(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 642 312**

(51) Int. CI.:

A61K 31/56 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2012 PCT/US2012/024240**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13019280**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2012 E 12819597 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2739287**

(54) Título: **Corticosteroides para el tratamiento del dolor de articulaciones**

(30) Prioridad:

04.08.2011 US 201113198168

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2017

(73) Titular/es:

FLEXION THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
10 Mall Road Suite 301
Burlington, Massachusetts 01803, US

(72) Inventor/es:

BODICK, NEIL;
BLANKS, ROBERT, C.;
KUMAR, ANJALI;
CLAYMAN, MICHAEL, D. y
MORAN, MARK

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Corticosteroides para el tratamiento del dolor de articulaciones

Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere al uso de corticosteroides para tratar el dolor, incluyendo dolor causado por enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis o artritis reumatoide, y para retardar, detener o revertir el daño estructural a tejidos causados por una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, daño a enfermedades articulares y/o tejidos peri-articulares causados por osteoartritis o artritis reumatoide. Más específicamente, un corticosteroide se administra localmente como una forma de dosificación de liberación sostenida (con o sin un componente de liberación inmediata) que da como resultado una eficacia acompañada de un efecto clínicamente insignificante o no medible sobre la producción endógena de cortisol.

Antecedentes de la invención

[0002] Los corticosteroides influyen en todos los tejidos del cuerpo y producen diversos efectos celulares. Estos esteroides regulan los carbohidratos, los lípidos, la biosíntesis y el metabolismo de proteínas, y el equilibrio de agua y electrolitos. Los corticosteroides que influyen en la biosíntesis o metabolismo celular se denominan glucocorticoides, mientras que los que afectan el equilibrio de agua y electrolitos son mineralocorticoides. Tanto los glucocorticoides como los mineralocorticoides se liberan de la corteza de la glándula adrenal.

[0003] La administración de corticosteroides, en particular durante largos períodos de tiempo, puede tener una serie de efectos colaterales no deseados. El mecanismo de retroalimentación interdependiente entre el hipotálamo, que es responsable de la secreción del factor liberador de corticotropina, la glándula pituitaria, que es responsable de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica y la corteza adrenal, que segrega cortisol, se denomina eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). El eje HPA puede ser suprimido por la administración de corticosteroides, lo que conduce a una variedad de efectos colaterales no deseados.

[0004] En consecuencia, existe una necesidad médica de prolongar la duración local de acción de los corticosteroides, al tiempo que se reducen los efectos colaterales sistémicos asociados con esa administración. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de métodos y composiciones para el tratamiento local sostenido de dolor e inflamación, tales como dolor en las articulaciones, con corticosteroides que da como resultado una supresión del eje HPA clínicamente insignificante o no medible. Además, existe una necesidad médica de retardar, detener, revertir o inhibir de otro modo el daño estructural a los tejidos causado por enfermedades inflamatorias tales como el daño a los tejidos articulares como resultado de la osteoartritis o la artritis reumatoide.

Sumario de la invención

[0005] Se describen aquí composiciones y métodos para el tratamiento del dolor y la inflamación usando corticosteroides. Las composiciones y métodos provistos aquí utilizan uno o más corticosteroides en una formulación de micropartículas. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son eficaces para tratar el dolor y/o la inflamación con efectos colaterales mínimos a largo plazo de la administración de corticosteroides, incluyendo, por ejemplo, la supresión prolongada del eje HPA. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides son adecuadas para la administración, por ejemplo, administración local por inyección en un sitio en o cerca del sitio de dolor y/o inflamación de un paciente. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son efectivas para retardar, detener, revertir o inhibir de otro modo el daño estructural a tejidos asociados con enfermedad progresiva con efectos colaterales mínimos a largo plazo de la administración de corticosteroides, incluyendo, por ejemplo, supresión prolongada del eje HPA. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides son adecuadas para la administración, por ejemplo, administración local por inyección en un sitio en o cerca del sitio de daño de tejido estructural. Como se usa aquí, la supresión "prolongada" del eje HPA se refiere a niveles de supresión del cortisol superiores al 35% al día 14 después de la administración, por ejemplo, después de la inyección. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y de una manera de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol estén en o por debajo del 35% al día 14 después de la administración, por ejemplo después de la inyección. En algunas realizaciones, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y de una manera de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes y/o indetectables al día 14 después de la administración, por ejemplo después de la inyección. En algunas realizaciones, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y de una manera de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes en cualquier momento después de la inyección. De este modo, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides en estas realizaciones son efectivas en ausencia de cualquier supresión significativa del eje HPA. La administración de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí puede dar como resultado a una "ráfaga" inicial de supresión del

eje HPA, por ejemplo, dentro de los primeros días, dentro de los dos primeros días y/o dentro de las primeras 24 horas después de la inyección, pero al 14 día después de la inyección, la supresión del eje HPA es inferior al 35%.

[0006] En ciertas realizaciones, una forma de liberación sostenida de corticosteroides se administra localmente para tratar el dolor y la inflamación. La administración local de una formulación de micropartículas de corticosteroides puede ocurrir, por ejemplo, mediante inyección en el espacio intraarticular, espacio periarticular, tejidos blandos, lesiones, espacio epidural, espacio perineural o el espacio foramenal en o cerca del sitio del dolor del paciente. En ciertas realizaciones, la formulación contiene adicionalmente un componente de liberación inmediata. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) en un espacio intraarticular para el tratamiento del dolor, por ejemplo, debido a la osteoartritis, la artritis reumatoide, la artritis gotosa, bursitis, tenosinovitis, epicondilitis, sinovitis u otro trastorno articular. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, por inyección única o como inyecciones secuenciales) en tejidos blandos o lesiones para el tratamiento de trastornos inflamatorios, por ejemplo, las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de la dermatosis sensible a los corticosteroides tal como la psoriasis. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) en un espacio epidural, un espacio perineural, un espacio foramenal u otro espacio espinal para el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos degenerativos sensibles a los corticosteroides tales como la Claudicación Neurogénica. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) en un espacio intraarticular o en tejidos blandos para retardar, detener, revertir o de otro modo inhibir el daño estructural a los tejidos asociados con enfermedad progresiva tal como, por ejemplo, el daño al cartílago asociado con la progresión de la osteoartritis.

[0007] En ciertas realizaciones de la invención, se administra una combinación de una forma de liberación inmediata y una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) en un espacio intraarticular para el tratamiento del dolor, por ejemplo, debido a la osteoartritis, artritis reumatoide u otros trastornos de las articulaciones. En ciertas realizaciones de la invención, se administra una combinación de una forma de liberación inmediata y una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) en un espacio intraarticular o en tejidos blandos para retardar, detener, revertir o de otra manera inhibir el daño estructural a tejidos asociados con enfermedad progresiva tal como, por ejemplo, el daño al cartílago asociado con la progresión de la osteoartritis. Las formulaciones y métodos de las realizaciones de la invención pueden conseguir un alivio inmediato de los síntomas agudos de estas enfermedades o condiciones (por ejemplo, dolor e inflamación), y además, proveer una terapia sostenida o a largo plazo (por ejemplo, retardar, detener, revertir o de otra manera inhibir el daño estructuiral a tejidos asociados con enfermedad progresiva) mientras que se evitan efectos colaterales sistémicos a largo plazo asociados con la administración de corticosteroides, incluyendo la supresión de HPA.

[0008] En un aspecto, se provee una formulación en la que una matriz de micropartículas (tal como PLGA, PLA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación de micropartículas de corticosteroides provee al menos dos semanas, preferiblemente al menos tres semanas, incluyendo hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días de una liberación sostenida, en estado estacionario del corticosteroide. En un aspecto, se provee una formulación en la que una matriz de micropartículas (tal como PLGA, PLA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación de micropartículas de corticosteroides provee al menos dos semanas, preferiblemente al menos tres semanas, incluyendo hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días de una liberación sostenida, en estado estacionario del corticosteroide a una tasa que no suprime de manera adversa el eje HPA.

