas de implante de la invención. Se cargaron formulaciones de gel de liberación prolongada que contenían el fármaco, preparado como se ha descrito en los ejemplos anteriores, en jeringas desechables de 0,5 cm³. Se unieron agujas desechables (calibre 18) a las jeringas y se calentaron a 37 °C usando un baño de circulación. Las formulaciones de gel de liberación prolongada se inyectaron a las ratas. Se extrajo sangre en intervalos temporales específicos y se analizaron con respecto a contenido farmacológico. Todas las muestras de plasma se almacenaron a 4 °C antes de su análisis.

Ejemplo 5 no de acuerdo con la invención

Este ejemplo investiga la influencia de la forma salina del fármaco en la liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas a partir de vehículos de gel de liberación prolongada.

Se incorporaron partículas de R209130 y R167154, en un intervalo de tamaños apropiado, en vehículos de gel de liberación prolongada, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 2 a continuación. Las formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales se transfirieron a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. La liberación *in vivo* de los fármacos se analizó según el procedimiento del Ejemplo 4. Los perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones se muestran en la FIGURA 1. La T_{lag} y relación de C_{max} y C_{min} de las formulaciones se muestran en la Tabla 2. R167154 y R209130 son formas salinas diferentes del mismo fármaco. La formulación 7 (R209130) tiene relación de C_{max} y C_{min} de 19,2 y T_{lag} de 0,61, mientras que la formulación 3 (R167154) tiene relación de C_{max} y C_{min} de 25,7 y T_{lag} de 0,33. Este ejemplo muestra que la liberación *in vivo* está influida por la forma salina de la formulación. Incluso aunque T_{lag} para la formulación 7 (R209130) es mayor que T_{lag} para la formulación 3 (R167154), la formulación 7 parece tener mejor perfil de velocidad de liberación y duración de liberación en comparación con la formulación 3.

TABLA 2

Nº	PLGA (% p)	BA (% p)	BB (% p)	Triacetina (% p)	Fármaco (% p)	C _{max} /C _{min}	T _{lag}
3 ^{2,a,II,αA}	45	22,5	22,5	0	10	25,7	0,33
7 ^{1,a,II,αB}	45	22,5	22,5	0	10	19,2	0,61

1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona; a = 50/50 PLGA-502 (PM = 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM = 11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ε = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μm, B = 20-63 μm, C = 75-125 μm, D = <38 μm, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle

Ejemplo 6

Este ejemplo investiga la influencia del tipo de disolvente en la liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas a partir de vehículos de gel de liberación prolongada.

Los vehículos de gel de liberación prolongada se prepararon con PLGA-502 y un disolvente seleccionado de BA, BB, EB, EtOH, NMP y triacetina, y combinaciones de los mismos, según el procedimiento del Ejemplo 1. Los vehículos de gel de liberación prolongada se cargaron con sustancia farmacológica, en un intervalo apropiado, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 3 a continuación. Las formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales se transfirieron a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. Se muestran perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones en la Tabla 3 en la FIGURA 2. Se muestran T_{lag} y la relación de C_{max} y C_{min} de las formulaciones en la Tabla 3.

TABLA 3

Contenido diana en formulación (% p/p)										
Nº	PLGA	BA	BB	EtOH	NMP	Triacetina	EB	Fármaco	C _{max} /C _{min}	T _{lag}
2 ^{2,a,II, α,A}	45	0	45	0	0	0	0	10	59,86	NV
3 ^{2,a,II, α,A}	45	22,5	22,5	0	0	0	0	10	25,68	0,33
10 ^{1,a,III, α,C}	40	40	0	0	0	0	0	20	4,35	0,61
14 ^{1,a,III, α,C}	40	20	20	0	0	0	0	20	3,15	0,50
63 ^{3,a,VII, α,C}	43,3	0	0	0	0	43,3	0	13,4	1364,43	0,14
73 ^{3,a,VII, α,G}	43,3	0	0	0	0	0	43,3	13,4	5,20	N/D

1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona, a = 50/50 PLGA-502 (PM = 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM = 11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, γ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ε = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μm, B = 20-63 μm, C = 75-125 μm, D = <38 μm, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle

En la Tabla 3 anterior, la formulación 63 (depósito de base de risperidona/PLGA/triacetina) tiene una relación de C_{max} y C_{min} de 1364,64. Por otro lado la formulación 73 (depósito de base de risperidona/PLGA/EB) tiene una relación de C_{max} y C_{min} de 5,20, que es significativamente más baja que la relación de C_{max} y C_{min} para la formulación 63. La formulación 2 (depósito de R167154/PLGA/BB) tiene una relación de C_{max} y C_{min} de 59,68. Por otro lado, la formulación 3 (R167154/PLGA/BA/BB) tiene una relación C_{max} y C_{min} de 25,68, que es menor que la mitad de la relación de C_{max} y C_{min} para la formulación 2. Esto indica que el tipo de disolvente puede influir en el perfil de liberación *in vivo* de la formulación.

