

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 797**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2009 PCT/EP2009/060366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10018159**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2009 E 09806425 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2323623**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

12.08.2008 EP 08162213

01.10.2008 EP 08165662

03.02.2009 EP 09151917

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

10.02.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCHÖNHAMMER, KARIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 600 797 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

Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de formulaciones de depósito que se forman *in situ*, que comprenden un agente farmacéuticamente activo, y a un proceso para la preparación de estas formulaciones de depósito, como se representa en las reivindicaciones que también forman parte de la descripción mediante referencia en la presente.

Los depósitos que se forman *in situ* representan una clase específica de sistemas de suministro poliméricos con las ventajas de una elaboración directa, incluso para las moléculas sensibles y facilidad de aplicación debido a que el polímero se solidifica después de la aplicación mediante la separación de fases. Cuando se basa en un polímero biodegradable como los poli-(D,L-láctido-co-glicólido)s (PLGA) usados con frecuencia, el depósito se degrada a lo largo del tiempo. Actualmente, existen en el mercado dos depósitos inyectables que se forman *in situ*: Atridox® y Eligard®. Ambos productos se desarrollaron con la tecnología de Atrigel por Dunn *et al.* (H. B. Ravivarapu, K. L. Moyer, R. L. Dunn, International Journal of Pharmaceutics, 194 (2000) 181-191), que comprenden PLGA disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), un solvente miscible en agua, y una sustancia de fármaco en polvo para suspenderse en la solución antes de la aplicación.

Mientras que los depósitos inyectables que se forman *in situ* son un sistema de aplicación atractivo, al mismo tiempo también es desafiante. Además de la compatibilidad química, tolerabilidad local y toxicidad aguda, un factor importante para un depósito inyectable que se forma *in situ*, es su estabilidad al almacenamiento como líquido.

Los documentos WO 2005/120453 A, WO 2006/017852 y WO 01/45742 A dan a conocer formulaciones de depósito que proporcionan intervalos de peso molecular PM determinados o sin PM concreto de polietilenglicoles usados en las mismas como solventes.

La presente invención proporciona ahora formulaciones farmacéuticas de depósito que se forman *in situ* con características mejoradas con respecto a la tolerabilidad y toxicidad aguda, así como con respecto a su estabilidad al almacenamiento, y las cuales son convenientes de usar, y que son en particular adecuadas para formulaciones de depósito inyectables listas para usarse.

La presente invención proporciona, en un aspecto, una formulación farmacéutica de depósito que se forma *in situ*, que comprende

(1) un agente farmacéuticamente activo,

(2) un polímero biodegradable,

(3) un solvente biocompatible miscible en agua, que tiene un punto de solidificación a una temperatura de entre 8°C y 20°C, que es un poli-(etilen)-glicol con un peso molecular de $450 < P_m < 650$ Da, y con grupos de extremo etoxilo o metoxilo, y opcionalmente

(4) un aditivo;

en donde el agente farmacéuticamente activo, la sustancia de fármaco, se dispersa en el polietilenglicol líquido.

El solvente biocompatible miscible en agua se selecciona entre los PEG con un punto de solidificación de entre 8°C y 20°C, preferiblemente de entre 10°C y 16°C, para obtener una formulación sólida estable a una baja temperatura para evitar la sedimentación de las partículas de la sustancia de fármaco. En una realización, el punto de solidificación es <15°C. El PEG utilizado como solvente tiene los grupos de extremo inertes etoxilo y metoxilo mencionados para obtener una estabilidad mejorada, así como una viscosidad más baja, en comparación con los PEG sin tapa de extremo del mismo peso molecular. Se usan dimetil-éter- o dietil-éter-PEG coincidentes. En otra realización preferida, el peso molecular del PEG tapado en los extremos es de entre 500 y 600 Da, en una realización más preferida, el Pm es de 450, 500, 550 ó 650 Da. En una realización particularmente preferida, el PEG se selecciona a partir de dimetil-éter de polietilenglicol 500 (también conocido como PEG500DME o PEG DME 500 o PEG 500 DME, y comercialmente disponible, por ejemplo, de Clariant Glymes, con una temperatura de fusión de aproximadamente 13°C). Los términos "punto de solidificación" y "punto de fusión" son intercambiables como se utilizan en la presente. La determinación de la temperatura de fusión/solidificación está dentro de la capacidad del experto habitual y, por ejemplo, se puede llevar a cabo utilizando DSC. Los PEG de la presente invención muestran un bajo potencial de hemólisis y toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención están en estado sólido a temperaturas de almacenamiento de 2°-8°C (temperatura de refrigerador típica), y son líquidas y están libres o sustancialmente libres

El polímero de la composición de la invención puede ser un polímero sintético o natural. El polímero puede ser o bien un polímero biodegradable o bien una combinación de polímeros biodegradables y no biodegradables, preferiblemente se puede utilizar un polímero biodegradable. "Polímero" significa un homopolímero o un copolímero.

5 Como se utiliza en la presente, "biodegradable" significa un material que se debe degradar mediante los procesos corporales hasta productos fácilmente desechables por el cuerpo, y no deben acumularse en el cuerpo.

Los polímeros adecuados incluyen:

(a) poliésteres lineales o ramificados, que son cadenas lineales radiándose desde un resto de polioliol, por ejemplo, glucosa,

10 (b) poliésteres, tales como ácido D-, L- o racémico poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli-hidroxi-butírico, policaprolactona, oxalato de polialquileno, glicol-ésteres de polialquileno de los ácidos del ciclo de Krebs, por ejemplo, ciclo de ácido cítrico, y similares, y combinaciones de los mismos,

(c) polímeros de éteres, anhídridos, amidas, y orto-ésteres orgánicos,

(d) copolímeros de ésteres, éteres, anhídridos, amidas, y orto-ésteres orgánicos por sí mismos o en combinación con otros monómeros.

15 Los polímeros pueden ser reticulados o no reticulados. Usualmente no más del 5%, típicamente menos del 1% están reticulados.

Los polímeros preferidos de esta invención son poliésteres lineales, y poliésteres de cadena ramificada. Los poliésteres lineales se pueden preparar a partir de los ácidos α -hidroxi-carboxílicos, por ejemplo, ácido láctico y ácido glicólico, mediante la condensación de los dímeros de lactona, véase, por ejemplo, el documento US 3.773.919, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia. Las cadenas de poliéster preferidas en los polímeros lineales o ramificados (estrella) son copolímeros de los restos de ácido α -carboxílico, ácido láctico y ácido glicólico, o de los dímeros de lactona. Las proporciones molares de láctido : glicólido de los poliláctidos-co-glicólidos empleadas preferiblemente de acuerdo con la invención, son preferiblemente de desde aproximadamente 95:5 hasta 5:95, por ejemplo, de 75:25 a 25:75, por ejemplo, de 60:40 a 40:60, con desde 55:45 hasta 45:55, por ejemplo, de 52:48 a 48:52, por ejemplo, de 50:50.

Los poliésteres lineales, por ejemplo, los poliláctidos-co-glicólidos (PLG) lineales, utilizados preferiblemente de acuerdo con la invención, tienen un peso molecular promedio en peso (P_m) de entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 50.000 Da, por ejemplo, de aproximadamente 10.000 Da, y una polidispersidad P_m/P_n , por ejemplo, de entre 1,2 y 2. Las viscosidades intrínsecas de los polímeros lineales de un P_m de 1000 a 50.000, son de 0,05 a 0,6 dl/g, al 0,1% en cloroformo (a 25°C). Los ejemplos adecuados incluyen, por ejemplo, los comúnmente conocidos y comercialmente disponibles como Resomers® de Boehringer Ingelheim, en particular Resomers® RG, por ejemplo, Resomer® RG 502, 502H, 503, 503H.