[0009] La formulación de micropartículas de corticosteroides retiene una eficacia sostenida incluso después de que el corticosteroide ya no resida en el sitio de administración, por ejemplo, en el espacio intraarticular, y/o después de que el corticosteroide ya no se detecta en la circulación sistémica. La formulación de micropartículas de corticosteroides retiene una eficacia sostenida incluso después de que la formulación de micropartículas de corticosteroides ya no resida en el sitio de administración, por ejemplo, en el espacio intraarticular, y/o la formulación de micropartículas de corticosteroides ya no se detecta en la circulación sistémica. La formulación de micropartículas de corticosteroides retiene una eficacia sostenida incluso después de que la formulación de micropartículas de corticosteroides cesa la liberación de cantidades terapéuticamente efectivas de corticosteroides. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el corticosteroide liberado por la formulación de micropartículas retiene la eficacia durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas, al menos ocho semanas, al menos nueve semanas, al menos doce semanas o más de doce semanas después de la administración. En algunas realizaciones, el corticosteroide liberado por la formulación de micropartículas retiene la eficacia durante un período de tiempo que es al menos el doble de largo, al menos tres veces más largo, o más de tres veces más largo que el período de

residencia para el corticosteroide y/o la formulación de micropartículas de corticosteroides. En algunas realizaciones, la liberación sostenida en estado estacionario de corticosteroides no suprimirá de manera adversa el eje HPA.

[0010] En algunas realizaciones, se provee una formulación controlada o de liberación sostenida en la que una matriz de micropartículas (tal como PLGA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide y la formulación puede exhibir o no una liberación rápida inicial, también denominada aquí como una "ráfaga" inicial del corticosteroide durante un primer periodo de tiempo comprendido entre 0 y 14 días, por ejemplo, entre el comienzo del día 1 hasta el final del día 14, además de la liberación sostenida en estado estacionario del corticosteroide durante un segundo período de tiempo de al menos dos semanas, preferiblemente al menos tres semanas, incluyendo hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días. Debe observarse que cuando se miden los niveles de corticosteroides in vitro, puede observarse una ráfaga inicial ocasional de liberación de corticosteroides de la formulación de micropartículas, pero esta ráfaga inicial puede o no puede verse in vivo. En otra realización, se provee una formulación controlada o de liberación sostenida en la que una matriz de micropartículas (tal como PLGA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación puede presentar o no una liberación rápida inicial, también referida aquí como una "ráfaga" inicial del corticosteroide durante un primer periodo de tiempo comprendido entre 0 y 14 días, por ejemplo, entre el comienzo del día 1 hasta el final del día 14, además de la liberación sostenida y en estado estacionario del corticosteroide durante un segundo período de tiempo de al menos dos semanas, preferiblemente al menos tres semanas, incluyendo hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días, cuando se libera la liberación sostenida en estado estacionario de corticosteroide a una tasa que no suprime el eje HPA a un nivel superior al 50% al día 14 después de la administración. En algunas realizaciones, la liberación sostenida, en estado estacionario de corticosteroides no suprimirá de manera adversa el eje HPA, por ejemplo, el nivel de supresión del eje HPA a, o menos del 35% por el día 14 después de la administración. En algunas realizaciones, la liberación sostenida en estado estacionario de corticosteroides no suprime significativamente el eje HPA, por ejemplo, el nivel de supresión del eje HPA es insignificante y/o indetectable al día 14 después de la inyección. En algunas realizaciones, la liberación sostenida en estado estacionario de corticosteroides no suprime significativamente el eje HPA, por ejemplo, el nivel de supresión del eje HPA es insignificante en todo momento después de la inyección. En algunas realizaciones, la longitud de liberación sostenida está entre 21 días y 90 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación sostenida está entre 21 días y 60 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación sostenida está entre 14 días y 30 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación del componente de "ráfaga" inicial está entre 0 y 10 días, por ejemplo entre el comienzo del día 1 hasta el final del día 10. En algunas realizaciones, la longitud de liberación del componente de "ráfaga" inicial está comprendido entre 0 y 6 días, por ejemplo entre el comienzo del día 1 hasta el final del día 6. En algunas realizaciones, la longitud del componente de" ráfaga" inicial está comprendida entre 0 y 2 días, por ejemplo entre el comienzo de día 1 hasta el final del día 2. En algunas realizaciones, la longitud del componente de "ráfaga" inicial está comprendida entre 0 y 1 día, por ejemplo entre el comienzo del día 1 hasta el final del día 1.

[0011]

Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí pueden usarse en combinación con cualquiera de una variedad de agentes terapéuticos, también denominados aquí como "coterapias". Por ejemplo, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides pueden usarse en combinación con una solución o suspensión de corticosteroides de liberación inmediata, que provee altas exposiciones localestá entre 1 día y 14 días después de la administración y que producen exposiciones sistémicas que pueden estar asociadas con la supresión transitoria del eje HPA. Por ejemplo, se espera que 40 mg de acetonida de triamcinolona de liberación inmediata coadministrado con la formulación de micropartículas de corticosteroides en el espacio intraarticular produzcan altas concentraciones locales que duran aproximadamente 12 días. Estas altas concentraciones locales estarían asociadas con el pico de concentración plasmática de acetonida de triamcinolona de aproximadamente 10 ng/ml el día 1 y durante el transcurso de los primeros 12 días de liberación dla acetonida de triamcinolona desde el espacio intraarticular estarían asociados con la supresión transitorio del eje HPA con un efecto máximo de aproximadamente 60% de supresión del cortisol en el día 1-2 (Derendorf et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration." Clin Pharmacol Ther. 39 (3) 1986): 313-7). Al día 12, la contribución del componente de liberación inmediata a la concentración plasmática sería pequeña, menor de 0.1 ng/ml, y la contribución a la concentración intraarticular del componente de liberación inmediata también sería pequeña. Sin embargo, al día 12 y más allá, la formulación de micropartículas de corticosteroides continuaría liberando corticosteroide en el espacio intraarticular a una tasa que prolonga la duración del efecto terapéutico y no suprime el eje HPA. En algunas realizaciones, se utiliza el mismo corticosteroide tanto en los componentes de liberación inmediata como de liberación sostenida. En algunas realizaciones, el componente de liberación inmediata contiene un corticosteroide que es diferente del componente de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la liberación sostenida en estado estacionario de corticosteroide no suprimirá de manera adversa el eje HPA. En algunas realizaciones, el período de liberación sostenida está entre 21 días y 90 días. En algunas realizaciones, el período de liberación sostenida está entre 21 días y 60 días. En algunas realizaciones, el período de liberación sostenida está entre 14 días y 30 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local atribuible al componente de

liberación inmediata dura entre 1 día y 14 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local atribuible al componente de liberación inmediata dura entre 1 día y 10 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local atribuible al componente de liberación inmediata dura entre 1 días y 8 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local atribuible al componente de liberación inmediata dura entre 1 días y 6 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local atribuible al componente de liberación inmediata dura entre 1 día y 4 días.

[0012] Tras la administración, la formulación de micropartículas de corticosteroides puede proveer una liberación inicial de corticosteroide en el sitio de administración, por ejemplo, en el espacio intraarticular y/o en el espacio peri-articular. Una vez que ha cesado la liberación inicial de corticosteroides, la liberación controlada o sostenida de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides continúa provetendo concentraciones terapéuticas (por ejemplo, intraarticulares y/o peri-articulares) de corticosteroides para suprimir la inflamación, mantener la analgesia y/o disminuir, detener o revertir el daño estructural a los tejidos durante un período adicional de terapia después de la administración (Figura 1, trazos superiores). Sin embargo, la exposición sistémica asociada con el componente de liberación sostenida no suprime el eje HPA (Figura 1, trazos inferiores). Por lo tanto, la invención incluye terapias y formulaciones que pueden presentar una liberación inicial de corticosteroides seguida por liberación controlada o sostenida donde la terapia comprende un período de terapia en donde el corticosteroide se libera del componente de liberación sostenida y los niveles plasmáticos del corticosteroide no suprime el eje HPA.

[0013] En algunas realizaciones, la longitud de liberación sostenida está entre 21 días y 90 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación sostenida está entre 21 días y 60 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación sostenida está entre 14 días y 30 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 14 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 10 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 8 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 6 días. En algunas realizaciones, la longitud de liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 4 días.

[0014] La invención provee poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide de Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en, mezclado, encapsulado o de otra manera asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase B está entre 22% a 28% de las micropartículas.

[0015] La invención también provee una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase B que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase B, en donde el corticosteroide de Clase B está entre 22% a 28% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0016] La invención también provee formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en la que el ácido láctico - ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g; (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico está protegido terminalmente con ácido carboxílico.

[0017] En algunas realizaciones de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25.