Ejemplo 7

Este ejemplo investiga la influencia del tipo de polímero en la liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas de vehículos de gel de liberación prolongada.

Se prepararon vehículos de gel de liberación prolongada con diferentes polímeros y se cargaron con R209130, en un intervalo de tamaños apropiado, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 4 a continuación. Las formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales se transfirieron a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. La Tabla 4 muestra T_{lag} y la relación de C_{max} y C_{min} para perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones. La FIGURA 3 muestra los perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones en la Tabla 4.

TABLA 4

Contenido diana en formulación (% p/p)						
Nº	Polímero	BA	BB	Fármaco	C _{max} /C _{min}	T _{lag}
22 ^{1,a,IV, α,C}	35	35	0	30	9,86	0,17
23 ^{1,a,IV, α,C}	35	0	35	30	6,83	0,17
24 ^{1,a,IV, α,E}	35	0	35	30	44,0	NV
25 ^{1,c,IV, α,C}	35	0	35	30	29,49	0,45
32 ^{1,d,IV, α,C}	35	0	35	30	10,65	0,12
33 ^{1,t,IV, α,C}	35	0	35	30	6,35	0,14
34 ^{1,a,IV, α,C}	35	35	0	30	8,75	0,23
35 ^{1,c,IV, α,C}	35	0	35	30	44,21	NV
48 ^{1,c,IV, α,E}	35	0	35	30	163,12	NV
53 ^{1,e,IV, α,E}	35	0	35	30	31,16	0,25
59 ^{1,d,IV, α,C}	35	0	35	30	6,26	0,07

	Contenido diana en formulación (% p/p)					
Nº	Polímero	BA	BB	Fármaco	C _{max} /C _{min}	T _{lag}
1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona, a = 50/50 PLGA-502 (PM= 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM = 11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ϵ = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μ m, B = 20-63 μ m, C = 75-125 μ m, D = <38 μ m E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle						

Ejemplo 8

- 5 Este ejemplo investiga la influencia del peso molecular de los polímeros en la liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas de vehículos de gel de liberación prolongada.

- 10 Se prepararon vehículos de gel de liberación prolongada con polímeros con diferentes pesos moleculares y se cargaron con sustancia farmacológica, en un intervalo de tamaños apropiado, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 5 a continuación. Se transfirieron formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. La Tabla 5 muestra T_{lag} y la relación de C_{max} y C_{min} para perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones.

TABLA 5

	Contenido diana en formulación (% p/p)						
Nº	PLGA	BA	BB	Triacetina	Fármaco	C _{max} /C _{min}	T _{lag}
10 ^{1,a,III, αC}	40	40	0	0	20	4,35	0,61
11 ^{1,a,III, αD}	40	40	0	0	20	12,06	0,61
12 ^{1,a,IV, αC}	35	35	0	0	30	4,78	0,14
13 ^{1,a,IV, αD}	35	35	0	0	30	5,29	0,36
21 ^{1,c,III, αC}	40	40	0	0	20	48,55	Sin valle
25 ^{1,c,IV, αC}	35	0	35	0	30	29,49	0,45
26 ^{1,c,IV, αD}	35	0	35	0	30	41,67	Sin valle
48 ^{1,c,IV, αE}	35	0	35	0	30	163,12	Sin valle
49 ^{1,c,IV, δE}	42	0	28	0	30	66,31	0,39
53 ^{3,a,VII, αC}	43,3	0	0	43,3	13,4	1364,43	0,14
64 ^{4,c,VIII, αC}	36,9	0	36,9	0	26,1	11,66	Sin valle
69 ^{4,a,VIII, αE}	36,9	0	36,9	0	26,1	14,12	0,90
70 ^{4,c,VIII, αC}	36,9	0	36,9	0	26,1	22,11	sin valle
72 ^{3,a,VII, αG}	43,3	0	43,3	0	13,4	24,48	N/D
1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona, a = 50/50 PLGA-502 (PM= 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM = 11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ϵ = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μ m, B = 20-63 μ m, C = 75-125 μ m, D = <38 μ m, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle							

15 Ejemplo 9

- Este ejemplo investiga la influencia de las relaciones de polímero/disolvente en la liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas a partir de vehículos de gel de liberación prolongada.