Los poliésteres ramificados, por ejemplo, los poliláctidos-co-glicólidos ramificados utilizados preferiblemente de acuerdo con la invención, se pueden preparar utilizando compuestos de polihidroxilo, por ejemplo, polioliol, por ejemplo, glucosa o manitol, como el iniciador. Estos ésteres de un polioliol son conocidos, y se describen, por ejemplo, en el documento GB 2.145.422 B, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia. El polioliol contiene cuando menos 3 grupos hidroxilo, y tiene un peso molecular de hasta 20.000 Da, con cuando menos 1, preferiblemente cuando menos 2, por ejemplo, como una media de 3 de los grupos hidroxilo del polioliol, en forma de grupos éster, que contienen cadenas de poli-láctido o co-poli-láctido. Típicamente se utiliza el 0,2% de glucosa para iniciar la polimerización. Los poliésteres ramificados (Glu-PLG) tienen un resto de glucosa central que tiene haces de cadenas lineales de poli-láctido, por ejemplo, tienen una estructura en forma de estrella.

Los poliésteres ramificados que tienen un resto de glucosa central que tiene haces de cadenas lineales de poliláctido-co-glicólido (Glu-PLG), se pueden preparar mediante la reacción de un polioliol con un láctido, y preferiblemente también un glicólido, a una temperatura elevada, en presencia de un catalizador que haga factible una polimerización de apertura de anillo.

Los poliésteres ramificados que tienen un resto de glucosa central que tiene haces de cadenas lineales de poliláctido-co-glicólido (Glu-PLG) preferiblemente tienen un peso molecular promedio en peso P_m en el intervalo de desde aproximadamente 1.000 hasta 55.000, preferiblemente de 20.000, por ejemplo, de 10.000 Da, y una polidispersidad, por ejemplo, de desde 1,1 hasta 3,0, por ejemplo, de 2,0 a 2,5. Las viscosidades intrínsecas de los polímeros de estrella de un P_m de 10.000 a un P_m de 50.000 son de 0,05 a 0,6 dl/g en cloroformo. Un polímero de estrella que tiene un P_m de 50.000 tiene una viscosidad de 0,5 dl/g en cloroformo.

La velocidad de degradación deseada de los polímeros, y el perfil de liberación deseado para los compuestos de la invención, se pueden variar dependiendo de la clase de monómero, si se emplea un homo o copolímero, o si se emplea una mezcla de polímeros.

5 Una mezcla de polímeros puede comprender cuando menos dos clases diferentes de polímeros, por ejemplo, como se enlistan en (a) a (e) anteriormente, o dos polímeros de la misma clase de polímero con diferentes propiedades. Por ejemplo, una mezcla de polímeros puede comprender un polímero que tenga un peso molecular promedio en peso mediano, por ejemplo, de desde aproximadamente 30.000 hasta aproximadamente 50.000 Da, por ejemplo, de aproximadamente 20.000 Da, y de un polímero que tenga un peso molecular promedio en peso bajo, por ejemplo, de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Da, por ejemplo, de aproximadamente 10.000 Da.

10 Preferiblemente, la matriz polimérica comprende un poliláctido-co-glicólido lineal y/o ramificado. Más preferiblemente, la matriz polimérica comprende un Resomer® RG y/o un polímero de estrella de poliláctido-co-glicólido que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 10.000 Da y/o un polímero de estrella de poliláctido-co-glicólido que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 50.000 Da. La proporción del poliláctido-co-glicólido lineal con respecto al ramificado, preferiblemente es de 0 : 100 a 100 : 0, por ejemplo, de 50 : 50 a 25 : 75 a 75 :25.

15 En una realización particularmente preferida, el polímero biodegradable (por ejemplo, PLA100 o PLGA50:50) tiene una viscosidad inherente de 0,15-0,45 dl/g (al 0,1% en CHCl₃, 25°C).

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación de una formulación inyectable de depósito que se forma *in situ*, que comprende las etapas de:

20 (i) disolver el polímero biodegradable, por ejemplo, PLA o PLGA, en un PEG con un peso molecular de cuando menos 450 kDa y menos de 650 kDa y con grupos de extremo etoxilo y metoxilo que tiene un punto de fusión < 15°C y que es líquido a 15°C, punto de solidificación de entre 8°C y 20°C,

(ii) agregar un agente farmacéuticamente activo y opcionalmente un aditivo para lograr una solución o suspensión,

y

25 (iii) moler la formulación mediante un proceso de reducción del tamaño de partícula hasta el tamaño de partícula medio esperado por ejemplo, mediante molienda, ultrasonido, homogeneización a alta presión, mezcladora de rotor-estator (Ultraturrax).

De manera alternativa, si la sustancia de fármaco es soluble, se pueden conmutar las etapas (i) y (ii).

30 La sustancia de fármaco se dispersa en la solución polimérica a una temperatura en donde el solvente es líquido, de manera conveniente, por ejemplo, a temperatura ambiente. La sustancia de fármaco dispersado, por ejemplo, se puede homogeneizar primero mediante Ultraturrax, y entonces mediante ultrasonido, bajo enfriamiento, hasta el tamaño de partícula esperado. Se puede obtener un producto estéril mediante elaboración aséptica o esterilización terminal.

35 Este depósito inyectable *in situ* muestra una formulación de liberación controlada alternativa, más fácil de elaborar y aplicar que los productos existentes. En comparación con los depósitos inyectables que se forman *in situ* existentes con base de polímero, la formulación de depósito de la presente invención es en particular útil como "dispositivos listos para usarse" debido a que no se requiere ninguna etapa de re-suspensión antes de la inyección. La formulación de depósito de la presente invención es la primera formulación que está lista para inyección después del equilibrio a temperatura ambiente. Dependiendo de la viscosidad, se puede adaptar el tamaño de la aguja, y es posible una carga del fármaco de hasta el 10%, hasta el 7-5%, o hasta el 5% como una suspensión.

La formulación de depósito de la presente invención tiene propiedades ventajosas: tiene un bajo potencial de hemólisis y toxicidad, y muestra una buena tolerabilidad local en el sitio de la inyección en conejos. Los sistemas de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención mejoran el cumplimiento del paciente y el estándar de vida. Adicionalmente, el proceso de elaboración es simple y económico, y no se requiere ningún solvente orgánico.

45 En una realización preferida de la presente invención, no se utiliza ningún solvente orgánico durante el proceso para la preparación de la formulación de la presente invención y, por consiguiente, no hay ningún solvente orgánico presente en la formulación.

50 La formulación de depósito de la invención se puede almacenar por ejemplo, en jeringas previamente llenadas o en otros recipientes adecuados, en un dispositivo, frasco y jeringa de auto-inyección, durante un período de tiempo prolongado sin sedimentación a una temperatura debajo del punto de fusión del solvente, tal como, por ejemplo, el

PEG tapado en los extremos.

