(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 606 951**

(51) Int. CI.:

A61K 9/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2008 PCT/US2008/006320**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2008 WO08143992**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08767765 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2167039**

(54) Título: **Formulaciones de liberación prolongada mejoradas**

(30) Prioridad:

18.05.2007 US 930739 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

(73) Titular/es:

DURECT CORPORATION (100.0%)
10260 Bubb Road
Cupertino, CA 95014 , US

(72) Inventor/es:

WRIGHT, JEREMY, C.;
THEEUWES, FELIX;
GIBSON, JOHN, W.;
BRANHAM, KEITH, E. y
SJOBECK, STEFANIA

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

Formulaciones de liberación prolongada mejoradas

La invención hace referencia a formulaciones que comprenden materiales de soporte líquidos de elevada viscosidad no solubles en agua y no poliméricos, polímeros lineales y uno o más disolventes. Más particularmente, la invención hace referencia a dichas formulaciones y a su uso en la administración de sustancias biológicamente activas.

Descripción del estado del arte relacionado

Se ha realizado una extensa investigación en el área de sistemas biodegradables de liberación controlada para compuestos bioactivos. Las matrices biodegradables para la administración de fármacos resultan útiles porque evitan la necesidad de eliminar el dispositivo una vez agotado el fármaco.

Los materiales más comunes de las matrices para la administración de fármacos son polímeros. El área de polímeros biodegradables se ha desarrollado rápidamente desde que la síntesis y biodegradabilidad del ácido poliláctico fue descrita por Kulkarni et al., en 1966 ("Polylactic acid for surgical implants," Arch. Surg., 93:839). Entre los ejemplos de otros polímeros que se han sido descrito como útiles para su utilización como material de matrices para dispositivos de administración, se incluyen los polianhídridos, poliésteres tales como poliglicoles y poliláctido-co-glicólidos, ácidos poliamino tales como polilisina, polímeros y copolímeros de óxido de polietileno, óxido de polietileno con grupos terminales acrílicos, poliamidas, poliuretanos, poliortoésteres, poliacrilonitrilos, y polifosfacenos. Ver, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 4,891,225 y 4,906,474 de Langer (polianhídridos), la patente de EE.UU. Nº 4,767,628 de Hutchinson (poliláctido, ácido poliláctico-co-glicólico), y la patente de EE.UU. Nº 4,530,840 de Tice, et al. (poliláctido, poliglicólido, y copolímeros).

Se conocen bien los materiales degradables de origen biológico, por ejemplo, la gelatina reticulada. El ácido hialurónico ha sido reticulado y utilizado como un polímero hinchable degradable para aplicaciones biomédicas (patente de EE.UU. Nº 4,957,744 de Della Valle et al.; (1991) "Surface modification of polymeric biomaterials for reduced thrombogenicity," Polym. Mater. Sci. Eng., 62:731-735).

También han sido desarrollados hidrogeles biodegradables para su uso en sistemas de administración controlada de fármacos como soportes de materiales biológicamente activos tales como hormonas, enzimas, antibióticos, agentes antineoplásicos, y suspensiones celulares. Se ha logrado una conservación temporal de las propiedades funcionales de una especie portada, además de la liberación controlada de la especie en tejidos locales o en la circulación sistémica. Ver, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 5,149,543 de Cohen. La elección adecuada de macrómeros de hidrogel puede producir membranas con un rango de permeabilidad, tamaños de poro y tasas de degradación adecuadas para una variedad de aplicaciones en cirugía, diagnóstico y tratamiento médico.

Muchos sistemas de dispersión se encuentran actualmente en uso como, o siendo examinados para su uso como soportes de sustancias, en particular compuestos biológicamente activos. Los sistemas de dispersión utilizados para las formulaciones farmacéuticas y cosméticas pueden ser clasificados bien como suspensiones o bien como emulsiones. Las suspensiones se definen como partículas sólidas que se encuentran en un rango de tamaño de unos pocos nanómetros hasta cientos de micrones, dispersados en un medio líquido utilizando agentes de suspensión. Las partículas sólidas incluyen microesferas, microcápsulas, y nanoesferas. Las emulsiones se definen como dispersiones de un líquido en otro, se estabilizan mediante una película interfacial de emulsionantes tales como tensioactivos y lípidos. Las formulaciones de emulsiones incluyen emulsiones de agua en aceite y aceite en agua, múltiples emulsiones, microemulsiones, microgotas, y liposomas. Las microgotas son vesículas de fosfolípidos unilamelares que consisten en una capa lipídica esférica con una fase oleosa en su interior, tal como se define en las patentes de EE.UU. Nos. 4,622,219 y 4,725,442, concedidas a Haynes. Los liposomas son vesículas de fosfolípidos preparadas mezclando lípidos polares insolubles en agua con una solución acuosa. La entropía desfavorable que se genera mezclando el lípido insoluble en el agua, produce un conjunto sumamente ordenado de membranas cerradas concéntricas de fosfolípidos, con una solución acuosa atrapada en su interior.

La patente de EE.UU. Nº 4,938,763 de Dunn, et al., revela un método para la formación de un implante in situ disolviendo un polímero termoplástico insoluble en agua y no reactivo en un disolvente soluble en agua biocompatible para formar un líquido, colocando a continuación el líquido en el interior del organismo, y dejando que el disolvente se disipe para producir un implante sólido. La solución polimérica puede introducirse en el organismo a través de una jeringuilla. El implante puede adoptar la forma de la cavidad que le rodea. En una realización alternativa, el implante se forma a partir de polímeros oligoméricos líquidos reactivos que no contienen ningún disolvente y que se endurecen en su lugar para formar sólidos, habitualmente con la adición de un catalizador de curado.

La patente de EE.UU. Nº 5,747,058 de Tipton et al., revela una composición para la liberación controlada de sustancias que incluye: (i) un material de soporte líquido (HVLCM, por sus siglas en inglés) no soluble en agua y no

polimérico de una viscosidad de al menos 5.000 cP a 37 grados C que no presenta una cristalización pura en condiciones ambiente o fisiológicas; y (ii) una sustancia a ser administrada.

La patente US 2004/0101557 describe compuestos y composiciones no poliméricos que forman materiales líquidos de alta viscosidad para la administración de sustancias biológicamente activas de forma controlada. Los materiales pueden diluirse opcionalmente con un disolvente.

La patente WO 02/076344 hace referencia a la administración de fármacos en el corazón o en la vasculatura cardiaca utilizando formas de dosificación de liberación controlada completamente implantadas.