Se prepararon vehículos de gel de liberación prolongada con relaciones de polímero/disolvente diferentes y se cargaron con sustancia farmacológica, en un intervalo de tamaños apropiado, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 6 a continuación. Se transfirieron formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. La

5 Tabla 6 muestra T_{lag} y la relación de C_{max} y C_{min} para perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones.

TABLA 6

Nº	Contenido diana en formulación (% p/p)				C _{max} /C _{min}	T _{lag}
	PLGA	BB	EtOH	Fármaco		
22 ^{1,a,IV, α,C}	35	0	0	30	9,86	0,17
23 ^{1,a,IV, α,C}	35	35	0	30	6,83	0,17
24 ^{1,a,IV, α,E}	35	35	0	30	44,00	NV
25 ^{1,c,IV, α,C}	35	35	0	30	29,49	0,45
26 ^{1,c,IV, α,D}	35	35	0	30	41,67	NV
27 ^{1,c,IV,β,C}	28	42	0	30	54,16	NV
28 ^{1,c,IV,β,D}	28	42	0	30	120,74	NV
29 ^{1,a,IV,χ,C}	31,5	34,65	3,85	30	1,93	NV
30 ^{1,a,IV,χ,D}	31,5	34,65	3,85	30	7,07	0,29
48 ^{1,c,IV, α,E}	35	35	0	30	163,12	NV
49 ^{1,c,IV,δ,E}	42	28	0	30	66,31	0,39
52 ^{1,e,IV,β,E}	28	42	0	30	47,86	NV
53 ^{1,e,IV, α,E}	35	35	0	30	31,16	0,25
56 ^{1,b,IV,ε,F}	38,5	31,5	0	30	17,10	NV
65 ^{4,c,VIII, α,E}	36,9	36,9	0	26,1	50,87	NV
66 ^{4,c,VIII,ε,G}	40,6	33,2	0	26,1	38,39	NV
67 ^{4,c,VIII,ε,G}	33,2	40,6	0	26,1	43,55	NV

1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona, a = 50/50 PLGA-502 (PM = 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM = 11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ε = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μm, B = 20-63 μm, C = 75-125 μm, D = <38 μm, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle

Ejemplo 10

10

Este ejemplo investiga la influencia de la carga farmacológica en liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas a partir de vehículos de gel de liberación prolongada.

Se prepararon vehículos de gel de liberación prolongada con diversos porcentajes de fármaco, en un intervalo de tamaños apropiado, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 7 a continuación. Se transfirieron formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. La Tabla 7 muestra la relación C_{max} a C_{min} y T_{lag} para perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones.

20

TABLA 7

Nº de Formulación	Contenido diana en formulación (% p/p)				C _{max} /C _{min}	T _{lag}
	PLGA	BA	BB	Fármaco		
4 ^{1,a,II, α,B}	45	45	0	10	4,37	0,50
5 ^{1,a,III, α,B}	40	20	20	20	10,66	0,61

Nº de Formulación	Contenido diana en formulación (% p/p)				C _{max} /C _{min}	T _{lag}
	PLGA	BA	BB	Fármaco		
7 ^{1,a,II, α,B}	45	22,5	22,5	10	19,17	0,61
10 ^{1,a,III, α,C}	40	40	0	20	4,35	0,61
11 ^{1,a,III, α,D}	40	40	0	20	12,06	0,61
12 ^{1,a,IV, α,C}	35	35	0	30	4,78	0,14
13 ^{1,a,IV, α,D}	35	35	0	30	5,29	0,36
14 ^{1,a,III, α,C}	40	20	20	20	3,15	0,50
15 ^{1,a,III, α,D}	40	20	20	20	9,60	0,61
16 ^{1,a,IV, α,C}	35	17,5	17,5	30	7,16	0,61
17 ^{1,a,IV, α,D}	35	17,5	17,5	30	17,35	0,36
18 ^{1,a,V, α,C}	30	30	0	40	3,54	0,39

1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona, a = 50/50 PLGA-502 (PM= 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM =11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM =-13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ε = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μm, B = 20-63 μm, C = 75-125 μm, D = <38 μm, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle

Ejemplo 11

- 5 Este ejemplo investiga la influencia del tamaño de las partículas farmacológicas en liberación *in vivo* de fármacos de moléculas pequeñas a partir de vehículos de gel de liberación prolongada.