5 El implante formado después de la inyección en el cuerpo puede liberar el agente activo durante un período de tiempo prolongado. El perfil de liberación deseado puede depender de la clase de monómero, de si se emplea un homo o un copolímero, o una mezcla de polímeros. El período de liberación puede estar en el intervalo de desde 1 hasta 12 semanas, por ejemplo, de 1 a 8 semanas, tal como, por ejemplo, 4 semanas.

10 Opcionalmente se puede agregar un aditivo a la solución de polímero/solvente y/o a la solución de polietilenglicol/sustancia de fármaco. El aditivo puede mejorar la solubilidad del polímero y la sustancia de fármaco del componente activo. El co-solvente puede modular adicionalmente la liberación del fármaco *in vitro* o *in vivo*. El aditivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% p/v, preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5%. Los ejemplos de estos aditivos incluyen metanol, etanol, propilenglicol, tensioactivos líquidos, tales como ésteres de sorbitano de poli-(oxietileno) (Tweens) o éster de polioxietileno de glicerina de aceite de ricino (Cremophor EL), ácido láctico, ácido acético, glicerol, N,N-dimetil-acetamida, benzoato de bencilo, ácido graso polioxietilado, lecitina, aceite soja, aceite de azafrán, aceites vegetales, aceites de semilla de algodón, oligómeros de poli-(l-láctido), de poli-(d,l-láctido), de poli-(láctido-co-glicólido), o una mezcla de estos oligómeros.

Los detalles de los excipientes adecuados para utilizarse en las composiciones o en el proceso de la invención se describen, por ejemplo, en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Rowe, Sheskey y Weller, 4ª edición, 2003.

20 En un aspecto adicional de la invención, la composición que se puede obtener mediante el proceso de la presente invención, puede estar en forma líquida a temperatura ambiente, por ejemplo, una solución. Después de la filtración de esterilización a través de un filtro de 0,22 micrómetros, la composición líquida, por ejemplo, la solución, se puede colocar en una jeringa. La esterilización también se puede lograr mediante otra esterilización terminal con irradiación gamma de 20 a 30 kGy, preferiblemente a 25 kGy, en condiciones enfriadas, por ejemplo, de 2°C a 8°C, o a -70°C. La solución esterilizada se puede inyectar en el cuerpo subcutáneamente o intramuscularmente a través de una aguja, por ejemplo, una aguja de hasta 20 G. Una vez en su lugar, el solvente, por ejemplo, polietilenglicol, se disipará, y el polímero junto con el agente farmacéuticamente activo se solidifica para formar el implante. De conformidad con lo anterior, preferiblemente se puede proporcionar una jeringa previamente llenada junto con instrucciones para su uso.

30 Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de las indicaciones conocidas del agente activo particular incorporado en el polímero en las indicaciones como se describen en la página 11 del documento WO02/010192. Preferiblemente, las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de acromegalia y cáncer, por ejemplo, tumor carcinoide, enfermedad de Cushing.

35 La actividad y las características de las composiciones líquidas de la invención se pueden indicar en pruebas clínicas o con animales convencionales. La dosificación apropiada de la composición de la invención, desde luego, variará, por ejemplo, dependiendo del estado que se vaya a tratar (por ejemplo, del tipo de enfermedad o de la naturaleza de la resistencia), del fármaco empleado, del efecto deseado, y del modo de administración.

40 Para las composiciones de la invención, que comprenden un análogo de somatostatina, se obtienen resultados satisfactorios con la administración, por ejemplo, la administración parenteral, a dosificaciones del orden de desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 60 mg, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 40 mg por inyección al mes, o de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1,2 mg por kg de peso corporal del animal al mes, administrados una vez o en dosis divididas. Las dosificaciones mensuales adecuadas para los pacientes, por consiguiente, son del orden de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 40 miligramos de un análogo de somatostatina, por ejemplo, pamoato de compuesto a. La composición se puede administrar cada 2 a 3 meses. Las dosificaciones adecuadas para la administración cada 3 meses son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 180 mg.

45 Se ha encontrado, de acuerdo con la presente invención, que el PEG500 DME tiene propiedades particularmente ventajosas como solvente para formulaciones parenterales, por ejemplo, un bajo potencial hemolítico, una viscosidad adecuada para inyección, estabilidad de las soluciones de PLGA en PEG500DME, una correlación favorable entre la separación de fases y la liberación *in vitro*, y una baja descarga inicial. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona PEG500 DME como solvente en una composición farmacéutica para uso parenteral, por ejemplo, para una sustancia activa descrita anteriormente o en los Ejemplos más adelante.

50 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, para inyección, que comprende una sustancia activa y PEG500 DME como co-solvente. Esta composición puede contener desde el 10% hasta el 99,5%, del 20% al 90%, del 30% al 80%, o del 50% al 99,5% (del peso total de la composición); o del 50% al 100%, o del 60% al 99% de PEG500 DME, por ejemplo, en una solución acuosa.

En seguida se presenta una descripción, a manera de ejemplo solamente, de los procesos y composiciones de la invención.

Para ilustrar la idoneidad del PEG500DME como solvente para uso parenteral, se llevó a cabo un estudio de hemolisis:

Tabla 1: Hemolisis en [%] de solventes (PEG500 DME, PEG 600 y NMP) probados en un donante femenino y en un donante masculino. La Tabla 1 resume los valores para la actividad hemolítica de 3 solventes. PEG 500 muestra valores de hemolisis más bajos del solvente puro, en comparación con PEG600 y NMP; NMP en una concentración de 1:2 todavía muestra actividad hemolítica en comparación con PEG 500 DME y PEG 600.

Hemolisis [%] en donante femenino/masculino	Diluciones con solución de NaCl al 0,9%								
	Solvente	0	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
PEG 600		13/8	1/0	0/0	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0
NMP		54/28	10/0	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0
PEG 500 DME		2/6	0/0	0/0	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0

5

Tabla 2: Hemolisis [%] de los tres solventes investigados, probados en eritrocitos de los donantes de sangre femeninos y masculinos (n = 4). El 48,8% de los eritrocitos mostró lisis utilizando NMP sin diluir. A una dilución de 1 : 2 con solución de NaCl isotónica, NMP todavía muestra una hemólisis del 7,8%. Se observó una hemolisis del 13,3% para PEG600 sin diluir. Para una dilución de PEG600 con solución de NaCl isotónica (1 : 2), se determinó una hemolisis del 2,0%. La actividad hemolítica más baja de todos los solventes sin diluir estuvo representada por PEG500DME con el 5,5%. No se mostraron efectos hemolíticos significativos para las diluciones adicionales de los tres solventes.

Hemolisis [%]	Diluciones con solución de NaCl al 0,9%								
	Solvente	0	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128
NMP		48,8±21,1	7,8±5,6	0,5±0,6	0,3±0,5	0,3 ± 0,5	0,3±0,5	0,3±0,5	0,3±0,5
PEG600		13,3±3,8	2,0±1,8	0	0	0	0	0	0
PEG500DME		5,5±4,7	0	0	0,3±0,5	0,3±0,5	0,3±0,5	0,3±0,5	0,3±0,5

La Figura 1 demuestra la liberación *in vitro* de una suspensión cargada al 5% (base de sustancia de fármaco) con SOM230 durante 48 días.

10 La Figura 2 presenta el perfil de liberación *in vitro* de una suspensión cargada al 3,5% (base de sustancia de fármaco) con SOM230 durante 48 días.