[0018] La invención también provee poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide de Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en, mezclado, encapsulado o de otra manera asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico de peso molecular mixto, en donde el corticosteroide de Clase B está entre 12% 28% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye un corticosteroide de Clase B y una micropartícula hecha usando una formulación PLGA de 75:25 con dos polímeros de PLGA, uno de bajo peso molecular y uno de alto peso molecular en una relación de dos a uno, respectivamente. El PLGA de bajo peso molecular tiene un peso molecular de rango de 15-35 kDa y un rango de viscosidad inherente de 0,2 a 0,35 dL/g y el PLGA de alto peso molecular tiene un rango de 70-95 kDa y un rango de viscosidad inherente de 0,5 a 0,70 dL/g. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de PLGA TCA/75: 25, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM.

Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0019] La invención también provee poblaciones de micropartículas que incluyen un corticoesteroide de Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en, mezclado, encapsulado o de otra manera asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene 10-20% de tribloque (PEG-PLGA-PEG) que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,6 a 0,8 dL/g, en la que el corticosteroide de Clase B está entre 22% a 28% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye un corticosteroide de Clase B y una micropartícula hecha usando una formulación PLGA de 75:25 y que contien 10-20% de tribloque (PEG-PLGA-PEG) que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,6 a 0,8 dL/gramo. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides TCA/75:25 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0020] Estas formulaciones, preparaciones y poblaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase B, cuando se administran a un paciente, presentan efectos colaterales indeseables reducidos en el paciente, por ejemplo, efectos indeseables en el cartílago de un paciente u otro tejido estructural, en comparación con la administración, por ejemplo administración en el espacio intraarticular de una articulación, de una cantidad equivalente del corticosteroide de Clase B sin ninguna micropartícula u otro tipo de incorporación, mezcla o encapsulación.

[0021] En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B es acetónido de triamcinolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide contenida en las micropartículas está en el rango de 10-90 mg, donde el corticosteroide de Clase B está entre 12-28% de la micropartícula, por ejemplo, entre 22-28% de la micropartícula (es decir, cuando el corticosteroide es del 28% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 35,7-321,4 mg, y así sucesivamente para todos los valores está entre 22-28% de la dosis de carga, cuando el corticosteroide es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 40-360 mg, cuando el corticosteroide es 22% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 45,5-409,1 mg, cuando el corticosteroide es 12% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 83,3 -750 mg, y así sucesivamente para todos los valores está entre 12-28% de dosis de carga). En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B contenido en las micropartículas es 12-28% de la micropartícula, por ejemplo, entre 22-28% de la micropartícula y la dosis total de corticosteroide está en un rango seleccionado entre 10-80 mg, 10-70 mg, 10-60 mg, 10-50 mg, 10-40 mg, 10-30 mg, 10-20 mg, 20-90 mg, 20-80 mg, 20-70 mg, 20-60 mg, 20 -50 mg, 20-40 mg, 20-30 mg, 30-90 mg, 30-80 mg, 30-70 mg, 30-60 mg, 30-50 mg, 30-40 mg, 40-90 mg, 40 -80 mg, 40-70 mg, 40-60 mg, 40-50 mg, 50-90 mg, 50-80 mg, 50-70 mg, 50-60 mg, 60-90 mg, 60-80 mg, 60 70 mg, 70-90 mg, 70-80 mg y 80-90 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B se libera entre 14 días y 90 días.

[0022] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm, por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0023] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% y el 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0024] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye acetónida de triamcinolona (TCA) y una micropartícula hecha usando formulación PLGA 75:25 que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,3 a 0,5 dL/g y/o un peso molecular en el rango de 40-70 kDa, por ejemplo entre 50-60 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides TCA/75: 25 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0025] Para las formulaciones de micropartículas TCA/75: 25 PLGA, el rango de porcentaje de carga de TCA está entre 22-28%. En una realización, el porcentaje de carga de TCA en las micropartículas en 25%.

[0026] Las micropartículas en las formulaciones de micropartículas TCA PLGA pueden formularse usando polímeros PLGA que tienen un rango de pesos moleculares de 40 a 70 kDa, más preferiblemente de 50 a 60 kDa y un rango de viscosidades inherentes de 0,5 a 0,5 dL/g, lo más preferiblemente de 0,38 a 0,42 dL/g.

[0027] Para las formulaciones de micropartículas de TCA/75:25 PLGA, la dosis total de corticosteroides contenida en las micropartículas está en el rango de 10-90 mg, donde TCA está entre 22-28% de la micropartícula (es decir, cuando el TCA es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 40-360 mg, cuando el TCA es del 22% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 45,5-409,1 mg, cuando el TCA es el 28% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 35,7-321,4 mg, y así sucesivamente para todos los valores entre 22-28% de dosis de carga). En algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide contenida en las micropartículas está en un rango seleccionado entre 10-80 mg, 10-70 mg, 10-60 mg, 10-50 mg, 10-40 mg, 10-30 mg, 10-20 mg, 20-90 mg, 20-80 mg, 20-70 mg, 20-60 mg, 20-50 mg, 20-40 mg, 20-30 mg, 30-90 mg, 30-80 mg, 30-70 mg, 30-60 mg, 30-50 mg, 30-40 mg, 40-90 mg, 40-80 mg, 40-70 mg, 40-50 mg, 50-90 mg, 50-80 mg, 50-70 mg, 50-60 mg, 60-90 mg, 60-80 mg, 60-70 mg, 70-90 mg, 70-80 mg y 80-90 mg.

[0028] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartículas TGA/75:25 PLGA, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% y el 0% de porcentaje en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0029] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye acetonida de triamcinolona (TCA) y una micropartícula hecha usando formulación PLGA 75:25 y conteniendo 10-20% de tribloque (PEG-PLGA-PEG) que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,6 a 0,8 dL/g. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides TCA/75: 25 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0030] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye acetonida de triamcinolona (TCA) y una micropartícula hecha usando formulación 75:25 PLGA con dos polímeros PLGA, uno de bajo peso molecular y uno de alto peso molecular en una relación de dos a uno, respectivamente. El PLGA de bajo peso molecular tiene un peso molecular de 15-35 kDa y un rango de viscosidad inherente de 0,2 a 0,35 dL/g y el PLGA de alto peso molecular tiene un rango de 70-95 kDa y un rango de viscosidad inherente de 0,5 a 0,70 dL/g. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides TCA/75: 25 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0031] Estas formulaciones, preparaciones y sus poblaciones de micropartículas de TCA, cuando se administran a un paciente, presentan efectos colaterales indeseables reducidos en el paciente, por ejemplo, efectos indeseables sobre el cartílago de un paciente u otro tejido estructural, en comparación con la administración, por ejemplo, administración en espacio intraarticular de una articulación, de una cantidad equivalente de TCA sin ninguna micropartícula u otro tipo de incorporación, mezcla o encapsulación.

[0032] En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B es budesonida o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, la budesonida se incorpora en una matriz de copolímero de ácido glicólico-ácido láctico, en la que la budesonida (o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) comprende entre 22% a 28% de las micropartículas.

[0033] En algunas realizaciones, la budesonida o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se incorpora en una preparación de liberación controlada o sostenida que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene la budesonida (o un análogo

químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), en donde la budesonida comprende entre 22% y 28% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0034] En algunas realizaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico comprende un extremo final ácido. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25. En algunas realizaciones, las micropartículas incluyen además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG está entre 25% a 0% de porcentaje en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad. En algunas realizaciones, la budesonida o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0035] En algunas realizaciones, la budesonida o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se incorpora en una formulación que incluye micropartículas de liberación sostenida o controladas que incluyen la budesonida o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la budesonida comprende entre 22% y 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40 o una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 50:50.

[0036] En algunas realizaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico comprende un extremo final ácido. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25. En algunas realizaciones, las micropartículas incluyen además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG está entre 25% a 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones, la budesonida o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0037] En otra realización, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye un corticosteroide de Clase A, C o D y una micropartícula hecha usando una formulación 50:50 PLGA. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase A es prednisolona. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase C es betametasona. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase D es fluticasona o propionato de fluticasona. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de clase A, C o D, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0038] Para las formulaciones de micropartículas PLGA de Clase A y/o Clase C, el rango del porcentaje de carga de corticosteroides está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15%-30%. Para las formulaciones de micropartículas PLGA de Clase D, el rango de porcentaje de carga de corticosteroides está entre 8-20%.

[0039] Las micropartículas en las formulaciones de micropartículas PLGA de Clase A, C o D se pueden formular usando polímeros de PLGA que tienen un rango de viscosidades inherentes de 0,35 a 0,5 dL/g y pesos moleculares aproximados de 40 kDa a 70 kDa.