Se prepararon vehículos de gel de liberación prolongada y se cargaron con partículas farmacológicas en un intervalo de tamaños apropiado, según el procedimiento del Ejemplo 3. Las formulaciones resultantes se ilustran en la Tabla 8 a continuación. Se transfirieron formulaciones de liberación prolongada homogéneas finales a jeringas desechables de 3, 10 ó 30 cm³ para almacenamiento o distribución. La Tabla 8 muestra T_{lag} y la relación de C_{max} y C_{min} para perfiles de liberación *in vivo* de las formulaciones.

TABLA 8

Nº de Formulación	Contenido diana en formulación (% p/p)				C _{max} /C _{min}	T _{lag}
	PLGA	BA	BB	Fármaco		
7 ^{1, a, II, α,B}	45	22,5	22,5	10	19,17	0,61
10 ^{1,a,III, α,C}	40	40	0	20	4,35	0,61
11 ^{1,a,III, α,D}	40	40	0	20	12,06	0,61
23 ^{1,a,IV, α,C}	35	0	35	30	6,83	0,17
24 ^{1,a,IV, α,E}	35	0	35	30	44,00	NV
25 ^{1,c,IV, α,C}	35	0	35	30	29,49	0,45
26 ^{1,c,IV, α,D}	35	0	35	30	41,67	NV
64 ^{4,c,VIII, α,E}	36,9	0	36,9	26,1	11,66	NV
65 ^{4,c,VIII, α,E}	36,9	0	36,9	26,1	50,87	NV
66 ^{4,c,VIII, ε,G}	40,6	0	33,2	26,1	38,39	NV
72 ^{3,a,VII, α,G}	43,3	0	43,3	13,4	24,48	N/D

	Contenido diana en formulación (% p/p)					
Nº de Formulación	PLGA	BA	BB	Fármaco	C _{max} /C _{min}	T _{lag}
1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona, a = 50/50 PLGA-502 (PM= 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM =11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ε = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μm, B = 20-63 μm, C = 75-125 μm, D = <38 μm, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle						

Ejemplo 12

Se describe una formulación como de orden cercano a cero si la relación de C_{max} y C_{min} es menor de 200, preferiblemente menor de 50, más preferiblemente menor de 30. T_{lag} en la liberación de la formulación es preferiblemente menor de 0,2. Las formulaciones que no muestran C_{valle} no muestran desfase. La Tabla 9 muestra varias formulaciones que mostraron la característica de liberación de orden cercano a cero. La FIGURA 4 muestra perfiles de liberación *in vivo* de formulaciones seleccionadas en la Tabla 9.

10

TABLA 9

Nº de Formulación	Polímero	Contenido diana en formulación (% p/p)				C_{max}/C_{min}	T_{lag}
		BA	BB	EtOH	Fármaco		
12 ^{1,a,IV, α,C}	35	35	0	0	30	4,78	0,14
22 ^{1,a,IV, α,C}	35	35	0	0	30	9,86	0,17
23 ^{1,a,IV, α,C}	35	0	35	0	30	6,83	0,17
29 ^{a,IV,χC}	31,5	0	34,65	3,85	30	1,93	NV
32 ^{1,d,IV, α,C}	35	35	0	0	30	10,65	0,12
33 ^{1,t,IV, α,C}	35	0	35	0	30	6,35	0,14
35 ^{1,c,IV, α,C}	35	0	35	0	30	44,21	NV
55 ^{1,e,IV, α,C}	35	0	35	0	30	6,33	0,11
56 ^{1,b,IV,ε,F}	38,5	0	31,5	0	30	17,10	NV
60 ^{1,c,VI, α,C}	25	0	25	0	50	12,90	0,07
61 ^{1,c,IV, α,C}	35	0	35	0	30	26,53	0,11
64 ^{4,c,VIII, α,C}	36,9	0	36,9	0	26,1	11,66	NV
70 ^{4,c,VIII, α,C}	36,9	0	36,9	0	26,1	22,11	NV
1 = R209130, 2 = R167154, 3 = base de risperidona, 4 = pamoato de risperidona; a = 50/50 PLGA-502 (PM= 16.000), b = 50/50 PLGA-502H (PM = 11.000), c = 50/50 PLGA (PM = 6400), d = 40/55/5 PCL-GA-LA (PM = ~13.500), e = 75/25 PLGA (PM = 14.300), f = 80/20 PCL-GA-LA/PVP, g = RG502:RG502H (1:1); α = relación P/S de 50/50, β = relación P/S de 40/60, χ = relación P/S de 45/55, δ = relación P/S de 60/40, ε = relación P/S de 55/45; A = 63-125 μ m, B = 20-63 μ m, C = 75-125 μ m, D = <38 μ m, E = micronizado, F = tal cual, G = no aplicable; NV = sin valle							

Aunque la invención se ha descrito con respecto a un número limitado de realizaciones, los expertos en la materia, teniendo el beneficio de la presente descripción, apreciarán que pueden idearse otras realizaciones que no se alejan del alcance de la invención como se describe en este documento.