La Figura 3 muestra la liberación de azul de metileno de 4 formulaciones inyectadas con una jeringa de 1 ml y una aguja de 23G, en donde una solución de 50:50 de PLGA al 20% en PEG500DME indica una liberación inicial muy baja, y una liberación sostenida constante durante el tiempo de observación de 49 días.

15 La Figura 4 representa la liberación *in vivo* de una suspensión cargada al 5% (base de sustancia de fármaco) con SOM230 durante 48 días en conejos.

La Figura 5 muestra el perfil de liberación *in vivo* en conejos, de una suspensión cargada al 3,5% (base de sustancia de fármaco) con SOM230 durante 48 días.

Ejemplo 1

20 Se disuelven 0,960 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p) en 3,5062 g de dimetil-éter de poli-(etilenglicol) 500. Se agregan 0,3404 g de agente farmacéuticamente activo de pamoato de SOM230 irradiado con rayos gamma (= 0,250 g de base libre = % en p/p), a la solución de polímero después de la filtración estéril (Millex GV, 0,22 micrómetros, Millipore, Zug, Suiza) con una presión de 1 bar de N₂ y se dispersan en la solución mediante agitación magnética. La dispersión se sonica durante 5 minutos 2 veces con una sonda de ultrasonido (Hielscher UP400S, Ultrasound Technology, Stuttgart, Alemania) hasta un tamaño de partícula promedio de aproximadamente
 25 51 micrómetros (determinado con una sonda Lasentec, Mettler-Toledo, Greifensee, Suiza). Se llenan 0,240 g de formulación (+ sobrellenado = 0,333 g) en jeringas de 1 ml (BD, jeringa de 1 ml con punta Luer-Lok, Franklin Lakes, NJ, EEUU) con una aguja de 22G (Sterican, 0,70 x 0,30 BL/LB, B. Braun, Melsungen, Alemania). La cantidad de formulación inyectada se ajusta a aproximadamente 0,012 g de base de sustancia de fármaco. La formulación de depósito *in situ* se inyecta directamente en celdas de 12 mm (de diámetro) llenadas con 2 ml de tampón PBS, pH de
 30 7,4, y se colocan en un aparato USP 4 (Sotax, Allschwil, Suiza) para la liberación *in vitro*. Se bombea el tampón a un pH de 7,4 a través del aparato con una bomba Ismatec IP (Ismatec, Glattbrugg, Suiza) a una velocidad de flujo de

0,5 ml/h. Las muestras se recolectan después de 1, 3, 6, 13, 20, 27, 34, 41, 48 días, y se analizan mediante HPLC. La Figura 1 muestra un perfil de liberación sostenida *in vitro* durante 48 días de aproximadamente el 30% del contenido de fármaco teórico con una liberación inicial muy baja (ráfaga).

Ejemplo 2

5 Se disuelven 1,00139 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p) en 3,75521 g de dimetil-éter de poli-(etilenglicol). Se agregan 0,2523 g de agente farmacéuticamente activo de pamoato de SOM 230 irradiado con rayos gamma (= 0,180 g de base libre = 3,5% en p/p) a la solución de polímero después de la filtración estéril (Millex GV, 0,22 micrómetros, Millipore, Zug, Suiza) con una presión de 1 bar de N₂, y se dispersan en la solución mediante agitación magnética. La dispersión se sonica durante 5 minutos 2 veces con una sonda de ultrasonido (Hielscher UP400S, Ultrasound Technology, Stuttgart, Alemania) hasta un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 54 micrómetros (determinado con una sonda Lasentec, Mettler-Toledo, Greifensee, Suiza). Se llenan 0,3301 g de formulación (+ sobrellenado = 0,420 g) en jeringas de 1 ml (BD, jeringa de 1 ml con punta Luer-Lok, Franklin Lakes, NJ, EEUU) con una aguja de 22G (Sterican, 0,70 x 0,30 BL/LB, B. Braun, Melsungen, Alemania). La cantidad de formulación inyectada se ajusta a aproximadamente 0,012 g de base de sustancia de fármaco. La formulación de depósito *in situ* se inyecta directamente en celdas de 12 mm (de diámetro) llenadas con 2 ml de tampón PBS, pH de 7,4, y se colocan en un aparato USP 4 (Sotax, Allschwil, Suiza) para la liberación *in vitro*. Se bombea el tampón a un pH de 7,4 a través del aparato con una bomba Ismatec IP a una velocidad de flujo de 0,5 ml/h. Las muestras se recolectan después de 1, 3, 6, 13, 20, 27, 34, 41, 48 días, y se analizan mediante HPLC.

La Figura 2 muestra un perfil de liberación sostenida *in vitro* durante 48 días de aproximadamente el 30% del contenido de fármaco teórico con una liberación inicial muy baja (ráfaga).

Ejemplo 3

Se agregan 0,048 g de agente farmacéuticamente activo (azul de metileno al 0,6%) a 4 soluciones de polímero con diferentes solventes. La primera solución comprende 1,6002 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p), y 6,4345 g de dimetil-éter de poli-(etilenglicol) 500, la segunda solución incluye 1,6004 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p) disueltos en 6,4092 g de N-metil-pirrolidina, la tercera solución comprende 3,2006 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (40% en p/p) en 4,818 g de N-metil-pirrolidina, y la última solución incluye 1,6012 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p) en poli-(etilenglicol) 600.

Se inyectan 0,400-0,500 g de soluciones de polímero cargadas con azul de metileno (jeringa de 1 ml (BD de 1 ml con punta Luer-Lok, BD, Franklin Lakes, NJ, EEUU), y una aguja de 23G (BD Microlance 3, 0,6 x 25 mm, BD, S.A. Fraga, España) en tubos Falcon de polipropileno de 50 ml (BD, Franklin Lakes, EUA) con 25 ml de tampón PBS a un pH de 7,4. Los tubos se incuban en un baño de agua con agitación (AD Krauth, Hamburgo, Alemania) a 37°C a una frecuencia muy baja. Se lleva a cabo el reemplazo del tampón en cada punto de muestreo. Las muestras se toman a t = 0, 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 días, y se analizan con un espectrofotómetro Varian Cary (Darmstadt, Alemania) a una longitud de onda de 665 nm.

Ejemplo 4

Se disuelven 0,960 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p) en 3,5062 g de dimetil-éter de poli-(etilenglicol) 500. Se agregan 0,3404 g de agente farmacéuticamente activo de pamoato de SOM230 irradiado con rayos gamma (= 0,250 g de base libre = 5% en p/p), a la solución de polímero después de la filtración estéril (Millex GV, 0,22 micrómetros, Millipore, Zug, Suiza) con una presión de 1 bar de N₂, y se dispersan en la solución mediante agitación magnética. La dispersión se sonica durante 5 minutos 2 veces con una sonda de ultrasonido (Hielscher UP400S, Ultrasound Technology, Stuttgart, Alemania) hasta un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 51 micrómetros (determinado con una sonda Lasentec, Mettler-Toledo, Greifensee, Suiza). Se llenan 0,240 g de la formulación (+ sobrellenado = 0,333 g) en jeringas de 1 ml (BD, jeringa de 1 ml con punta Luer-Lok, Franklin Lakes, NJ, EEUU) con una aguja de 22G (Sterican, 0,70 x 0,30 BL/LB, B. Braun, Melsungen, Alemania). La cantidad de formulación inyectada se ajusta a aproximadamente 0,012 g de base de sustancia de fármaco por animal. Se prueban cuatro conejos para la liberación de fármaco *in vivo* de pamoato de SOM230. La formulación de depósito *in situ* se inyecta subcutáneamente en el área del cuello de cada conejo. Se recolectaron muestras de sangre (1-1,5 ml) de *V. auricularis* en jeringas de polipropileno que contenían 1,6 mg de potasio-EDTA (S-Monovette, Sarstedt AG, Sevelen, Suiza). Las muestras se tomaron después de 0 (= antes de la dosis), 30 minutos, 1, 2, 4, 6 horas, 1, 2, 3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 35, 42 y 48 días. Las muestras de plasma se analizaron para determinar el SOM230 utilizando una prueba ELISA competitiva.