Mientras que una cantidad de materiales han sido evaluados para su uso en la administración controlada de sustancias, existe la necesidad de formulaciones y métodos que proporcionen una administración controlada de sustancias biológicamente activas con baja toxicidad.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona una formulación que comprende:

(i) acetato isobutirato de sacarosa (SAIB);

(ii) de un 15 a un 45% en peso, en base al peso total de la formulación, de un ácido poli(láctico-co-glicólido) lineal que presenta un peso molecular medio menor o igual a 15.000 Daltons y que posee una relación R de unidades de repetición del láctido con respecto a las unidades de repetición totales, en donde R cumple lo siguiente: $0,55 \leq R \leq 0,95$; y

(iii) N-metilpirrolidona, en donde la N-metilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad de más del 20% en peso, en base al peso total de la formulación, cuando $0,55 \leq R \leq 0,85$ y en donde la N-metilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad mayor de o igual al 10% en peso, en base al peso total de la formulación, cuando $0,85 < R \leq 0,95$.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una formulación de la presente invención y una sustancia biológicamente activa.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un/uno/una” y “el/la” incluyen los referentes en plural, a menos que el contenido indique claramente algo diferente. Por ejemplo, la referencia a “un polímero” incluye una mezcla de dos o más de tales moléculas, la referencia a “un disolvente” incluye una mezcla de dos o más de tales composiciones, la referencia a “un adhesivo” incluye mezclas de dos o más de tales materiales, y similares.

A. Introducción

De forma sorprendente, los inventores han observado que los problemas en el arte pueden ser abordados proporcionando formulaciones que comprendan: (i) acetato isobutirato de sacarosa (SAIB); (ii) de un 15 a un 45% en peso, en base al peso total de la formulación, de un ácido poli(láctico-co-glicólido) lineal que presenta un peso molecular medio menor o igual a 15.000 Daltons y que posee una relación R de unidades de repetición del láctido con respecto a las unidades de repetición totales, en donde R cumple lo siguiente: $0,55 \leq R \leq 0,95$; y (iii) N-metilpirrolidona, en donde la N-metilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad de más del 20% en peso, en base al peso total de la formulación, cuando $0,55 \leq R \leq 0,85$, y en donde la N-metilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad mayor de o igual al 10% en peso, en base al peso total de la formulación, cuando $0,85 < R \leq 0,95$.

Los polímeros lineales de acuerdo a la invención pueden utilizarse para modificar el perfil de liberación de la sustancia biológicamente activa a ser administrada, para añadir integridad a la formulación, o para de otro modo modificar las propiedades de la formulación. Dichos polímeros lineales de acuerdo con la invención comprenden unidades de repetición del láctido. El polímero es un ácido poli(láctico-co-glicólico). La relación R, que es la relación de las unidades de repetición del láctido con respecto a las unidades de repetición totales en el polímero lineal, se proporciona en la “columna R” de la Tabla 1.

Una importante consideración en el desarrollo de formulaciones de acuerdo con la invención es la miscibilidad o solubilidad del polímero en la formulación con el SAIB. En situaciones en las que el polímero no es miscible o soluble en la formulación con el SAIB, puede tener lugar la separación de fases del polímero y el SAIB. Una vez que esto ocurre, puede resultar muy difícil volver a mezclar el polímero y el SAIB, especialmente en el punto de uso. Si

tuviera lugar un re-mezclado inadecuado de la formulación, el fármaco podría no liberarse de la forma deseada. Adicionalmente, las formulaciones podrían ser difíciles de administrar. Por consiguiente, son deseables las formulaciones que presentan una elevada miscibilidad o solubilidad del polímero en la formulación con el SAIB.

Las formulaciones de la invención poseen esta elevada miscibilidad o solubilidad del polímero lineal en la formulación con el SAIB. Como puede observarse al revisar la Tabla 1, no todas las formulaciones que comprenden polímeros lineales, SAIB, y disolventes proporcionan como resultado formulaciones útiles. Las formulaciones detalladas como “Formulaciones comparativas” son ejemplos de formulaciones que no fueron consideradas de utilidad en el contexto de la presente invención. En contraste, las realizaciones de la invención, tal como aquellas que figuran como ejemplos en la Tabla 1, resultan útiles y muestran poca o ninguna separación de fases.

El efecto de la capacidad del disolvente puede verse, por ejemplo, examinando la formulación 2, que muestra un comportamiento de solubilidad aceptable. Esta formulación comprende un 55% en peso de acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), 25% en peso de NMP, y 20% en peso de un ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) con una R de 0,65 y un Mw de 5300. La formulación 2 presenta una capacidad del disolvente del 25% en peso. A modo de comparación, también se presentan las formulaciones C11 y C12. La formulación C11 comprende un 55% en peso de acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), un 20% en peso de NMP, un 5% en peso de DMSO, y un 20% en peso de un ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) con una R de 0,65 y un Mw de 5300. De igual manera, la formulación C12 comprende un 55% en peso de acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), un 20% en peso de NMP, un 5% en peso de benzoato de bencilo, y un 20% en peso de un ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) con una R de 0,65 y un de 5300. Las formulaciones C11 y C12 no comprenden más de un 20% en peso de NMP, y son inadecuados con respecto a su rendimiento de solubilidad. Por lo tanto, las formulaciones C11 y C12 no cumplen con los requerimientos de capacidad del disolvente y no son por tanto realizaciones inventivas de la presente invención.

Otra manera de entender la capacidad del disolvente se muestra en los ejemplos 7 y 8. Estos ejemplos muestran cómo es posible determinar la capacidad del disolvente para las formulaciones. Esto se realiza para dos sistemas de disolventes adicionales, además del sistema de disolvente del NMP de referencia, y en dos formulaciones diferentes que contienen NMP.

Los ejemplos 9 y 10 muestran realizaciones de las formulaciones de la invención que comprenden sustancias biológicamente activas.

La invención será descrita a continuación en más detalle.

Definiciones

Todos los porcentajes son porcentajes en peso a menos que se indique de otro modo.

La presente invención se entiende mejor en referencia a las siguientes definiciones, dibujos y a un ejemplo de la revelación proporcionado en la presente patente.

Los términos “administrar” o “administración” hacen referencia a proporcionar un fármaco a un sujeto de manera que sea farmacológicamente útil.

La expresión “sustancia biológicamente activa” hace referencia a una molécula o moléculas que incluyen un fármaco, péptido, proteína, carbohidrato (incluyendo monosacáridos, oligosacáridos, y polisacáridos), nucleoproteína, mucoproteína, lipoproteína, polipéptido o proteína sintética, o una pequeña molécula ligada a una proteína, glicoproteína, esteroide, ácido nucleico (cualquier forma de ADN, incluyendo ADNc, o ARN, o un fragmento del mismo), nucleótido, nucleósido, oligonucleótidos (incluyendo oligonucleótidos antisentido), gen, lípido, hormona, suplemento mineral, vitamina incluyendo la vitamina C y la vitamina E, o combinaciones de cualquiera de los anteriores, que causa o causan un efecto biológico cuando se administran in vivo a un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, aves y mamíferos, entre los que se incluyen humanos.

El término fármaco hace referencia a cualquier sustancia utilizada interna o externamente como un medicamento para el tratamiento, cura, o prevención de una enfermedad o trastorno, e incluye, pero no está limitado a, inmunosupresores, antioxidantes, anestésicos, agentes quimioterapéuticos, esteroides (incluyendo retinoides), hormonas, antibióticos, antivirales, antifúngicos, antiproliferativos, antihistamínicos, anticoagulantes, agentes anti-fotoenvejecimiento, péptidos melanotrópicos, compuestos antiinflamatorios no estoroideos y esteroideos, antipsicóticos, y absorbedores de radiación, incluyendo absorbedores de UV.