15

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación prolongada inyectable, que comprende:

- 5 un polímero biocompatible que es un copolímero basado en ácido láctico y ácido glicólico que tiene una relación monomérica de ácido láctico y ácido glicólico en el intervalo de 60:40 a 75:25;
- un disolvente orgánico combinado con el polímero biocompatible para formar un gel viscoso, seleccionándose el disolvente de alcohol bencílico, bencil benzoato, etil benzoato, hidróxido de etilo, triacetina, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos; y
- 10 un fármaco de moléculas pequeñas seleccionado a partir de formas básicas y salinas de risperidona incorporada en el gel viscoso de modo que la formulación muestre un perfil de liberación *in vivo* que tiene relación de C_{max} y C_{min} menor de 200 y desfase temporal menor de 0,2.

15 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el perfil de liberación *in vivo* tiene relación de C_{max} y C_{min} menor de 30.

3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el fármaco de moléculas pequeñas está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula medio en un intervalo de 0,1 a 125 μm .

20 4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que libera el fármaco de moléculas pequeñas a, o cerca de, una velocidad diana durante al menos una semana.

5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1, que libera el fármaco de moléculas pequeñas a, o cerca de, la velocidad diana durante hasta un mes.

25 6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia por la administración de un fármaco de moléculas pequeñas de una manera controlada.

30 7. La formulación de la reivindicación 6, en la que el fármaco de moléculas pequeñas se suministra por vía sistémica de una manera controlada durante una duración de liberación.