Ejemplo 5

Se disuelven 1,00139 g de poli-(D,L-láctido-co-glicólido) 50:50 (20% en p/p) en 3,75521 g de dimetil-éter de poli-(etilenglicol) 500. Se agregan 0,2523 g de agente farmacéuticamente activo de pamoato de SOM230 irradiado con

rayos gamma (= 0,250 g de base libre = 2,5% en p/p), a la solución de polímero después de la filtración estéril (Millex GV, 0,22 micrómetros, Millipore, Zug, Suiza) con una presión de 1 bar de N₂, y se dispersan en la solución mediante agitación magnética. La dispersión se sonica durante 5 minutos 2 veces con una sonda de ultrasonido (Hielscher UP400S, Ultrasound Technology, Stuttgart, Alemania) hasta un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 54 micrómetros (determinado con una sonda Lasentec, Mettler-Toledo, Greifensee, Suiza). Se llenan 0,3301 g de la formulación (+ sobrellenado = 0,420 g) en jeringas de 1 ml (BD, jeringa de 1 ml con punta Luer-Lok, Franklin Lakes, NJ, EEUU) con una aguja de 22G (Sterican, 0,70 x 0,30 BL/LB, B. Braun, Melsungen, Alemania). La cantidad de formulación inyectada se ajusta a aproximadamente 0,012 g de base de sustancia de fármaco por animal. Se prueban cuatro conejos para la liberación de fármaco *in vivo* de pamoato de SOM230. La formulación de depósito *in situ* se inyecta subcutáneamente en el área del cuello de cada conejo. Se recolectaron muestras de sangre (1-1,5 ml) a *V. auricularis* en jeringas de polipropileno que contenían 1,6 mg de potasio-EDTA (S-Monovette, Sarstedt AG, Sevelen, Suiza). Las muestras se tomaron después de 0 (= antes de la dosis), 30 minutos, 1, 2, 4, 6 horas, 1, 2, 3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 35, 42 y 48 días. Las muestras de plasma se analizaron para determinar el SOM230 utilizando una prueba ELISA competitiva.

15 Ejemplo 6

Se disolvieron 0,5 g de Ciclosporina A en 9,5 g de dimetil-éter de poli-(etilenglicol) 500 mediante agitación magnética. Se obtuvo una solución transparente dentro de 3 horas.

Ejemplo 7

PEG500DME, PEG600 y soluciones de PLA₅₀GA₅₀12 al 20% (p/p) en los dos PEG se templaron a -40°C durante 0,5, 4 y 8 horas después del primer ciclo de calentamiento y enfriamiento mediante DSC. No se observó diferencia alguna en el comportamiento de fusión para los solventes y las soluciones de polímero durante el segundo ciclo de calentamiento (datos no mostrados). La estructura cristalina de los PEG puros pareció ser independiente del intervalo de templado. No se encontró cambio alguno en el comportamiento de fusión para las soluciones de polímero debido a la duración del templado. Éste fue un hallazgo importante con respecto a la estabilidad a largo plazo de las soluciones de PLA₅₀GA₅₀12, debido a que parecieron ser capaces de mantener sus propiedades a través de todo el procedimiento de enfriamiento.

Los puntos de fusión para PEG500DME fueron de $14,7 \pm 0,4^\circ\text{C}$, y de $21,8^\circ\text{C} \pm 0,7^\circ\text{C}$ para PEG600 (Figuras 6a y 6b), como se determinó mediante DSC. En ambos termogramas, aparecieron señales amplias para el pico de fusión en el primer ciclo de calentamiento, y una señal amplia para la cristalización exotérmica durante el ciclo de enfriamiento. La observación térmica de NMP en el mismo intervalo de temperatura no mostró transiciones de primer orden (Figura 6c). El termograma para PLA₅₀GA₅₀12 puro se muestra en la Figura 6d. Se observó un pequeño pico endotérmico, muy probablemente de agua, a $0,31^\circ\text{C}$ en el primer ciclo de calentamiento. La relajación endotérmica del polímero en polvo fue visible, con un pico endotérmico a $47,9^\circ\text{C}$. No se observó envejecimiento alguno durante el siguiente ciclo de enfriamiento. En el segundo ciclo de calentamiento, la temperatura de transición vítrea (T_g) se identificó a $39,5^\circ\text{C} \pm 2,6^\circ\text{C}$.

Se observó una depresión del punto de fusión para la solución de PLA₅₀GA₅₀12 al 20% (p/p) en PEG500DME a $10,9^\circ\text{C} \pm 0,4^\circ\text{C}$ (Figura 7a) en comparación con el solvente puro. En el primer ciclo de calentamiento, fue visible una fusión gradual, y esto dio como resultado un pico amplio con varias protuberancias. Durante el ciclo de enfriamiento, el establecimiento de la cristalización fue a $5,8^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, como se observó con un seguimiento del pico. Nuevamente se observó un pico de fusión amplio durante el segundo ciclo de calentamiento después de 0,5 horas de templado a -40°C. No se detectó señal alguna para la T_g de PLA₅₀GA₅₀12 en el segundo ciclo de calentamiento. Para una solución de PLA₅₀GA₅₀12 al 20% en PEG600, nuevamente se observó una disminución significativa de la temperatura de fusión hasta $18,4^\circ\text{C} \pm 0,6^\circ\text{C}$ (Figura 7b). En el termograma fue visible un pico de fusión amplio con dos etapas en el primer ciclo de calentamiento. El pico de cristalización durante el enfriamiento y el segundo ciclo de calentamiento a $3,7^\circ\text{C} \pm 0,8^\circ\text{C}$ mostró señales amplias. Para las soluciones de PLA₅₀GA₅₀12 al 20% y al 40% en NMP, no se detectó señal alguna para la fusión, la cristalización, o la T_g en el intervalo de temperatura observado. (Figuras 7c y d).

Ejemplo 8

Se investigaron soluciones de PLA₅₀GA₅₀12 en NMP, PEG500DME y PEG600 a diferentes concentraciones para el establecimiento de la precipitación de polímero en presencia de agua a 37°C (Figura 8). La línea recta en los diagramas se trazó a partir de PLA₅₀GA₅₀12 al 100%, y se dividió el área en el sistema homogéneo superior de tres componentes y un sistema binario (separación de fases) debajo de la línea. Se determinó el establecimiento de la precipitación del polímero para diferentes concentraciones de PLA₅₀GA₅₀12 en PEG500DME mediante la adición de mezclas de solvente/agua a las soluciones de polímero en solvente orgánico. La precipitación de polímero ya se presentó en presencia del 1,0% de agua para una solución de PLA₅₀GA₅₀12 al 32,6% en PEG500DME (Figura 8a), significando que solamente fue necesaria una pequeña cantidad de agua para precipitar el polímero hidrófobo en la

solución. Se requirió el 13,4% de agua para precipitar el polímero del PLA₅₀GA₅₀12 al 3,0% en PEG500DME. Como se esperaba, fue posible la adición de una mayor cantidad de agua con el contenido de polímero más bajo (7).