El término sustancia biológicamente activa también incluye agentes tales como insecticidas, pesticidas, fungicidas, rodenticidas, y nutrientes y promotores del crecimiento de plantas.

En una realización, la formulación es una vacuna y la sustancia a ser administrada es un antígeno. El antígeno puede obtenerse a partir de una célula, bacteria, o partícula vírica, o de una parte de las mismas. Tal como se define en la presente patente, un antígeno puede ser una proteína, péptido, polisacárido, glicolípido, ácido nucleico, o una combinación de los mismos, lo que provoca una respuesta inmunogénica en un animal, por ejemplo, un mamífero, ave, o pez. Tal como se define en la presente patente la respuesta inmunogénica puede ser humoral o mediada por células. En el caso de que el material al que la respuesta inmunogénica está dirigida se poco antigénico, puede conjugarse con un soporte tal como la albúmina o con un hapteno, utilizando técnicas estándar de realización de enlaces covalentes, por ejemplo uno de los kits de reactivos disponibles en el mercado.

Entre los ejemplos de antígenos preferidos se incluyen proteínas víricas tales como proteínas de la gripe, proteínas del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y proteínas de la hepatitis A, B, o C, y proteínas bacterianas, lipopolisacáridos tales como paredes celulares de bacterias Gram-negativas y proteínas de Neisseria gonorrheae, y parvovirus.

Entre los ejemplos no limitativos de materiales farmacológicos se incluyen agentes anti-infecciosos tales como nitrofurazona, propianato de sodio, antibióticos, incluyendo penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, nistatina, estreptomicina, neomicina, polimixina, gramicidina, cloranfenicol, eritromicina, y azitromicina; sulfonamidas, incluyendo sulfacetamida, sulfametizol, sulfametazina, sulfadiazina, sulfamerazina, y sulfisoxazol, y antivíricos incluyendo idoxuridina; antialérgicos tales como antazolina, metapirileno, clorfeniramina, pirilamina, profenpiridamina, hidrocortisona, cortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluocinolona, triamcinolona, medrisona, prednisolona, prednisolona 21-succinato de sodio, y acetato de prednisolona; agentes desensibilizantes tales como antígenos de polen de artemisa, antígenos del polen de fiebre del heno, antígeno del polvo y antígeno de la leche; vacunas tales como vacuna de la viruela, fiebre amarilla, moquillo, peste porcina, varicela, antiveneno, varicela, antiveneno, fiebre escarlatina, toxoide diftérico, toxoide tetánico, viruela de la paloma, tosferina, gripe, rabia, paperas, sarampión, poliomielitis y enfermedad de Newcastle; descongestionantes tales como fenilefrina, nafazolina, y tetrahidrazolina; mióticos y anticolinesterasas tales como pilocarpina, salicilato de esperina, carbacol, fluorofosfato de diisopropilo, yoduro de fosfolina, y bromuro de demecario; parasimpatolíticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina, e hidroxianfetamina; simpatomiméticos tales como epinefrina; sedantes e hipnóticos tales como pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital sódico, codeína, (a-bromoisovaleril) urea, carbromal; psicotónicos tales como 3-(aminopropil)indol acetato y 3-(2-aminobutil)indol acetato; tranquilizantes tales como reserpina, clorpromailina, y tiopropazato; esteroides androgénicos tales como metil-testosterona y fluoximesterona; estrógenos tales como estrona, 17-beta-estradiol, etinilestradiol y dietilestilbestrol; agentes progestacionales tales como progesterona, megestrol, melengestrol, clormadinona, etisterona, noretinodrel, 19-norprogesterona, noretindrona, medroxiprogesterona y 17-beta-hidroxiprogesterona; agentes humorales tales como las prostaglandinas, por ejemplo PGE_1, PGE_2 y PGF_2; antipiréticos tales como aspirina, salicilato sódico y salicilamida; antiespasmódicos tales como atropina, metantelina, papaverina y bromuro de metaescopolamina; antimaláricos tales como las 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, cloroquina y pirimetamina, antihistamínicos tales como difenilhidramina, dimenhidrinato, tripelenamina, perfenazina y clorfenazina; agentes cardioactivos tales como dibenzo-hidroflumetiazida, flumetiazida, clorotiazida y aminotrato; agentes psicóticos incluyendo antipsicóticos típicos y atípicos, en donde los antipsicóticos atípicos comprenden risperidona, paliperidona, u olanzapina; agentes nutricionales tales como vitaminas, proteínas y péptidos bioactivos naturales y sintéticos, incluyendo factores de crecimiento, factores de adhesión celular, citoquinas, y modificadores de la respuesta biológica; junto con sales y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

La sustancia biológicamente activa se incluye en la composición en una cantidad suficiente para administrar al animal o planta huésped una cantidad efectiva para lograr un efecto deseado. La cantidad de sustancia biológicamente activa incorporada en la composición depende del perfil de liberación deseado, la concentración de sustancia biológicamente activa requerida para un efecto biológico, y el periodo de liberación deseado de la sustancia biológicamente activa.

La concentración de la sustancia biológicamente activa en la composición dependerá también de la tasa de absorción, inactivación, y excreción de la sustancia biológicamente activa además de otros factores conocidos para los expertos en el arte. Ha de señalarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la condición a ser aliviada. Ha de entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse con el tiempo según la necesidad del individuo y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones de la invención, y que los rangos de concentración expuestos en la presente patente son únicamente ejemplos y no tienen la intención de limitar el alcance o la práctica de la invención reivindicada. Las formulaciones pueden ser administradas en una dosis, o pueden dividirse en una cantidad de dosis más pequeñas a ser administradas en diversos intervalos de tiempo.

La sustancia biológicamente activa se encuentra habitualmente presente en las formulaciones en un rango desde aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento en peso, en relación al peso total de las formulaciones, y más habitualmente, entre aproximadamente un 1 por ciento hasta aproximadamente un 20 por ciento en peso, y más. Otro rango preferido es desde aproximadamente un 2 por ciento hasta aproximadamente un

10 por ciento en peso. Para sustancias biológicamente muy activas, tales como los factores de crecimiento, los rangos preferidos son menores al 1% en peso, y menores al 0,0001%.

El término "formulación" significa una composición farmacéutica de utilidad en la práctica de esta invención.

El término "lineal" hace referencia a un polímero en el que las moléculas forman cadenas largas sustancialmente sin ramificaciones o estructuras reticuladas.

El acetato isobutirato de sacarosa ("SAIB") es una molécula de sacarosa nominalmente esterificada preferiblemente con dos fracciones de ácido acético y seis de ácido isobutírico.