[0040] Estas formulaciones, preparaciones y sus poblaciones de micropartículas de corticosteroides de clase A, C o D, cuando se administran a un paciente, presentan efectos colaterales indeseables reducidos en el paciente, por ejemplo, efectos indeseables sobre el cartílago de un paciente u otro tejido estructural, en comparación con la administración, por ejemplo la administración dentro del espacio intraarticular de una articulación, de una cantidad equivalente del corticosteroide de Clase A, C o D ausente de cualquier micropartícula u otro tipo de incorporación, mezcla o encapsulación.

[0041] La invención provee poblaciones de micropartículas que incluyen un corticoesteroide de Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado, mezclado, encapsulado o de otro modo asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase A está comprendido entre 15% y 30% de las micropartículas.

[0042] La invención también provee preparaciones de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase A que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase A, en donde el corticosteroide de Clase A está entre 10% a 40%, por ejemplo entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0043] La invención provee formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que incluyen un corticosteroide de Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el Corticosteroide de Clase A está entre el 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es ácido carboxílico protegido en el extgremo.

[0044] En algunas realizaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.

[0045] En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase A es prednisolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, la dosis total del corticosteroide de Clase A contenida en las micropartículas está en un rango seleccionado de 10-250 mg, donde el corticosteroide de Clase A está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30% de la micropartícula (es decir, cuando el corticosteroide es el 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 100-2500 mg, cuando el corticosteroide es el 15% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 66,7-1666,7 mg cuando el corticosteroide es 20% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 50-1250 mg, cuando el corticosteroide es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 40-1000 mg, cuando el corticosteroide es 30% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 33,3-833,3 mg, cuando el corticosteroide es 40% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 25-625 mg y así sucesivamente para todos los valores entre 10-40% de la dosis de carga). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide está en el rango de 110-225 mg, 10-200 mg, 10-175 mg, 10-150 mg, 10-120 mg, 10-100 mg, 10-75 mg, 10-50 mg, 10-25 mg, 20-250 mg, 20-225 mg, 20-200 mg, 20-175 mg, 20-150 mg, 20-125 mg, 20-100 mg, 20-75 mg, 20-50 mg, 30-250 mg, 30-225 mg, 30-200 mg, 30-175 mg, 30-150 mg, 30-120 mg, 30-100 mg, 30-75 mg, 30-50 mg, 40-250 mg, 40-225 mg, 40-200 mg, 40-175 mg, 40-150 mg, 40-120 mg, 40-100 mg, 40-75 mg, 50-250 mg, 50-225 mg, 50-200 mg, 50-175 mg, 50-150 mg, 50-120 mg, 50-100 mg, 50-75 mg, 60-250 mg, 60-225 mg, 60-200 mg, 60-175 mg, 60-150 mg, 60-120 mg, 60-100 mg, 60-75 mg, 70-250 mg, 70-225 mg, 70-200 mg, 70-175 mg, 70-150 mg, 70-120 mg, 70-100 mg, 80-250 mg, 80-225 mg, 80-200 mg, 80-175 mg, 80-150 mg, 80-120 mg, 80-100 mg, 90-250 mg, 90-225 mg, 90-200 mg, 90-175 mg, 90-150 mg, o 90-120 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase A se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0046] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm a 100 µm, por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0047] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% y el 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0048] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye prednisolona y una micropartícula hecha usando una formulación PLGA 50:50 que tiene un peso molecular en el rango de 40 kDa a 70 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de prednisolona/50:50 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM.

[0049] Para las formulaciones de micropartículas de prednisolona/50:50 PLGA, el rango de porcentaje de carga de prednisolona está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30%.

[0050] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartículas de prednisolona/50:50 PLGA, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

*[0*051] La invención provee poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide de Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado, mezclado, encapsulado o de otro modo asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase C está entre 10% a 40% micropartículas, por ejemplo entre 15% a 30% de las micropartículas.

[0052] La invención también provee preparaciones de liberación controlada o sostenida de un corticoesteroide de Clase C que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase C, donde el corticosteroide de Clase C está entre 15% a 30% de la matriz de micropartícula de ácido láctico-copolímero de ácido glicólico.

[0053] La invención provee formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que tienen un corticosteroide de Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase C está entre el 15% y el 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico- ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un ácido carboxílico protegido en los extremos.

[0054] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.

[0055] En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase C es betametasona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis total del corticosteroide de Clase C contenido en las micropartículas está en un rango seleccionado de 2-250 mg, donde el corticosteroide de Clase C está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30% de la micropartícula (es decir, cuando el corticosteroide es el 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 20-2500 mg, cuando el corticosteroide es 15% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 13,3-1666,7 mg, cuando el corticosteroide es 20% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 10-1250 mg, cuando el corticosteroide es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 8-1000 mg, cuando el corticosteroide es 30% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 6,67-833,3 mg, cuando el corticosteroide es del 40% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 5-625 mg y así sucesivamente para todos los valores entre 10-40% de la dosis de carga). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide está en el rango de 2-225 mg, 2-200 mg, 2-175 mg, 2-150 mg, 2-120 mg, 2-100 mg, 2-75 mg, 2-60 mg, 2-55 mg, 2-50 mg, 2-45 mg, 2-40 mg, 2-35 mg, 2-30 mg, 2-25 mg, 2-20 mg, 2-15 mg, 2-10 mg, 4-225 mg, 4-200 mg, 4-175 mg, 4-150 mg, 4-120 mg, 4-100 mg, 4-75 mg, 4-60 mg, 4-55 mg, 4-50 mg, 4-45 mg, 4-40 mg, 4-35 mg, 4-30 mg, 4-25 mg, 4-20 mg, 4-15 mg, 4-10 mg, 5-225 mg, 5-200 mg, 5-175 mg, 5-150 mg, 5-120 mg, 5-100 mg, 5-75 mg, 5-60 mg, 5-55 mg, 5-50 mg, 5-45 mg, 5-40 mg, 5-35 mg, 5-30 mg, 5-25 mg, 5-20 mg, 5-15 mg, 5-10 mg, 6-225 mg, 6-200 mg, 6-175 mg, 6-150 mg, 6-120 mg, 6-100 mg, 6-75 mg, 6-60 mg, 6-55 mg, 6-50 mg, 6-45 mg, 6-40 mg, 6-35 mg, 6-30 mg, 6-25 mg, 6-20 mg, 6-15 mg, 6-10 mg, 8-225 mg, 8-200 mg, 8-175 mg, 8-150 mg, 8-120 mg, 8-100 mg, 8-75 mg, 8-60 mg, 8-55 mg, 8-50 mg, 8-45 mg, 8-40 mg, 8-35 mg, 8-30 mg, 8-25 mg, 8-20 mg, 8-15 mg, 8-10 mg, 10-225 mg, 10-200 mg, 10-175 mg, 10-150 mg, 10-120 mg, 10-100 mg, 10-75 mg, 10-50 mg, 10-25 mg, 20-250 mg, 20-225 mg, 20-200 mg, 20-175 mg, 20-150 mg, 20-125 mg, 20-100 mg, 20-75 mg, 20-50 mg, 30-250 mg, 30-225 mg, 30-200 mg, 30-175 mg, 30-150 mg, 30-120 mg, 30-100 mg, 30-75 mg, 30-50 mg, 40-250 mg, 40-225 mg,

40-200 mg, 40-175 mg, 40-150 mg, 40-120 mg, 40-100 mg, 40-75 mg, 50-250 mg, 50-225 mg, 50-200 mg, 50-175 mg, 50-150 mg, 50-120 mg, 50-100 mg, 50-75 mg, 60-250 mg, 60-225 mg, 60-200 mg, 60-175 mg, 60-150 mg, 60-120 mg, 60-100 mg, 60-75 mg, 70-250 mg, 70-225 mg, 70-200 mg, 70-175 mg, 70-150 mg, 70-120 mg, 70-100 mg, 80-250 mg, 80-225 mg, 80-200 mg, 80-175 mg, 80-150 mg, 80-120 mg, 80-100 mg, 90-250 mg, 90-225 mg, 90-200 mg, 90-175 mg, 90-150 mg, o 90-120 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase C se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0056] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm, por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0057] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% al 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0058] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye betametasona y una micropartícula hecha usando una formulación 50:50 PLGA que tiene un peso molecular en el rango de 40 kDa a 70 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de betametasona/50:50 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0059] Para las formulaciones de micropartículas de betametasona/50:50 PLGA, el rango de porcentaje de carga de prednisolona está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30%.

[0060] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartículas de betametasona/50:50 PLGA, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% al 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0061] La invención provee poblaciones de micropartículas que incluyen un corticoesteroide de Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado, mezclado, encapsulado o de otro modo asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase D está comprendido entre 8% a 20% de las micropartículas, por ejemplo, entre 10% y 20% de las micropartículas.