5 El diagrama de fase ternaria utilizando PEG600 (Figura 8b) como solvente, revela que solamente se necesita una absorción de agua del 0,3% para precipitar el polímero a un contenido del 24,8%. A un contenido bajo de PLA₅₀GA₅₀12 (3,5%), se tuvo que agregar el 9,2% de agua con el objeto de inducir el establecimiento de turbidez en la solución de polímero. Las soluciones de PLA₅₀GA₅₀12 en PEG600 actuaron de manera similar a las soluciones en PEG500DME, exhibiendo la precipitación a un contenido de polímero aumentado y un bajo contenido de agua. De conformidad con lo anterior, se observó un aumento de la tolerabilidad de agua hasta la precipitación con bajas concentraciones de polímero.

10 El diagrama de fase ternaria de PLA₅₀GA₅₀12 en NMP (Figura 8c) muestra un sistema homogéneo miscible hasta el 50% de polímero en el 50% de solvente (p/p). Con un contenido de agua del 4,7%, la turbidez apareció en una solución de PLA₅₀GA₅₀12 al 45,6% en NMP al 49,6%. La capacidad para disolver el PLA₅₀GA₅₀12 aumentó de manera significativa en NMP en relación con PEG500DME y PEG600. Se tuvo que agregar el 14,1% de agua a
 15 encima de la línea recta se incrementó en el diagrama de fase ternaria utilizando NMP como solvente en comparación con PEG500DME o PEG600. La capacidad para disolver PLA₅₀GA₅₀12 en PEG500DME y PEG600 fue más baja que en NMP. Globalmente, el establecimiento de la precipitación de PLA₅₀GA₅₀12 ocurrió en concentraciones más bajas en PEG500DME y PEG600 en comparación con NMP.

REIVINDICACIONES

1. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ*, que comprende

i) un agente farmacéuticamente activo,

5 ii) un poli-(etilen)-glicol con un peso molecular de $450 < P_m < 650$ Da, y con grupos de extremo químicamente etoxilo o metoxilo que tiene un punto de solidificación a una temperatura de entre 8°C y 20°C,

iii) un polímero biodegradable, y opcionalmente,

iv) un aditivo.

en donde el agente farmacéuticamente activo, la sustancia de fármaco, se dispersa en el polietilenglicol líquido

10 2. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el poli(etilen)glicol es PEG500-DME.

3. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el polímero es PLA o un PLGA lineal o ramificado.

4. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polímero biodegradable es poliláctido o un poli(láctido-co-glicólido) con una viscosidad inherente de 0,15 a 0,60 dl/g.

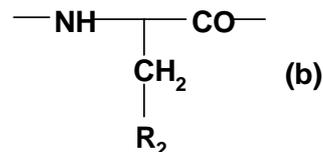
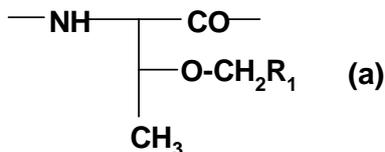
15 5. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación está libre de solventes orgánicos.

6. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona a partir de moléculas pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, hidratos de carbono, oligonucleótidos, ARN y ADN.

20 7. Formulación de depósito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente farmacéuticamente activo es un bisfosfonato o un análogo de fórmula I

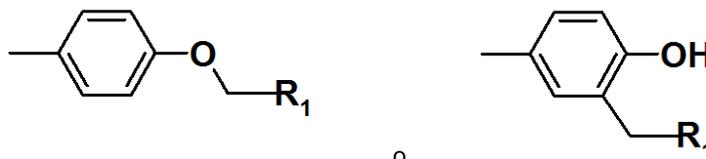


en donde X₁ es un radical de fórmula (a) o (b)



25 en donde R₁ es fenilo opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente puede ser halógeno, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo,

R₂ es -Z₁-CH₂-R₁, -CH₂-CO-O-CH₂-R₁,



30 en donde Z₁ es O o S, y

X₂ es un α-aminoácido que tiene un residuo aromático sobre la cadena lateral C_α, o una unidad de aminoácido

seleccionada a partir de Dab, Dpr, Dpm, His, (Bzl)HyPro, tienil-Ala, ciclohexil-Ala, y t-butil-Ala, correspondiendo el residuo Lys de esta secuencia al residuo Lys⁹ de la somatostatina-14 nativa, en forma libre o en forma de sal.

5 8. Formulaci3n de dep3sito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con la reivindicaci3n 7, en donde el agente farmac3uticamente activo es un pamoato o di-aspartato de ciclo-[[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe].

9. Proceso para la preparaci3n de una formulaci3n de dep3sito, que comprende las etapas de:

i) disolver un pol3mero biodegradable en un PEG con un peso molecular de cuando menos 450 Da y menor de 650 Da, y con grupos de extremo etoxilo o metoxilo, que tiene un punto de fusi3n de <15°C y que es l3quido a 25°C,

10 ii) agregar un agente farmac3uticamente activo y opcionalmente un aditivo, para lograr una suspensi3n,

iii) y moler la formulaci3n mediante un proceso de reducci3n de tama1o de part3cula apropiado hasta el tama1o de part3cula promedio esperado.

10. Proceso para la preparaci3n de una formulaci3n de dep3sito, que comprende las etapas de:

15 i) disolver un agente farmac3uticamente activo en un PEG con un peso molecular de cuando menos 450 Da y menor de 650 Da, y con grupos de extremo etoxilo o metoxilo, que tiene un punto de fusi3n de <15°C y que es l3quido a 25°C,

ii) agregar un pol3mero biodegradable para lograr una suspensi3n,

iii) y moler la formulaci3n mediante un proceso de reducci3n de tama1o de part3cula apropiado hasta el tama1o de part3cula promedio esperado.

20 11. Proceso de acuerdo con la reivindicaci3n 9 o 10, en donde el proceso no utiliza un co-solvente org3nico.

12. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11, en donde el agente farmac3uticamente activo es un pamoato o di-aspartato de ciclo-[[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe].

13. Composici3n farmac3utica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente activo se libera durante 1 hasta 12 semanas.

25 14. Uso de PEG500 DME como solvente en una composici3n farmac3utica para inyecci3n subcut3nea o intramuscular en forma de una formulaci3n de dep3sito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30 15. Composici3n farmac3utica, para inyecci3n en forma de una formulaci3n de dep3sito inyectable que se forma *in situ* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende del 50% al 99,5% de PEG500 DME del peso total de la composici3n.