El SAIB no es tóxico por vía oral y se utiliza actualmente para estabilizar emulsiones en la industria alimenticia. Es un líquido muy viscoso y tiene una propiedad inusual que consiste en que se produce un cambio drástico en la viscosidad con pequeñas adiciones de calor o con la adición de disolventes. Es soluble en una gran cantidad de disolventes biocompatibles. Cuando se encuentra en solución o en una emulsión, el SAIB puede ser aplicado mediante inyección o un pulverizador en aerosol. El SAIB es compatible con ésteres de celulosa y otros polímeros que pueden afectar a la tasa de administración de la sustancia.

La cantidad de SAIB en una formulación dependerá de las propiedades deseadas de una formulación.

Un "polímero" es un compuesto de origen natural o sintético que consiste en una serie de unidades de repetición ligadas. Un polímero o polímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros termoplásticos y polímeros termoendurecibles. El polímero o polímeros pueden comprender polímeros lineales y/o polímeros ramificados. Los polímeros pueden sintetizarse a partir de una única especie de monómeros, o pueden ser copolímeros que pueden sintetizarse a partir de más de una especie de monómeros. Los polímeros utilizados en la presente invención comprenden polímeros que comprenden unidades de repetición de láctidos y glicólidos. Los polímeros de acuerdo con la invención pueden además comprender unidades de repetición de otros materiales adecuados, que incluyen, pero no se limitan a, unidades de repetición de polietilenglicol, unidades de repetición de caprolactona, unidades de repetición de valerolactona, y similares. Los iniciadores para tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, iniciadores a base de diol que incluyen 1,6-hexanodiol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol y similares; iniciadores a base de diol que incluyen poli(etilenglicol)es (PEGs) difuncionales; iniciadores monofuncionales a base de alcohol que incluyen 1-dodecanol, lactato de metilo, lactato de etilo y similares; PEGs monofuncionales, incluyendo metoxi(polietilenglicol) (mPEG); y otros iniciadores, incluyendo agua, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, y similares. En realizaciones preferidas, el polímero comprende un polímero biodegradable. En realizaciones preferidas adicionales, el polímero comprende un polímero biocompatible. El polímero está presente en una cantidad que se encuentra en un rango de un 15% en peso a un 45% en peso; preferiblemente, el polímero puede estar presente en cantidades que se encuentran en un rango de un 15% en peso a un 35% en peso, todo basado en el peso total de la formulación.

La expresión "unidades de repetición" hace referencia a residuos de monómeros que se incorporan de forma covalente a un polímero. En unas realizaciones, las unidades de repetición del láctido comprenden residuos de láctido. En determinadas realizaciones, las unidades de repetición del glicólido comprenden residuos de glicólido. Los rangos de R de particular interés se encuentran entre aproximadamente 0,55 hasta 0,85, y de más de 0,85 hasta aproximadamente 0,95. La R puede determinarse de forma experimental o analítica para cada polímero mediante RMN de protones o técnicas similares.

"Disolvente" o "disolventes" son materiales que son capaces de disolver otros materiales.

La expresión "capacidad de disolvente" hace referencia a una cantidad o cantidades de uno o más disolventes que disuelven el SAIB y el polímero lineal en la formulación en el mismo grado que lo haría una hipotética cantidad de N-metilpirrolidona en la formulación. La capacidad del disolvente se expresa como el porcentaje en peso hipotético de N-metilpirrolidona en la formulación, en base al peso total de la formulación hipotética que contendría la N-metilpirrolidona.

Por tanto, una formulación con una capacidad del disolvente de aproximadamente un 20% tendría cantidades suficientes de uno o más disolventes para disolver el SAIB y el polímero lineal en el mismo grado que si se añadiera un 20% en peso de NMP a la formulación en lugar de uno o más disolventes. Si el NMP estuviera presente como dicho uno o más disolventes, estaría presente en una cantidad de aproximadamente un 20% en peso, en base al peso total de la formulación. Si dicho uno o más disolventes fueran disolventes más pobres para el SAIB y el polímero lineal, entonces dicho uno o más disolventes estaría presente en una cantidad mayor del 20% en peso, en base al peso total de la formulación. Esto se ilustra en más detalle en los Ejemplos 10 y 11.

En determinadas realizaciones, cuando la R (la relación de las unidades de repetición del láctido con respecto al polímero lineal total) se encuentra entre 0,55 a 0,85, la cantidad de N-metilpirrolidona es mayor que o igual a

aproximadamente un 35% en peso, más preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente un 25% en peso (debe ser mayor de un 20% en peso). De igual manera, en determinadas realizaciones, cuando la R se encuentre en un rango que va desde más de 0,85 hasta aproximadamente 0,95, la cantidad de N-metilpirrolidona es mayor que o igual a aproximadamente un 25% en peso, más preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente un 15% en peso (debe ser mayor que o igual a un 10% en peso).

El término “sujeto” se utiliza de manera intercambiable con “individuo” y significa cualquier humano o animal con el que se desea practicar la presente invención. El término “sujeto” no indica una edad en particular, y los presentes sistemas son por tanto adecuados para su uso con sujeto de cualquier edad, tal como sujetos en edad infantil, adolescentes, adultos y ancianos. En determinadas realizaciones, un sujeto comprende un paciente.

“Peso molecular promedio en peso” o “Mw” hace referencia al peso molecular promedio ponderado de los polímeros de interés. Puede ser expresado en el primer momento de un gráfico del peso de un polímero en cada rango de peso molecular contra el peso molecular. En determinadas realizaciones, el peso molecular promedio en peso, el peso molecular promedio en número (Mn), y la distribución del peso molecular (MWD = Mw/Mn) puede medirse mediante cromatografía de filtración en gel (GPC, por sus siglas en inglés). La GPC es un método de fraccionamiento en columna en donde las moléculas poliméricas en las soluciones se separan en base a sus tamaños. Las moléculas poliméricas separadas se observan mediante un detector para generar el cromatograma GPC, que es un gráfico del volumen o tiempo de elución (relacionado con el tamaño molecular) contra la abundancia. El cromatograma GPC puede integrarse para determinar el Mw, Mn, y MWD.

Las muestras de GPC del polímero o polímeros de interés, aproximadamente 50 mg en 10 mL de disolvente, se filtran a través de un filtro de Teflón de 0,2 mm antes de su inyección en el instrumento. Se realizan inyecciones de 50-200 mL para generar cromatogramas. Los cromatogramas pueden ser generados utilizando diversos sistemas. En una realización, un sistema comprende un aparato Agilent LC 1100 que utiliza el software Chemstation. En otra realización, un sistema comprende una bomba Waters 510, un horno de columna Shimadzu CTO-10A, y un refractómetro diferencial Waters 410. Los datos pueden ser grabados directamente en un PC mediante una unidad de captura de datos Polymer Labs que utiliza el sofware Caliber®. Puede generarse una curva de calibración utilizando estándares de poliestirenos. Se calculan el Mw, el Mn, y la MWD en relación al poliestireno. Los disolventes preferidos para su uso en la GPC comprenden: cloroformo, diclorometano (cloruro de metileno), y tetrahidrofurano (THF). Diferentes conjuntos de columnas preferidos comprenden: (1) dos columnas en serie Mixed C de Polymer Labs, (2) dos columnas en serie Mixed D de Polymer Labs, o (3) dos columnas en series Mesopore de Polymer Labs. Los calibradores de poliestireno preferidos comprenden: kit Easical PS1 de Polymer Labs, kit Easical PS2 de Polymer Labs, kit S-L-10 de Polymer Labs.