[0062] La invención también provee una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase D que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase D, donde el corticosteroide de Clase D está entre 8% a 20%, por ejemplo, entre 10% a 20 % de las micropartículas de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0063] La invención provee formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que tienen un corticosteroide de Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase D está entre 8% a 20% de las micropartículas, por ejemplo entre 10% a 20% de las micropartículas, y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un ácido carboxílico protegido en los extremos.

[0064] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.

[0065] En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase D es propionato de fluticasona, fluticasona, o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas

realizaciones, la dosis total del corticosteroide de Clase D contenido en las micropartículas está en un rango seleccionado entre 1-250 mg, donde el corticosteroide de Clase D está entre 8-20% de la micropartícula (es decir, cuando el corticosteroide es 8% de la micropartícula está en el rango de 12,5-3125 mg, cuando el corticosteroide es 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 10-2500 mg, cuando el corticosteroide es 15% de la micropartícula, la micropartícula es en el rango de 6,67-1666,7 mg, cuando el corticosteroide es del 20% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 5-1250 mg, y así sucesivamente para todos los valores entre 10-20% de la dosis de carga). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide está en el rango de 1-225 mg, 1-200 mg, 1-175 mg, 1-150 mg, 1-120 mg, 1-100 mg, 1-75 mg, 1-60 mg, 1-55 mg, 1-50 mg, 1-45 mg, 1-40 mg, 1-35 mg, 1-30 mg, 1-25 mg, 1-20 mg, 1-15 mg, 1-10 mg, 2-225 mg, 2-200 mg, 2-175 mg, 2-150 mg, 2-120 mg, 2-100 mg, 2-75 mg, 2-60 mg, 2-55 mg, 2-50 mg, 2-45 mg, 2-40 mg, 2-35 mg, 2-30 mg, 2-25 mg, 2-20 mg, 2-15 mg, 2-10 mg, 3-225 mg, 3-200 mg, 3-175 mg, 3-150 mg, 3-120 mg, 3-100 mg, 3-75 mg, 3-60 mg, 3-55 mg, 3-50 mg, 3-45 mg, 3-40 mg, 3-35 mg, 3-30 mg, 3-25 mg, 3-20 mg, 3-15 mg, 3-10 mg, 4-225 mg, 4-200 mg, 4-175 mg, 4-150 mg, 4-120 mg, 4-100 mg, 4-75 mg, 4-60 mg, 4-55 mg, 4-50 mg, 4-45 mg, 4-40 mg, 4-35 mg, 4-30 mg, 4-25 mg, 4-20 mg, 4-15 mg, 4-10 mg, 5-225 mg, 5-200 mg, 5-175 mg, 5-150 mg, 5-120 mg, 5-100 mg, 5-75 mg, 5-60 mg, 5-55 mg, 5-50 mg, 5-45 mg, 5-40 mg, 5-35 mg, 5-30 mg, 5-25 mg, 5-20 mg, 5-15 mg, 5-10 mg, 6-225 mg, 6-200 mg, 6-175 mg, 6-150 mg, 6-120 mg, 6-100 mg, 6-75 mg, 6-60 mg, 6-55 mg, 6-50 mg, 6-45 mg, 6-40 mg, 6-35 mg, 6-30 mg, 6-25 mg, 6-20 mg, 6-15 mg, 6-10 mg, 8-225 mg, 8-200 mg, 8-175 mg, 8-150 mg, 8-120 mg, 8-100 mg, 8-75 mg, 8-60 mg, 8-55 mg, 8-50 mg, 8-45 mg, 8-40 mg, 8-35 mg, 8-30 mg, 8-25 mg, 8-20 mg, 8-15 mg, 8-10 mg, 10-225 mg, 10-200 mg, 10-175 mg, 10-150 mg, 10-120 mg, 10-100 mg, 10-75 mg, 10-50 mg, 10-25 mg, 20-250 mg, 20-225 mg, 20-200 mg, 20-175 mg, 20-150 mg, 20-125 mg, 20-100 mg, 20-75 mg, 20-50 mg, 30-250 mg, 30-225 mg, 30-200 mg, 30-175 mg, 30-150 mg, 30-120 mg, 30-100 mg, 30-75 mg, 30-50 mg, 40-250 mg, 40-225 mg, 40-200 mg, 40-175 mg, 40-150 mg, 40-120 mg, 40-100 mg, 40-75 mg, 50-250 mg, 50-225 mg, 50-200 mg, 50-175 mg, 50-150 mg, 50-120 mg, 50-100 mg, 50-75 mg, 60-250 mg, 60-225 mg, 60-200 mg, 60-175 mg, 60-150 mg, 60-120 mg, 60-100 mg, 60-75 mg, 70-250 mg, 70-225 mg, 70-200 mg, 70-175 mg, 70-150 mg, 70-120 mg, 70-100 mg, 80-250 mg, 80-225 mg, 80-200 mg, 80-175 mg, 80-150 mg, 80-120 mg, 80-100 mg, 90-250 mg, 90-225 mg, 90-200 mg, 90-175 mg, 90-150 mg, or 90-120 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase D se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0066] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm a 100 µm, por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

*[0*067] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% al 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0068] En una realización de estas poblaciones, preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartículas de corticosteroides incluye propionato de fluticasona o fluticasona, y una micropartícula hecha usando formulación 50:50 PLGA que tiene un peso molecular en el rango de 40 kDa a 70 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de fluticasona o propionato de fluticasona/50: 50 PLGA, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 µM. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0069] Para las formulaciones de micropartículas de fluticasona o propionato de fluticasona/50:50 PLGA, el rango de porcentaje de carga de prednisolona está entre 10-20%.

[0070] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartículas de propionato de fluticasona/propionato de fluticasona/50:50 PLGA, las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en la que la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% al 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad.

[0071] Estas realizaciones de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides han sido seleccionadas porque la combinación de clase de corticosteroide, tipo de micropartícula, peso molecular de los polímeros usados para crear las micropartículas, relación molar de lactida: glicólido y/o porcentaje de carga del corticosteroide exhiben

la cinética de liberación deseada. Estas realizaciones también exhiben la cinética de liberación deseada con una supresión de eje HPA prolongada mínima.

[0072] La invención provee métodos para tratar dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una población de micropartículas seleccionada de las siguientes poblaciones: (i) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas; (ii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase A comprende entre 15% al 30% de las micropartículas; (iii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas; y (iv) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitaria-adrenal (eje HPA). En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide de una manera de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol son iguales o inferiores al 35% en el día 14 después de la administración, por ejemplo después de la administración. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide de una manera controlada o de liberación sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes y/o indetectables por 14 días después de la administración. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide de una manera controlada o de liberación sostenida de manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes en cualquier momento después de la administración.

[0073] La invención provee métodos para tratar dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación controlada o sostenida seleccionada entre las siguientes preparaciones: (i) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase B que comprende un micropartícula de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase B, en donde el corticosteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (ii) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase A que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase A, en donde el corticosteroide de Clase A comprende entre 15% y 30% de la matriz de micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (iii) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticoesteroide de Clase C que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase C, en donde el corticosteroide de Clase C comprende entre 15% y 30% de la matriz de micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; y (iv) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase D que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase D, donde el corticosteroide de Clase D comprende entre 8% y 20% de la matriz de micropartículas de ácido láctico-ácido glicólico. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA). En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide de una manera de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol son iguales o inferiores al 35% por día 14 después de la administración, por ejemplo después de la administración. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide de una manera de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes y/o indetectables por 14 después de la administración. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide de una manera de liberación controlada o sostenida de manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes en cualquier momento después de la administración.

[0074] La invención provee métodos para tratar dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico ácido glicólico, en la que el corticoesteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,5 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40; (ii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en la

que el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55; (iii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y donde el copolímero de ácido láctico ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55; y (iv) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase D comprende entre 8% y 20% de las micropartículas y en la que el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA). En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide de una manera controlada o de liberación sostenida de manera que los niveles de supresión del cortisol estén por debajo o por debajo del 35% al día 14 después de la administración, por ejemplo después de la administración. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide de una manera de liberación controlada o sostenida de manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes y/o indetectables por 14 después de la administración. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide de una manera de liberación controlada o sostenida de manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes en cualquier momento después de la administración.