8. La formulación de la reivindicación 6, en la que la duración de la liberación es al menos una semana.

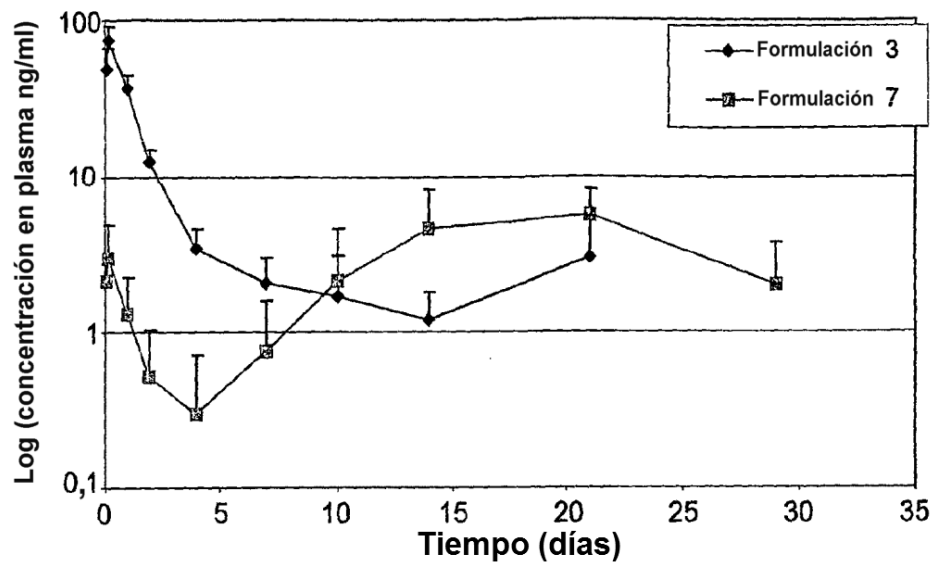


FIG. 1

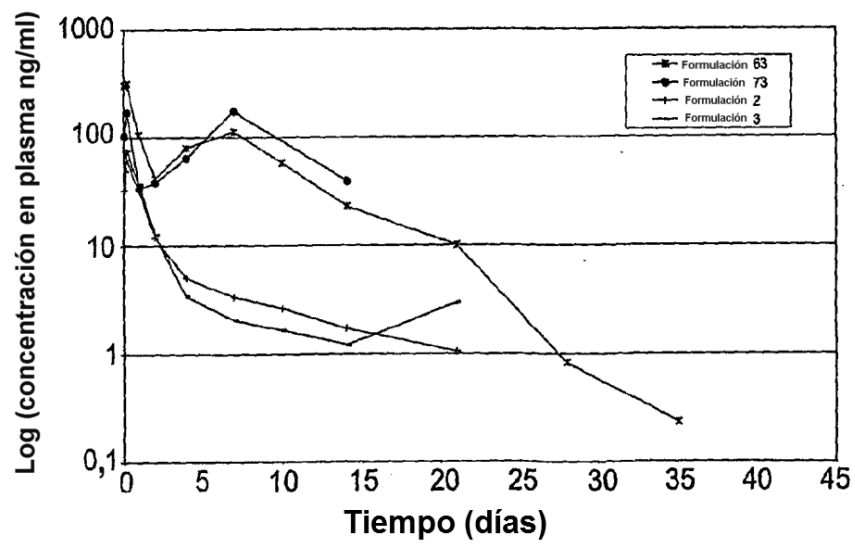


FIG. 2

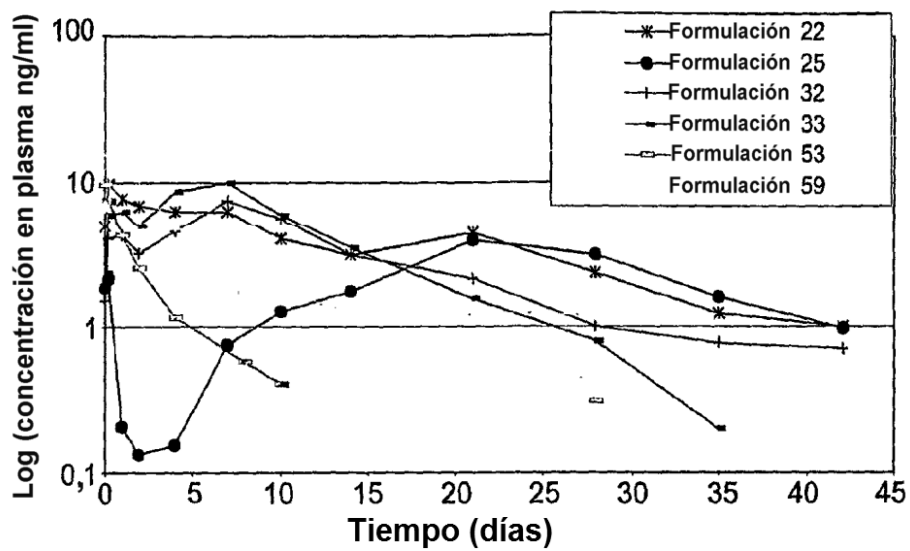


FIG. 3

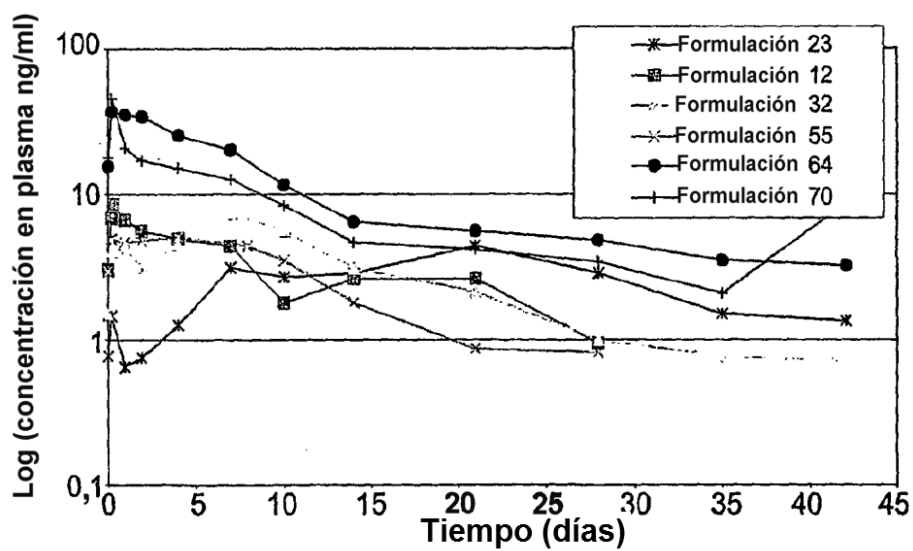


FIG. 4