El peso molecular promedio en peso de los polímeros de utilidad en la práctica de la presente invención es menor que o igual a 15.000 Daltons, preferiblemente menor que o igual a aproximadamente 12.500 Daltons, y más preferiblemente menor que o igual a aproximadamente 10.000 Daltons.

Formulaciones

Tal como se ha señalado anteriormente, una importante consideración en el desarrollo de las formulaciones de acuerdo a la invención es la miscibilidad o solubilidad del polímero en la formulación con el SAIB. En situaciones en las que el polímero no es miscible o soluble en la formulación con el SAIB, puede ocurrir una separación de fases del polímero y el SAIB en la formulación. Una vez que esto ocurre, puede resultar muy difícil volver a mezclar el polímero y el SAIB, especialmente en el punto de uso. Si ocurriera un re-mezclado inadecuado, podría producirse amplias variaciones no deseables en el rendimiento de la liberación. Por consiguiente, son deseables formulaciones que presentan una elevada miscibilidad o solubilidad del polímero en la formulación con el SAIB.

Las formulaciones de la invención poseen esta elevada miscibilidad o solubilidad del polímero en la formulación con el SAIB. Entre otros puntos que pueden resultar útiles de considerar, en términos de estrategia de formulación, pueden incluirse los siguientes. Minimizar el contenido total del disolvente de las formulaciones es, en general, biológicamente deseable, por ejemplo en una realización con un contenido de disolvente en un rango de hasta aproximadamente un 35% en peso del disolvente, preferiblemente en un rango de hasta aproximadamente un 30% en peso, y aún de mayor preferencia en un rango de hasta aproximadamente un 25% en peso, en base al peso total de la formulación. En contraste, aumentar el contenido del disolvente puede desplazar una composición de SAIB /polímero lineal/ disolvente de un comportamiento de separación de fases a uno de fase única.

La solubilidad y la separación de fases de diversas formulaciones de SAIB /polímero lineal/ disolvente pueden ser investigadas mediante técnicas visuales bien conocidas para los expertos en el arte. Para las formulaciones con una inestabilidad o tendencia significativa a la separación de fases, el polímero lineal puede absorber el disolvente pero permanecer como una fase o capa muy viscosa separada en la formulación. Otras formulaciones podrían convertirse en una solución transparente uniforme mediante el suficiente calentamiento y mezclado. Sin embargo, cuando se enfrían a temperatura ambiente, pueden formarse dos fases líquidas transparentes. Algunas veces, las dos capas transparentes pueden no resultar fáciles de detectar, requiriendo por tanto una fuerte iluminación y una inspección

exhaustiva de la formulación para discernir la frontera entre las dos fases. En una cantidad de casos, las formulaciones pueden aparecer como transparentes y uniformes en un enfriamiento inicial a temperatura ambiente, pero cuando se dejan quiescentes a temperatura ambiente durante un periodo de varios días o más, las formulaciones pueden separarse en dos fases. Para las formulaciones que se encuentran en la frontera de la separación de fases, la formulación puede volverse turbia y en algunas ocasiones separarse lentamente en dos fases.

Una variedad de aditivos puede ser incluido de manera opcional en las formulaciones de la invención para modificar las propiedades de las formulaciones según se desea. Los aditivos pueden estar presentes en cualquier cantidad que sea suficiente para impartir las propiedades deseadas a las formulaciones. La cantidad de aditivo utilizado será en general en función de la naturaleza del aditivo y del efecto a ser logrado, y puede ser determinado fácilmente por un experto en el arte.

Cuando se encuentra presente, un aditivo o aditivos están habitualmente presentes en las formulaciones en una cantidad en el rango desde aproximadamente un 0,1% hasta aproximadamente un 20 por ciento en peso, en relación al peso total de la formulación, y más habitualmente, se encuentra presente en la composición en una cantidad en el rango de aproximadamente un 1, 2, o 5 por ciento hasta aproximadamente un 10 por ciento en peso, en relación al peso total de la formulación. Determinados aditivos, tales como tampones, pueden estar presentes únicamente en pequeñas cantidades en relación al peso total de la formulación.

Otro aditivo para su uso con las presentes composiciones son polímeros no biodegradables. Ejemplos no limitativos de polímeros no erosionables que pueden ser utilizados como aditivos incluyen: poliacrilatos, polímeros de etilvinilacetato, celulosa y derivados de la celulosa, acetatos de celulosa sustituidos con acilo y derivados de los mismos, poliuretanos no erosionables, poliestirenos, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, poli(vinil imidazol), poliolefinas clorosulfonadas, y óxido de polietileno.

Entre los polímeros no biodegradables preferidos se incluyen el polietileno, polivinilo, pirrolidona, etilvinilacetato, polietilenglicol, acetobutirato de celulosa (“CAB”) y aceto-propianato de celulosa ("CAP").

Una clase adicional de aditivos que pueden ser utilizados en las formulaciones de la invención son aceites y grasas naturales y sintéticos. Los aceites derivados de animales o de semillas de plantas de frutos secos incluyen habitualmente glicéridos de los ácidos grasos, principalmente oleico, palmítico, esteárico y linoleico. Por regla general, cuanto mayor es la cantidad de hidrógeno que contiene la molécula, más espeso resulta el aceite.

Ejemplos no limitativos de aceites naturales y sintéticos adecuados incluyen aceite vegetal, aceite de cacahuete, triglicéridos de cadena media, aceite de soja, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de hinojo, aceite de camelia, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, y aceite de soja, ya sean crudos o refinados, y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media.

Las grasas son habitualmente ésteres de glicerilo de ácidos grasos superiores tales como el esteárico y el palmítico. Tales ésteres y sus mezclas son sólidos a temperaturas ambiente y muestran una estructura cristalina. La manteca de cerdo y el sebo son ejemplos de ello. En general los aceites y las grasas aumentan la hidrofobicidad de la formulación, ralentizando la degradación y la captación de agua.

Otra clase de aditivos que pueden ser utilizados en las formulaciones de la invención comprenden carbohidratos y derivados de carbohidratos. Ejemplos no limitativos de estos compuestos incluyen monosacáridos (azúcares simples tales como fructosa y su isómero de la glucosa (dextrosa); disacáridos tales como sacarosa, maltosa, celobiosa, y lactosa; y polisacáridos.

Otros aditivos, tales como conservantes, estabilizantes, anti-oxidantes, agentes colorantes, agentes isotónicos, humectantes, secuestrantes, vitaminas y precursores de vitaminas, tensioactivos y similares, pueden añadirse según sea necesario. Como ejemplos preferidos de conservantes, se proporcionan derivados de parabenos, donde el parabeno de metilo y el parabeno de propilo se proporcionan como los conservantes de mayor preferencia. Como ejemplos preferidos de anti-oxidantes, se proporcionan butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo, acetato de vitamina E e hidroquinona purificada, donde el acetato de vitamina E y el butilidroxitolueno se proporcionan como los anti-oxidantes de mayor preferencia. Como ejemplo preferido de humectante se proporciona el sorbitol. Como ejemplo preferido de secuestrante se proporciona el ácido cítrico.