[0075] En algunas realizaciones, la población de micropartículas, la preparación o formulación de liberación controlada o sostenida se administra como una o más inyecciones intraarticulares. En algunas realizaciones, el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda y sinovitis. En algunas realizaciones, el paciente tiene bursitis aguda, bursitis subaguda, tenosinovitis no específica aguda, o epicondilitis.

[0076] En un aspecto, se provee un método para tratar el dolor y/o la inflamación en una articulación de un paciente que incluye administrar intraarticularmente (por ejemplo, mediante una o más inyecciones) a un paciente con enfermedad de las articulaciones (por ejemplo, osteoartritis o artritis reumatoide) una formulación que contiene uno o más corticosteroides, tales como las formulaciones aquí descritas. Las cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más corticosteroides se liberan durante un período de tiempo a una tasa que no suprime (por ejemplo, de forma adversa y/o mensurable) el eje HPA.

[0077] En otro aspecto, se provee un método para tratar el dolor y/o la inflamación en una articulación de un paciente que incluye administrar intraarticularmente (por ejemplo, mediante una o más inyecciones) una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más corticosteroides en una formulación a una paciente con enfermedad articular (por ejemplo, osteoartritis o artritis reumatoide). La formulación tiene una formulación de micropartículas de liberación sostenida que puede o no liberar niveles detectables de corticosteroide durante un período de tiempo después de la administración y que libera una cantidad detectable de corticosteroides después de la administración, donde la tasa de liberación de corticosteroides de la formulación de micropartícula de liberación sostenida no suprime de manera adversa el eje HPA. En algunas realizaciones, el corticosteroide liberado de la formulación de micropartículas de liberación sostenida no suprimirá mensurable el eje HPA.

[0078] De acuerdo con ciertas realizaciones de los métodos anteriores, la formulación comprende una población de micropartículas de polímero biodegradables que contienen los corticosteroides. En algunas realizaciones, los corticosteroides son del 2% al 75% (p/p) de las micropartículas, preferiblemente aproximadamente del 5% al 50% (p/p) de las micropartículas y más preferiblemente del 5% al 40% o del 10% al 30% (p/p) de las micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de masa entre 10 µm y 100 µm. En algunas realizaciones, las micropartículas se forman a partir de un hidrogel, ácido hialurónico, PLA o PLGA. Por ejemplo, las micropartículas se forman a partir de PLGA con una relación de copolímero de lactida a glicolida de aproximadamente 45:55 a aproximadamente 80:20. En algunas realizaciones, el corticosteroide es betametasona, dexametasona, acetonida de triamcinolona, triamcinolona hexacetonida, prednisolona, metilprednisolona, budesonida, mometasona, ciclesonida, fluticasona, sales de los mismos, ésteres de los mismos o combinaciones de los mismos.

[0079] En aún otro aspecto más, se provee una composición que incluye una población de micropartículas de polímero biodegradable que contienen corticosteroides. Por ejemplo, el corticosteroide es betametasona, dexametasona, acetonida de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona, prednisolona, metilprednisolona, budesonida, mometasona, ciclesonida, fluticasona, sales de los mismos, ésteres de los mismos o combinaciones de los mismos. Cuando la composición se administra intraarticularmente (por ejemplo, mediante una o más

inyecciones), se libera una cantidad terapéuticamente efectiva de corticosteroides durante un periodo de tiempo a una tasa que no suprime el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados no suprimirán de manera adversa el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados no suprimirán mensurablemente el eje HPA.

[0080] En todavía un aspecto adicional , se provee una composición que incluye una población de micropartículas de polímero biodegradables que contienen corticosteroides. Por ejemplo, el corticosteroide es betametasona, dexametasona, acetonida de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona, prednisolona, metilprednisolona, budesonida, mometasona, ciclesonida, fluticasona, sales de los mismos, ésteres de los mismos o combinaciones de los mismos. Cuando la composición se administra intraarticularmente (por ejemplo, mediante una o más inyecciones), se liberan cantidades terapéuticamente efectivas de corticosteroides después de la administración desde un primer componente durante un primer periodo de tiempo y desde un componente de liberación sostenida para una segunda longitud de tiempo. Además, la tasa de corticosteroides liberados del componente de liberación sostenida no suprime el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados del componente de liberación sostenida durante el segundo periodo de tiempo no suprimirán de manera adversa el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados del componente de liberación sostenida durante el segundo periodo de tiempo no suprimirá de manera mensurable el eje HPA. En algunas realizaciones, el primer componente comprende una solución o suspensión que contiene un corticosteroide. En algunas realizaciones, el primer componente contiene un corticosteroide que es diferente del componente de liberación sostenida. En otras realizaciones, se usa el mismo corticosteroide tanto en los componentes de la primera liberación como en los de liberación sostenida.

[0081] De acuerdo con ciertas realizaciones de las composiciones anteriores, los corticosteroides son del 2% al 75% (p/p) de las micropartículas, preferiblemente del 5% al 50% (p/p) de las micropartículas y más preferiblemente del 5% al 40% (p/p) de las micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de masa entre 10 µm y 100 µm. En algunas realizaciones, las micropartículas se forman a partir de un hidrogel, ácido hialurónico, PLA o PLGA. Por ejemplo, las micropartículas se forman a partir de PLGA con una relación de copolímero de lactida a glicolida de aproximadamente 45:55 a aproximadamente 80:20. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además una solución o suspensión que contiene corticosteroides. En algunas realizaciones, la solución o suspensión que contiene corticosteroides contiene un corticosteroide que es diferente del encontrado en las micropartículas.

[0082] La invención también provee métodos para retardar, detener o rfevertir el daño estructural progresivo del tejido asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una población de micropartículas seleccionada de las siguientes poblaciones: (i) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas; (ii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase A comprende entre 15% y 30% de las micropartículas; (iii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas; y (iv) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide de Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA).

[0083] La invención también provee métodos para retardar, detener o revertir el daño estructural progresivo del tejido asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación controlada o sostenida seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase B que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase B, en donde el corticosteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (ii) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase A que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase A, en donde el corticosteroide de Clase A comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico ácido glicólico; (iii) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticoesteroide de Clase C que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase C, en donde el corticosteroide de Clase C comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; y (iv) una preparación de liberación controlada o sostenida de un corticosteroide de Clase D que comprende una micropartícula de copolímero

de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase D, en donde el corticosteroide de Clase D comprende entre 8% a 20% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA).

[0084] La invención también provee métodos para retardar, detener o revertir el daño progresivo del tejido estructural asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticoesteroide de Clase B comprende entre 22% a 28% de micropartículas y en donde el copolímero de ácido glicólico ácido láctico tiene una de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,3 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40; (ii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 50:50; (iii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide de Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el ácido láctico- ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 50:50; y (iv) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticoesteroide de Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico -ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g; o (3) una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 50:50. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA).

[0085] En algunas realizaciones, la población de micropartículas, la preparación o formulación de liberación controlada o sostenida se administra como una o más inyecciones intraarticulares. En algunas realizaciones, el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda y sinovitis. En algunas realizaciones, el paciente tiene bursitis aguda, bursitis subaguda, tenosinovitis inespecífica aguda, o epicondilitis.

[0086] La invención también provee métodos para retardar, detener, revertir o inhibir de otro modo el daño progresivo del tejido estructural asociado con la enfermedad inflamatoria crónica, por ejemplo, el daño al cartílago asociado con la osteoartritis. En una realización, el método incluye la administración a un paciente, por ejemplo administración local, de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más corticosteroides en una formulación, en la que la formulación libera los corticosteroides durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA). Los métodos para evaluar el efecto de las formulaciones de corticosteroides sobre la progresión de la enfermedad incluyen estudios clínicos controlados que evalúan los puntos finales clínicos y/o emplean tecnologías de imagen como, por ejemplo, Generación de imágenes por Resonancia Magnética (MRI) para determinar los efectos sobre la estructura en tejidos inflamados crónicamente, por ejemplo los efectos sobre el volumen del cartílago y otras estructuras articulares y peri-articulares en la osteoartritis y la artritis reumatoide. (Véase, por ejemplo, Eckstein F, et al. "Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment." Osteoarthritis Cartilage 14 Suppl A (2006): A46-75; Lo GH, et al. "Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density." Arthritis Rheum 52 (2005): 2814-21; and Lo GH, et al. "The ratio of medial to lateral tibial plateau bone mineral density and compartment-specific tibiofemoral osteoarthritis." Osteoarthritis Cartilage 14 (2006): 984-90, el contenido de cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad) Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí parecen presentar pocos o ningún efecto negativo, por ejemplo, daño estructural del tejido, y a partir de los datos preliminares y los estudios descritos en los Ejemplos a continuación, estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides parecen tener un efecto positivo, por ejemplo, retardar, detener o revertir el daño estructural del tejido.