Fig. 1:

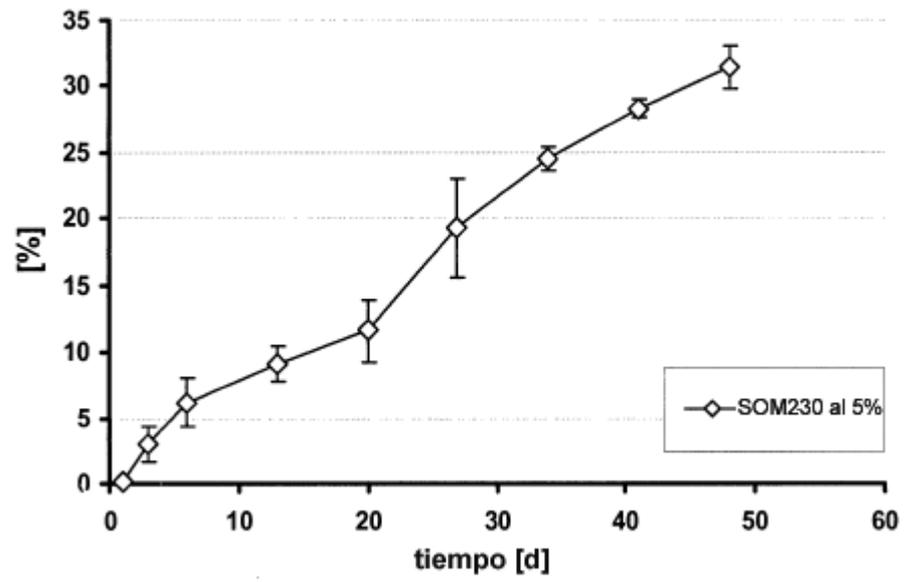


Fig. 2:

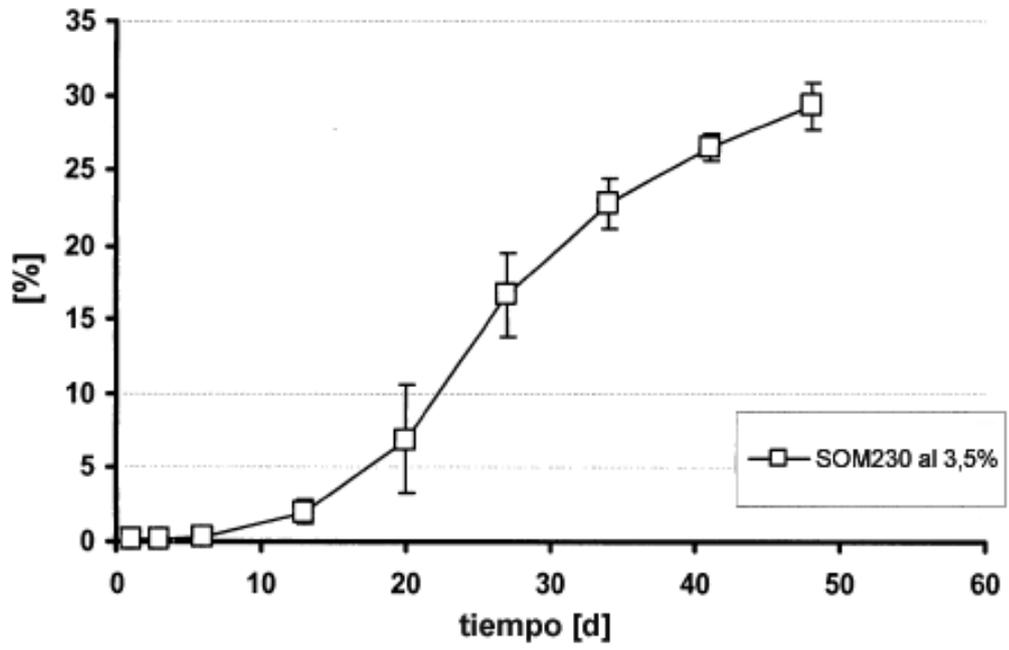


Fig. 3:

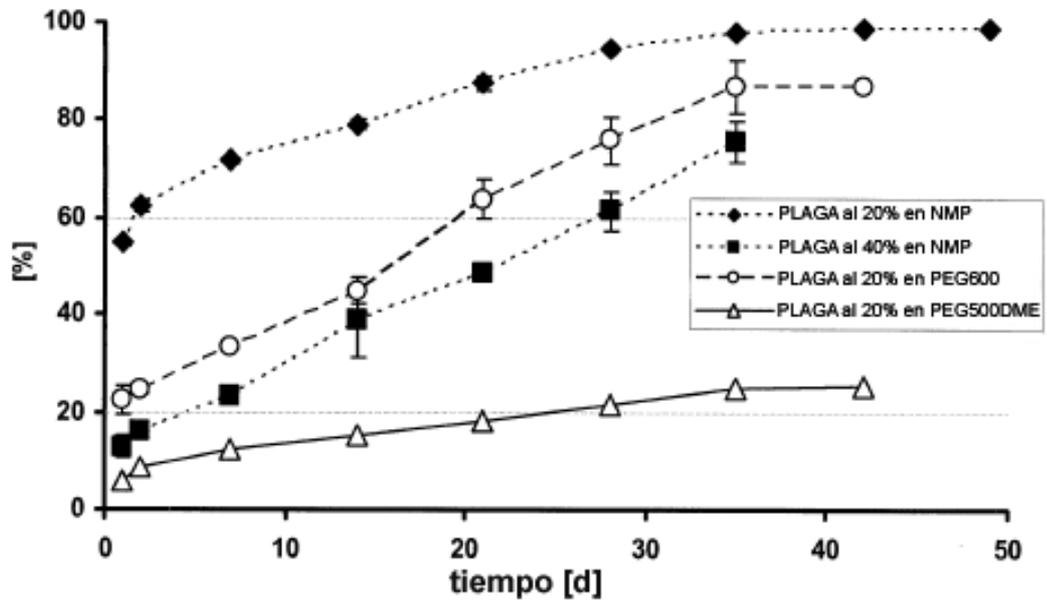


Fig 4:

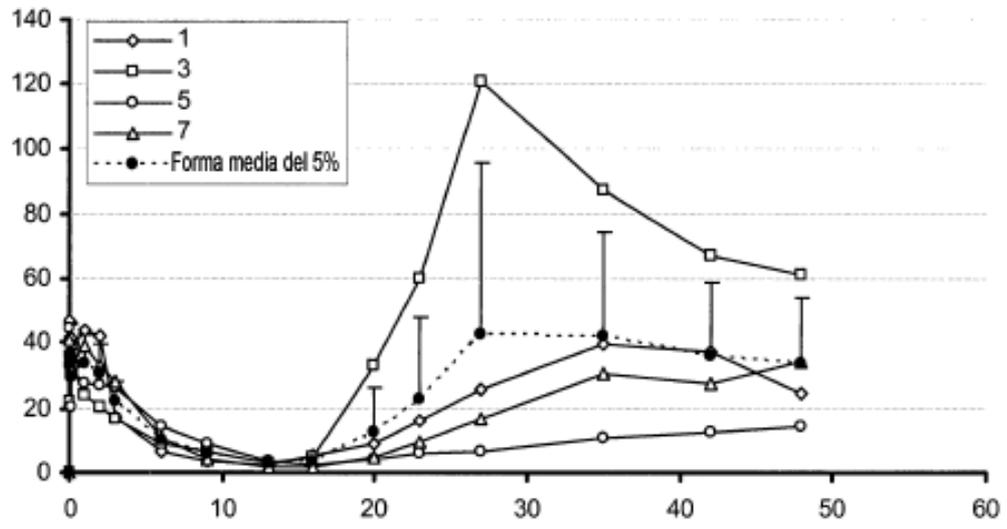


Fig 5

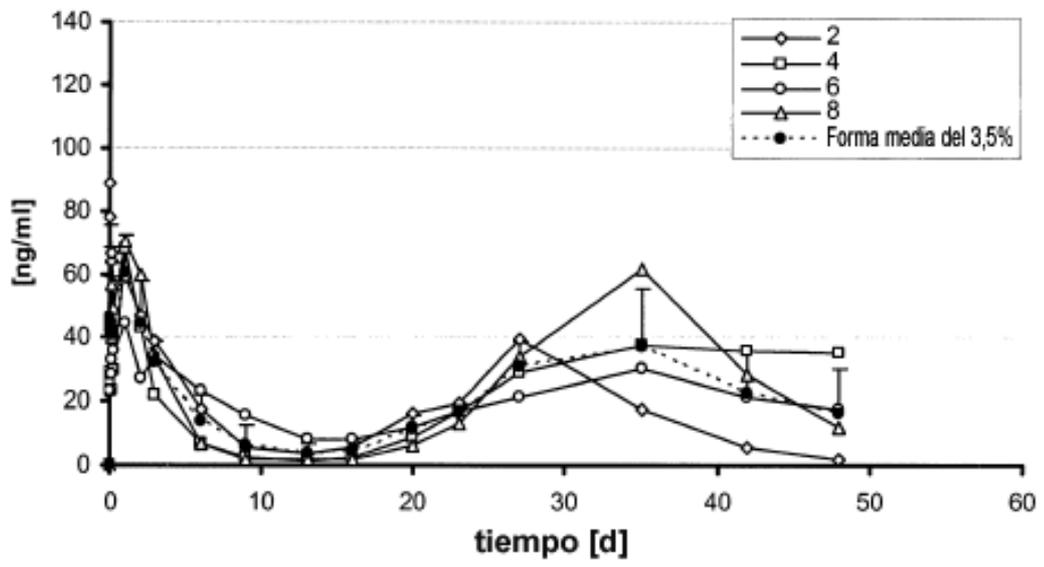
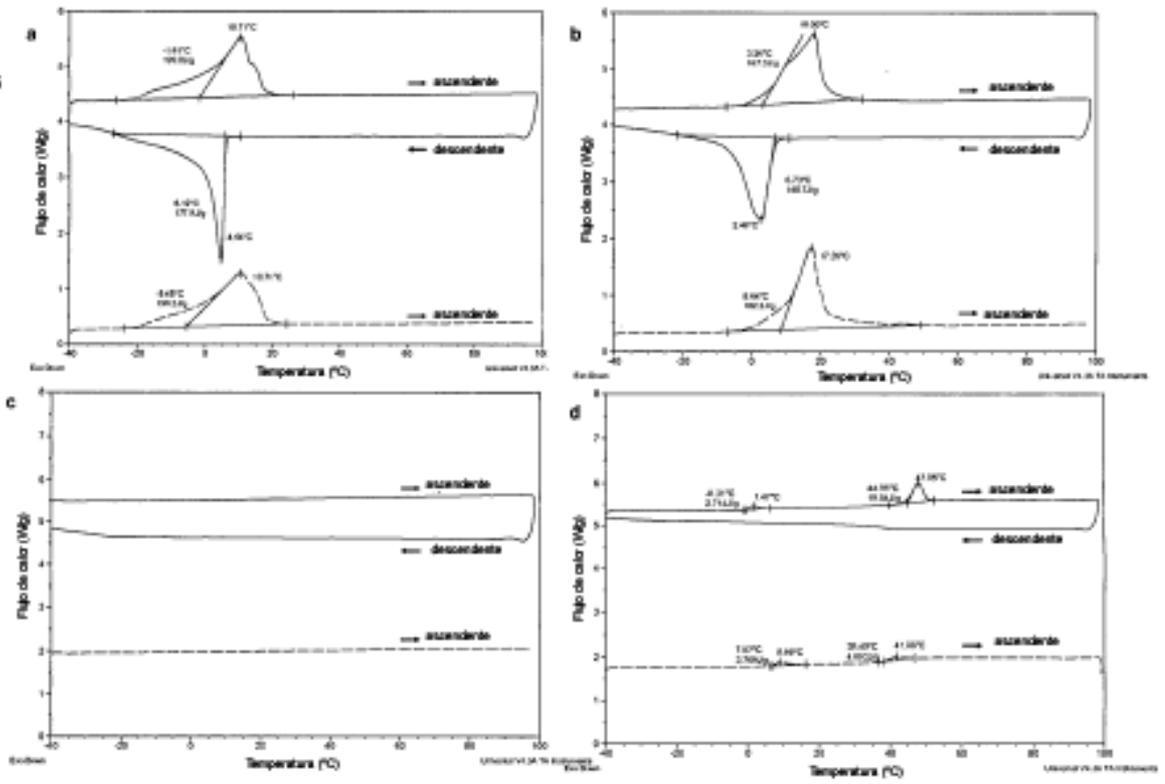


Fig 6



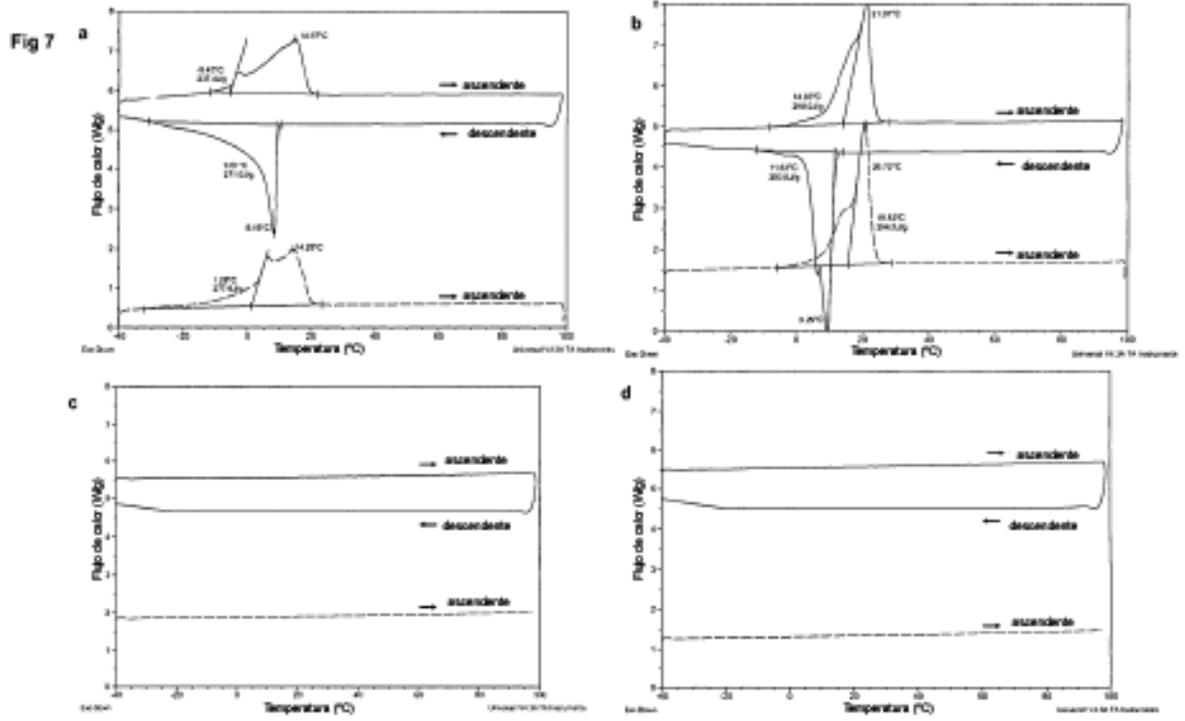


Fig 8