Las formulaciones de la invención pueden realizarse de acuerdo a una cantidad de métodos. En determinadas realizaciones, se combinan en primer lugar un disolvente o disolventes a temperatura ambiente, un polímero lineal a temperatura ambiente y el SAIB calentado a 80ºC. A continuación, se mezclan a 60 - 80 °C durante un periodo de varias horas hasta toda la noche (8 - 16 horas) hasta que la formulación queda bien mezclada. En otras realizaciones, se disuelve el polímero lineal en todo el disolvente o disolventes. Se añade el SAIB caliente (calentado a hasta 80ºC). A continuación, se mezcla a temperatura ambiente hasta 80°C durante 1 hora hasta toda la noche (8 -

16 horas), hasta que la formulación se mezcla bien. En aún otras realizaciones, se disuelve el polímero lineal en parte del disolvente o disolventes. Se mezcla el resto del disolvente o disolventes con el SAIB. Se añade una mezcla de SAIB caliente/disolvente (calentada a hasta 80ºC) a la mezcla de polímero lineal/disolvente o disolventes. A continuación, se mezclan a temperaturas que pueden encontrarse en cualquier rango desde temperatura ambiente hasta 80°C durante 1 hora hasta toda la noche (8 - 16 horas), hasta que la formulación queda bien mezclada.

Las formulaciones de la invención se preparan preferiblemente a temperaturas por encima de la temperatura ambiente. Una vez mezcladas, las formulaciones pueden enfriarse nuevamente a temperatura ambiente y se observa inicialmente para determinar si hay turbidez (indicación de una separación de fases incipiente), la presencia de dos capas líquidas (habitualmente de baja a moderada viscosidad) o la presencia de una capa viscosa por debajo de una capa menos viscosa. Las formulaciones pueden entonces dejarse a temperatura ambiente durante un periodo significativo (habitualmente una semana o más) y se observan nuevamente para determinar si existe turbidez, separación en dos capas de viscosidad moderada o la presencia de una capa viscosa.

Las formulaciones de la invención pueden ser administradas a individuos que utilizan vías de administración convencionales, tales como la inyección. Pueden incorporarse cantidades efectivas de sustancias biológicamente activas en las formulaciones de la invención para lograr un efecto farmacológico deseado.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ejemplos de formulaciones

Se prepararon diversos ejemplos de formulaciones de acuerdo con la invención, junto con diversos ejemplos de formulaciones de referencia (R) y comparativos (C). La información en referencia a estos ejemplos se expone en la Tabla 1. Las técnicas de síntesis de polímeros y de formulaciones para diversos ejemplos representativos se han expuesto más adelante. El resto de ejemplos no representativos se preparó utilizando dichas técnicas representativas, y con modificaciones de las técnicas representativas que pueden obtenerse de forma convencional.

Ejemplo 2

Un matraz de 500 mL de fondo redondo de tres bocas, un soporte de agitador de vidrio, una junta de gas, y un eje agitador de vidrio se secaron en un horno de secado para vidrio a 100ºC para eliminar todas las trazas de humedad. Los siguientes materiales fueron transferidos al matraz: 179,00 g de DL-láctido, 71,00 g de glicólido, y 13,75 g de 1,6-hexanediol. El matraz se equipó con el eje agitador con una paleta de Teflón, el soporte del agitador, y una junta para el gas conectada a un colector con vacío y un suministro de gas nitrógeno. El eje/soporte del agitador se cerró herméticamente con un balón de caucho y la mezcla de reacción se evacuó durante varios minutos y el matraz se rellenó con gas nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño de aceite mantenido a 150ºC y se agitó utilizando un agitador superior acoplado al conjunto de eje/paleta. Una vez que todo el monómero se haya fundido, se añadió una carga de 2-etilhexanoato de estaño, 0,075 g en una solución de tolueno (559 mL de una solución con una concentración de 0,13416 g/mL) se añadió a la fusión. La agitación continuó durante 4 horas. A continuación, la temperatura del baño de aceite se redujo a 115ºC, la agitación se detuvo, y el eje/soporte del agitador se cerró herméticamente con un globo de caucho y la mezcla de reacción se evacuó bajo vacío completo durante 1 hora. El polímero se vertió entonces en una pieza de película de Teflón en una placa de cristal y se dejó enfriar. El polímero terminado se almacenó protegido de la humedad ambiente en un horno de vacío y/o en bolsas de plástico. El polímero resultante presentó un Mw de 5300 Da según se determinó aproximadamente mediante GPC, y una relación R de 0,65.

Ejemplo 3: Formulación 2

El polímero PLGA producido según el Ejemplo 2 se retiró de un almacenaje frío y se dejó calentar a temperatura ambiente. El SAIB (en un frasco de cristal) se calentó a 80ºC durante diversas horas. 5,69 gramos de SAIB caliente se vertieron en un frasco de cristal. A continuación, 2,59 gramos de NMP se dispensaron en el interior del frasco de cristal. A continuación, se dispensaron 2,05 gramos de polímero PLGA 65/35 en el interior del frasco de cristal. El frasco se cerró herméticamente y se sujetó a una rueda mezcladora giratoria. La rueda mezcladora se colocó en un horno a 80ºC y se encendió para que el frasco rotara en el exterior de una trayectoria circular a una velocidad suficiente para lograr el mezclado. Después de dos horas de mezclado a 80ºC, el frasco se eliminó de la rueda mezcladora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La composición de la formulación era de un 55% de SAIB, un 25% de NMP y un 20% de PLGA. Al reposar, la formulación permaneció transparente y no mostró ninguna evidencia de separación de fases.

Ejemplo 4:

Un matraz de 1 L de fondo redondo de tres bocas, un soporte de agitador de vidrio, una junta de gas, y un eje agitador se secaron en un horno de secado para vidrio a 100ºC para eliminar todas las trazas de humedad. Los

siguientes materiales fueron transferidos al matraz: 179,00 g de DL-láctido, 71,00 g de glicólido, y 2,1 g de agua. El matraz se equipó con el eje agitador con una paleta de Teflón, el soporte del agitador, y una junta para el gas conectada a un colector con vacío y un suministro de gas nitrógeno. El eje/soporte del agitador se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se evacuó durante varios minutos y el matraz se rellenó con gas nitrógeno. Esta acción se repitió 4 veces más. El matraz se sumergió en un baño de aceite mantenido a 159ºC y se agitó utilizando un agitador superior acoplado al conjunto de eje/paleta. Una vez que todo el monómero se hubo fundido, se añadió a la fusión una carga de 2-etilhexanoato de estaño, 0,1125 g en una solución de tolueno. La agitación continuó durante 15 horas. A continuación, la temperatura del baño de aceite se redujo a 115ºC, la agitación se detuvo, y el eje/soporte del agitador se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se evacuó bajo vacío completo durante 1 hora. El polímero se vertió entonces en una pieza de película de Teflón en una placa de cristal y se dejó enfriar. El polímero terminado se almacenó protegido de la humedad ambiente en un horno de vacío y/o en bolsas de plástico. El polímero resultante presentó un Mw de 7200 Da según se determinó aproximadamente mediante GPC, y una relación R de 0,65.