[0087] La invención también provee métodos para tratar el dolor y/o la inflamación de un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más corticosteroides en una formulación, en la que la formulación libera los corticosteroides durante al menos 14 días a una tasa que no suprime negativamente el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA).

[0088] La invención también provee métodos para fabricar las formulaciones de micropartículas de corticosteroides. Las formulaciones de micropartículas provistas aquí pueden fabricarse usando cualquiera de una variedad de métodos adecuados.

[0089] Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de clase B, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en los Ejemplos provistos a continuación. Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de clase B, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en la Patente U.S. No. 7,261,529 y en la Patente U.S. No. 7,758,778, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Por ejemplo, las micropartículas se fabrican usando un proceso de evaporación de solvente en donde el corticosteroide de Clase B se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y la mezcla se trata para eliminar el solvente de la mezcla, produciendo así micropartículas.

[0090] En algunas realizaciones, el proceso de evaporación del solvente utiliza un aparato de secado por aspersión o de lecho fluido para eliminar el solvente y producir micropartículas. En algunas realizaciones, el proceso de evaporación del solvente utiliza un disco rotatorio. Por ejemplo, el disco rotatorio es el disco rotatorio como se describe en la patente U.S. No. 7,261,529 y la patente de U.S. No. 7,758,778.

[0091] Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase B, en algunas realizaciones en las que el corticosteroide de Clase B es TCA, las micropartículas se fabrican usando un procedimiento de emulsión de sólido en aceite en agua en donde TCA se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se añade a un solvente acuoso para producir micropartículas.

[0092] Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase A, C y/o D, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en los Ejemplos provistos a continuación. Para las formulaciones de corticosteroides de Clase A, C y/o D, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en la Publicación PCT No. WO 95/13799, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Por ejemplo, las micropartículas se fabrican usando un procedimiento de emulsión de sólido en aceite en agua en donde el corticosteroide de Clase A, corticosteroide de Clase C y/o corticosteroide de Clase D se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se añade a un solvente acuoso parfa producir micropartículas.

[0093] La invención también provee formulaciones de liberación sostenida o controlada a largo plazo que incluyen un corticosteroide incorporado o de otro modo asociado con una matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en la que la micropartícula libera el corticosteroide durante un período de más de 45 días, superior a 60 días, mayor de 75 días o por lo menos 90 días. En una realización preferida, la formulación a largo plazo es una "Formulación de Noventa Días" en la que el corticosteroide se libera de la micropartícula durante un período de al menos 90 días.

[0094] En algunas realizaciones de estas formulaciones a largo plazo, por ejemplo, Formulaciones de Noventa Días, la preparación a largo plazo de liberación controlada o sostenida incluye un corticosteroide de Clase B que está incorporado o de otro modo asociado con una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide de Clase B, en donde el corticoesteroide de Clase B comprende entre el 5% al 15%, por ejemplo entre 6% y 15%, entre 7% y 15%, entre 8% y 15%, entre 9% y 15%, entre 10% y 15%, entre 6% y 14%, entre 7% y 14%, entre 8% y 14%, entre 9% y 14%, entre 10% y 14%, entre 6% y 13%, entre 7% y 13%, entre 8% y 13%, entre 9% y 13%, entre 10% y 13%, entre 6% y 12%, entre 7% y 12%, entre 8% y 12%, entre 9% y 12%, entre 10% y 12%, entre 6% y 11%, entre 7% y 11%, entre 8% y 11%, entre 9% y 11%, entre 10% y 11 %, de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, y en donde la micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico libera el corticosteroide de Clase B durante un período de al menos 75 días. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B comprende aproximadamente el 10% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0095] En algunas realizaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B es acetónido de triamcinolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40 o del rango de aproximadamente 80:20 a 50:50. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25. En algunas realizaciones, las micropartículas incluyen además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en

donde la unidad estructural de PEG está entre 25% a 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir la cinética de liberación sostenida de corticosteroides deseada y el perfil de biodisponibilidad. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B se libera durante al menos 90 días. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico incluye un extremo terminal de éster.

[0096] En algunas realizaciones de estas formulaciones a largo plazo, por ejemplo, Formulaciones de Noventa Días, la formulación incluye micropartículas de liberación controlada o sostenida a largo plazo que tienen un corticosteroide de Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde las micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico liberan el corticosteroide de Clase B durante un período de al menos 75 días, en donde las micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico incluyen una mezcla de copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico, en la que el corticosteroide de Clase B comprende entre 5% a 15% de las micropartículas, por ejemplo between 6% y 15%, entre 7% y 15%, entre 8% y 15%, entre 9% y 15%, entre 10% y 15%, entre 6% y 14%, entre 7% y 14%, entre 8% y 14%, entre 9% y 14%, entre 10% y 14%, entre 6% y 13%, entre 7% y 13%, entre 8% y 13%, entre 9% y 13%, entre 10% y 13%, entre 6% y 12%, entre 7% y 12%, entre 8% y 12%, entre 9% y 12%, entre 10% y 12%, entre 6% y 11%, entre 7% y 11%, entre 8% y 11%, entre 9% y 11%, entre 10% y 11%, y en donde la mezcla de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico comprende un primer copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 110 a 150 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0,6 a 1,0 dL/g; o (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40 o una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 50:50 y un segundo copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad inherente en el rango de 0,2 a 0,4 dL/g; o (iii) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40 o una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 50:50.

[0097] En algunas realizaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B es acetónido de triamcinolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 µM, 20-90 µM, 30-100 µM, 30-90 µM, o 10-90 µM. Se entiende que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada podría estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio. En algunas realizaciones, el primer copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, el segundo copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o ambos tienen una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40. En algunas realizaciones, el primer copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, el segundo copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o ambos tienen una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25. En algunas realizaciones, las micropartículas incluyen además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG está entre 25% a 0% en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B se libera durante al menos 90 días. En algunas realizaciones, el primer copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, el segundo copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o ambos incluyen un extremo de extremo terminal de éster.

[0098] En algunas realizaciones de estas formulaciones de liberación sostenida o controlada a largo plazo, el corticosteroide de Clase B es acetonida de triamcinolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la dosis total de corticosteroide contenido en las micropartículas está en el rango de 10-100 mg, donde el corticosteroide de Clase B está entre 5% -15% de la micropartícula, por ejemplo, aproximadamente 10% de la micropartícula (es decir, cuando el corticosteroide es 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 90-1000 mg, y así sucesivamente para todos los valores está entre 5% -15% de la dosis de carga, por ejemplo, cuando el corticosteroide es 15% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 66,67-666,67 mg, cuando el corticosteroide es 13% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 76,9-692,3 mg, cuando el corticosteroide es 7% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 142,9-1285,7 mg, cuando el corticosteroide es el 5% de la micropartícula, el micropartícula ticle está en el rango de 200-2000mgs). En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B contenido en las micropartículas es del 5% al 15% de la micropartícula, por ejemplo, aproximadamente el 10% de la micropartícula y la dosis total de corticosteroide está en un rango seleccionado entre 10-80 mg, 10-70 mg, 10-60 mg, 10-50 mg, 10-40 mg, 10-30 mg, 10-20 mg, 20-90 mg, 20-80 mg, 20-70 mg, 20-60 mg, 20-50 mg, 20-40 mg, 20-30 mg, 30-90 mg, 30-80 mg, 30-70 mg, 30-60 mg, 30-50 mg, 30-40 mg, 40-90 mg, 40-80 mg, 40-70 mg, 40-60 mg, 40-50 mg, 50-90 mg, 50-80 mg, 50-70 mg, 50-60 mg, 60-90 mg, 60-80 mg, 60-70 mg, 70-90 mg, 70-80 mg y 80-90 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide de Clase B se libera entre 14 días y 90 días, preferiblemente al menos 45 días, al menos 60 días, al menos 75 días o más de 90 días.

[0099] La invención también provee métodos para tratar el dolor o la inflamación en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación controlada o sostenida a largo plazo, por ejemplo, una Formulación de Noventa Días.

[0100] La invención también provee métodos para tratar el dolor o la inflamación en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación controlada o sostenida a largo plazo, por ejemplo, una Formulación de Noventa Días, en la que la preparación o la formulación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime negativamente el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA).

[0101] La invención también provee métodos para retardar, detener o revertir el daño progresivo del tejido estructural asociado con la enfermedad inflamatoria crónica en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación a largo plazo de liberación controlada o sostenida, por ejemplo, una Formulación de Noventa Días .