Ejemplo 5: Formulación comparativa C3

3,28 gramos del polímero PLGA realizado de acuerdo con el Ejemplo 4 se disolvieron en una mezcla de 1,55 gramos de DMSO y 1,55 gramos de etanol. Se añadieron 24,98 gramos de SAIB caliente, con una formulación nominal resultante de 10,5% del PLGA, 4,9% de DMSO, 4,9% de etanol y 79,7% de SAIB. La formulación se separó en dos fases a temperatura ambiente. Se añadió DMSO adicional (3,90 gramos) y etanol adicional (2,25 gramos) para producir una formulación nominal de un 8,8% de PLGA, 14,5% de DMSO, 10,1% de etanol y 66,6% de SAIB. La formulación permaneció separada en dos fases.

Ejemplo 6: Formulación 2 (metodología alternativa de la formulación)

El polímero PLGA producido según el Ejemplo 2 se retiró del almacenamiento frío y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se dispensaron 20,36 gramos de polímero PLGA 65/35 en un frasco de cristal. 25,45 gramos de NMP se añadieron al frasco y el frasco se cerró herméticamente. El frasco se sujetó a una rueda mezcladora giratoria (Glas Col, Terre Haute, IN). La rueda mezcladora se encendió de manera que el frasco rotara en el exterior de un trayecto circular, con calentamiento a aproximadamente 80ºC hasta que el polímero se disolvió en el NMP. Se añadieron 55,49 gramos de SAIB (caliente) a la solución de polímero/NMP. El frasco se cerró herméticamente y se sujetó a una rueda mezcladora giratoria (Glas Col, Terre Haute, IN). La rueda mezcladora se encendió para que el frasco girara en el exterior de un trayecto circular a una velocidad suficiente para lograr el mezclado. La solución se mezcló hasta que se logró una preparación uniforme. La composición de la formulación fue un 55% de SAIB, un 25% de NMP y un 20% de PLGA, todo expresado como % en peso en base al peso total de la formulación. Al reposar, el vehículo permaneció transparente y no mostró ninguna evidencia de separación de fases.

Ejemplo 7: Experimentos de la capacidad del disolvente

Aproximadamente 2,5 g de PLGA con un peso molecular de 4700 Da, una relación de láctido/glicólido de 65/35, e iniciados mediante hexanodiol; y se añadieron 6,855g de SAIB a un vial (es decir, una relación en peso fija del polímero con respecto al SAIB). Los disolventes, tal como se muestra en la Tabla 2 más adelante, se añadieron lentamente y la formulación se mezcló a 60ºC en un horno Unitherm® de Emprotech hasta que se formó una solución de fase única. La solución se eliminó a continuación del horno y se dejó reposar sobre un banco a más o menos temperatura ambiente durante aproximadamente una semana. En caso de que la solución se separara en fases, se añadía más disolvente y la formulación se mezcló a 60ºC hasta que una solución de fase única se formó y permaneció como fase única durante una semana mientras que reposaba sobre el banco a aproximadamente temperatura ambiente. Las composiciones finales se muestran en la Tabla según se muestra en la Tabla 2 a continuación. La capacidad del disolvente de este vehículo fue del 25,61t% en peso. Fueron necesarios un 26,44% en peso de BA o 42,64% en peso de DMSO para lograr esa capacidad de disolvente.

Tabla 2 (las cifras son el porcentaje en peso del peso final total)

Material	Ensayo A (Comparativo)	Ensayo B (Comparativo)	Ensayo C (Invención)
SAIB	53,86	41,99	54,55
PLGA	19,70	15;37	19,84
NMP			25,61
BA	26,44		
DMSO		42,64	

Ejemplo 8: Experimentos de capacidad del disolvente (Referencia/solo comparativo)

Aproximadamente 2,5 g de PLGA con un peso molecular de 6600 Da, una relación de láctido/glicólido de 65/35, e iniciado con dodecanol; y 6,855g de SAIB se añadieron a un vial. Los disolventes, según se muestra en la Tabla 3 a continuación, se añadieron lentamente y la formulación se mezcló a 60ºC en un horno Unitherm® de Emprotech hasta que una se formó una solución en fase única. La solución se eliminó entonces del horno y se dejó reposar sobre un banco a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente una semana. En caso de que la solución se separara en fases, se añadía más disolvente y la formulación se mezcló a 60ºC hasta que una solución de fase única se formó y permaneció como fase única durante una semana mientras que reposaba sobre el banco a aproximadamente temperatura ambiente. Las composiciones finales se muestran en la Tabla 3 a continuación. La capacidad del disolvente de este vehículo fue del 17,36% en peso. Fueron necesarios un 19,70% en peso de BA o 31,22% en peso de DMSO para lograr esa capacidad de disolvente.

Tabla 3 (las cifras son el porcentaje en peso del peso final total)

Material	Ensayo D (Comparativo)	Ensayo E (Comparativo)	Ensayo F (Referencia)
SAIB	58,83	50,37	60,58
PLGA	21,47	18,41	22,06
NMP			17,36
BA	19,70		
DMSO		31,22	

Ejemplo 9: Formulación de Naltrexona (Referencia/Comparativo únicamente)

Se mezcló 0,555 gramos de PLGA (65/35 L/G, iniciado con 1-dodecanol, MW de 6400 Daltons por GPC, de DURECT®, Birmingham) con 3,620 gramos de alcohol bencílico (de J.T.Baker) en una botella cerrada herméticamente, mediante inversión moderada en el interior de un horno Lindberg/Blue M a 60°C durante 35 minutos, lo que da como resultado una solución homogénea. A esta mezcla se añadió 6,094 gramos de SAIB caliente (de Eastman Chemicals). El vehículo se mezcló mediante inversión moderada durante aproximadamente 65 horas a temperatura ambiente. Se obtuvo como resultado un vehículo uniforme (SAIB/alcohol bencílico/PLGA 59,34/35,25/5,40). Se añadió 0,118 gramos de una base de naltrexona (Mallinckrodt) a una botella diferente. Se añadieron 4,205 gramos del vehículo a esta botella. La naltrexona se disolvió en el vehículo mediante inversión moderada durante aproximadamente 3 horas, lo que da como resultado una solución transparente uniforme que tenía un color amarillo pálido. La composición de la formulación de naltrexona (en % en peso en base al peso total de la formulación) era:

PLGA:	5.3%
Alcohol bencílico	34.3%
SAIB	57.7%
Naltrexona	2.7%

Ejemplo 10: Formulación de risperidona

El atípico fármaco antipsicótico risperidona se añadió a la formulación del Ejemplo 3 (Formulación 2) como sigue a continuación:

A 7,33 gramos de la Formulación 2, se añadieron 1,095 gramos de risperidona (de Kemprotec). El vial se colocó en una rueda giratoria de Glas-Col ajustada a un 30% durante aproximadamente dos horas hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. La formulación resultante presentaba la composición de un 48% de SAIB, 22% de NMP, 17% de PLGA y un 13% Risperidona, con porcentajes expresados como porcentaje en peso en base al peso total de la formulación. El vehículo resultante fue una suspensión estable homogénea.

Tabla 1:

Formulación #:	Polímero	R	Mw (GPC)	Composición de la Formulación	Comportamiento de solubilidad
R1	PLGA 65/35 -COOH	0,65	7200	SAIB/NMP/EtOH/PLGA-COOH: 68,4/13,2/9,2/9,3	Soluble
R2	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 70/25/5	Soluble
R3	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 70,3/20,3/9,4	Soluble
R4	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 59,7/26,5/13,8	Soluble
1	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 65/30/15	Soluble
2	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 55/25/20	Soluble
R5	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/EtOH/PLGA: 58,6/14,0/9,4/18,0	Turbio pero de fase única
R6	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/EtOH/PLGA: 55,0/15,1/10,0/20,0	Soluble
R7	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/EtOH/PLGA: 55,1/19,9/5,0/20,0	Soluble
R8	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/DMSO/PLGA: 54,1/19,8/6,0/20,1	Soluble
R9	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/BA/PLGA: 55/20/5/20	Soluble
R10	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/EtOH/PLGA: 65/25/5/5	Soluble
R11	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/BA/PLGA: 65/25/5/5	Soluble
R12	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/NMP/PLGA: 65/25/5/5	Soluble
3	PLGA 65/35	0,65	4100	SAIB/NMP/PLGA: 53,1/21,9/25,0	Soluble
4	PLGA 65/35	0,65	4100	SAIB/NMP/PLGA: 49,2/22,6/28,2	Soluble
5	PLGA 65/35	0,65	4100	SAIB/NMP/PLGA: 29,7/33,9/36,4	Soluble
R13	PLGA 65/35	0,65	3200	SAIB/NMP/PLGA: 70,0/20,0/10,0	Soluble
6	PLGA 65/35	0,65	4700	SAIB/NMP/PLGA: 55/25/20	Soluble
7	PLGA 65/35	0,65	6600	SAIB/NMP/PLGA: 55/25/20	Soluble
R14	PLGA 65/35	0,65	6600	SAIB/NMP/EtOH/PLGA: 55/15/10/20	Soluble
R15	PLGA 65/40	0,6	3200	SAIB/NMP/PLGA: 70,0/20,0/10,0	Soluble
R16	PLGA 55/45	0,55	3200	SAIB/NMP/PLGA: 65/25/10	Soluble
C1	PLGA 65/35-COOH	0,65	7200	SAIB/NMP/PLGA-COOH: 70/25/5	No soluble
C2	PLGA 65/35-COOH	0,65	7200	SAIB/BA/EtOH/PLGA-COOH: 65,3/14,1/11,1/9,5	No soluble
C3	PLGA 65/35-COOH	0,65	7200	SAIB/BA/EtOH/PLGA-COOH: 66,3/14,5/10,1/8,8	No soluble
C4	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 75/15/10	No soluble
C5	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 65/20/15	No soluble
C6	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/PLGA: 60/20/20	No soluble
C7	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/EtOH/PLGA: 72,9/8,8/8,6/9,6	No soluble
C8	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/EtOH/PLGA: 62,0/17,2/4,6/16,2	Se separa a largo plazo
C9	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/DMSO/PLGA: 53,8/15,4/10,8/20,1	Se separa a largo plazo

Tabla 1 (continuación)

Formulación #:	**Polímero**	**R**	**Mw (GPC)**	**Composición de la Formulación**	**Comportamiento de solubilidad**
C10	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/DMSO/PLGA: 54,9/15,0/9,8/20,1	Se separa a largo plazo
C11	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/DMSO/PLGA: 55/20/5/20	Se separa a largo plazo
C12	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/NMP/BB/PLGA: 55/20/5/20	No soluble
C13	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/PLGA: 70/25/5	No soluble
C14	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/PLGA: 60/30/5	No soluble
C15	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/EtOH/PLGA: 71,7/10,0/8,7/9,7	No soluble
C16	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/DMSO/BB/PLGA: 65/25/5/5	No soluble
C17	PLGA 65/35	0,65	5300	SAIB/BA/EtOH/PLGA: 69,8/11,8/8,8/9,5	No soluble
C18	PLGA 50/50-COOH	0,50	5500	SAIB/NMP/PLGA-COOOH: 70/25/5	Se separa a Ta y a 37ºC
R = Sólo referencia C = Ejemplo comparativo					

REIVINDICACIONES

1. Formulación que comprende:

(i) acetato isobutirato de sacarosa (SAIB);

(ii) de un 15 a un 45% en peso, en base al peso total de la formulación, de un ácido poli(láctico-co-glicólido) lineal que presenta un peso molecular medio menor de o igual a 15.000 Daltons y que posee una relación R de unidades de repetición del láctido con respecto a las unidades de repetición totales, en donde R cumple lo siguiente: 0,55 ≤ R ≤ 0,95; y

(iii) N-metilpirrolidona, en donde la N-metilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad de más del 20% en peso, en base al peso total de la formulación, cuando 0,55 ≤ R ≤ 0,85 y en donde la N-metilpirrolidona se encuentra presente en una cantidad mayor de o igual al 10% en peso, en base al peso total de la formulación, cuando 0,85 < R ≤ 0,95.

2. Formulación según la reivindicación 1, en donde el ácido poli(láctico-co-glicólico) se encuentra presente en una cantidad del 15 al 35% en pero en base al peso total de la formulación.

3. Formulación según la reivindicación 1 o 2, en donde R es de 0,55 a 0,85.

4. Formulación según la reivindicación 1 o 2, en donde R es de más de 0,85 hasta 0,95.

5. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la N-metilpirrolidona está presente en una cantidad de más de o igual al 25% en peso en base al peso total de la formulación.

6. Formulación según la reivindicación 3, en donde la N-metilpirrolidona está presente en una cantidad de más de o igual al 35% en peso en base al peso total de la formulación.

7. Composición farmacéutica que comprende una formulación según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y una sustancia biológicamente activa.

8. Composición según la reivindicación 7, en donde la sustancia biológicamente activa comprende un antipsicótico atípico.

9. Composición según la reivindicación 8, en donde el antipsicótico atípico comprende risperidona o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la sustancia biológicamente activa se encuentra presente en una cantidad en un rango del 1% en peso al 20% en peso en base al peso total de la formulación.

11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la sustancia biológicamente activa se encuentra presente en una cantidad en un rango del 2% al 20% en base al peso total de la formulación.

12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la sustancia biológicamente activa se encuentra presente en una cantidad en un rango del 2% al 10% en base al peso total de la formulación.