[0102] La invención también provee métodos para retardar, detener o revertir el daño estructural progresivo del tejido asociado con la enfermedad inflamatoria crónica en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación controlada o sostenida, por ejemplo, una Formulación de Noventa Días, en donde la población de micropartículas, la preparación o formulación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA).

[0103] En algunas realizaciones de estos métodos, la preparación o formulación de liberación controlada o sostenida se administra como una o más inyecciones. En algunas realizaciones de estos métodos, el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda y sinovitis.

[0104] La invención también provee métodos para fabricar preparaciones de liberación a largo plazo controladas o sostenidas, por ejemplo, Formulaciones de Noventa Días, usando un procedimiento de evaporación de solvente en donde el corticosteroide de Clase B se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y la mezcla se trata para eliminar el solvente de la mezcla, produciendo de este modo micropartículas. En algunas realizaciones de estos métodos, el proceso de evaporación del solvente utiliza un aparato de secado por aspersión o lecho fluido para eliminar el solvente y producir micropartículas. En algunas realizaciones de estos métodos, el proceso de evaporación del solvente utiliza un disco giratorio.

[0105] Se contempla que cuando sea apropiado, cualquier realización de la presente invención se puede combinar con una o más realizaciones adicionales de la presente invención, aunque las realizaciones se describen bajo diferentes aspectos de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

[0106]

La figura 1 es un gráfico que representa las concentraciones intraarticulares (línea continua superior) y las concentraciones sistémicas (línea continua inferior) del glucocorticoide administrado de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención después de la inyección intraarticular. La concentración sistémica de glucocorticoides asociada con la supresión clínicamente significativa del eje HPA se muestra como la línea punteada inferior. La línea punteada superior representa la concentración intraarticular mínima requerida para mantener la eficacia (definida como alivio del dolor e inflamación, o disminución, detención o reversión del daño estructural a los tejidos causados por enfermedades inflamatorias. La liberación sostenida del corticosteroide provee suficientes concentraciones intra-articulares para mantener la eficacia a largo plazo, y tiene un efecto transitorio, clínicamente insignificante sobre el eje HPA.

La Figura 2 es un gráfico que representa el cambio en la sensibilidad a lo largo del tiempo a la supresión de la producción endógena de cortisol (EC_{50} (ng/ml) frente al tiempo) para acetonida de triamcinolona 40 mg administrada intraarticularmente.

La Figura 3 es un gráfico que representa el cambio en la sensibilidad a lo largo del tiempo a la supresión de la producción endógena de cortisol (EC_{50} (ng/ml) frente al tiempo) para diversos corticosteroides administrados como una sola inyección intraarticular en la dosis indicada.

La figura 4 es un gráfico que representa los niveles plasmáticos de cortisol endógeno a lo largo del tiempo, sin ajuste (columna 1) para un cambio en la sensibilidad del eje HPA después de los corticosteroides intraarticulares y con el ajuste (columna 2) para un cambio en la sensibilidad del HPA después de corticosteroides intra-articulares. Estos

datos demuestran que la sensibilidad del eje HPA varía con el corticosteroide, la dosis y el tiempo, con implicaciones clínicamente importantes para la selección de dosis para el suministro sostenido en un espacio intraarticular.

La Figura 5 es un gráfico que representa el porcentaje de liberación acumulativa de un acetonida de triamcinolona nominal al 25% (p/p) en micropartículas PLGA 75:25.

La Figura 6 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol usando micropartículas nominales de 25% de TCA PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 7 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando micropartículas nominales de 25% de TCA PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 8 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de una segunda preparación de acetonida de triamcinolona nominal al 25% en micropartículas PLGA 75:25 usando una preparación alternativa.

La Figura 9 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días alcanza una supresión del cortisol inferior al 35% usando una segunda preparación de micropartículas nominales de 25% de TCA PLGA 75:25 hechas por una preparación alternativa. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 10 es un gráfico que representa: la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión de cortisol usando una segunda preparación de micropartículas nominales de 25% de TCA PLGA 75:25 hechas por una preparación alternativa. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 11 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona nominal al 25% en micropartículas PEG 1450/PLGA 75:25 al 5%.

La Figura 12 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona nominal al 25% en micropartículas PEG 3350/PLGA 75:25 al 10%.

La Figura 13 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol utilizando las micropartículas nominales de 25% de TCA al 5% de PEG 1450/PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 14 es una gráfica que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol utilizando las micropartículas nominales de 25% de TCA al 10% de PEG 3350/PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 15 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas nominales de 25% de TCA al 5% de PEG 1450/PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 16 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas nominales de 25% de TCA al 10% de PEG 3350/PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 17 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona de micropartículas PLGA 75:25 que contienen TCA AL 40%, 25% 20%, 15% y 10% nominal.

La Figura 18 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de las micropartículas que contienen TGA PLGA 75:25 (29 kDa) y PLGA 75:25 (54 kDa) de TCA al 25% nominal.

La Figura 19 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona en formulaciones de micropartículas PLGA 50:50.

La Figura 20 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona al 28,6% nominal en PLGA 75:25 más formulaciones de micropartículas Tribloque.

La Figura 21 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol utilizando las micropartículas nominales de TCA al 10% de Tribloque/PLGA 75:25 al 28,6%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 22 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se logra menos del 35% de supresión del cortisol utilizando las micropartículas nominales de TCA al 20% de Tribloque/PLGA 75:25 al 28,6%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 23 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas nominales de TCA al 28,6% de 10% de Tribloque/PLGA 75:25. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 24 es una gráfica que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas nominales de TCA al 28,6 5 de Tribloque/PLGA 75:25 al 20%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 25 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona nominal al 16,7% en formulaciones de micropartículas PLGA 75:25 de peso molecular mixto.

La Figura 26 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto de TCA al 16,7% nominal. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 27 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto de TCA al 16,7% nominal. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 28 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de acetonida de triamcinolona al 28,6% nominal en diversas formulaciones de micropartículas poliméricas.

La Figura 29 es un gráfico que representa el porcentaje de liberación acumulativa de Prednisolona al 28,6% nominal en la formulación de micropartículas PLGA 50:50.

La Figura 30 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol usando las micropartículas de PLGA 50:50 de PRED AL 28,6% nominal. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 31 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol utilizando las micropartículas de PLGA 50:50 de PRED al 28,6% nominales. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 32 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de una formulación de micropartículas de PLGA 50:50 de Betametasona al 28,6% nominal.

La Figura 33 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol utilizando micropartículas de PLGA 50:50 de BETA al 28,6% nominal. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de

inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 34 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando micropartículas de PLGA 50:50 de BETA al 28,6% nominal. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 35 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de la formulación de micropartículas PLGA 50:50 de propionato de fluticasona al 16,7% nominales.

La Figura 36 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días se consigue menos del 35% de supresión del cortisol usando micropartículas nominales de PLGA 50:50 de FLUT al 16,7%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 37 es un gráfico que representa la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol usando micropartículas nominales de PLGA 50:50 de FLUT al 16,7%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 38 es un gráfico que representa el porcentaje acumulativo de liberación de diversas formulaciones de micropartículas de PLGA de Propionato de Fluticasona.

La Figura 39 es un gráfico que representa la liberación porcentual acumulativa de la formulación de micropartículas de PLGA 50:50 de DEX al 28,6% nominal.

La Figura 40 es un gráfico que representa la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y dentro de 14 días alcanza una supresión del cortisol inferior al 35% y no afecta al eje HPA, menos de un 35% de supresión del cortisol utilizando micropartículas nominales de PLGA 50:50 de DEX al 28,6%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

Las Figuras 41A-41D son una serie de gráficos que representan los perfiles de concentración-tiempo medios de diversas dosis de TCA IR y FX006 en plasma de rata después de dosis intraarticulares únicas. Una formulación de micropartículas de TCA en micropartículas de formulación PLGA 75:25, denominada FX006, dosificada a 1,125 mg dio como resultado una absorción muy lenta de TCA en la circulación sistémica y una C_{max} marcadamente inferior en comparación con TCA IR. Las concentraciones de las primeras 72 h se presentan en las Figuras 41C y 41D en una escala de tiempo mayor.

La Figura 42 es un gráfico que representa la inhibición y recuperación de corticosteroides con TCA IR (liberación inmediata) y FX006 (formulación de micropartículas) en ratas.

La Figura 43 es un gráfico que representa la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de los niveles sistémicos de TCA y la inhibición de la corticosterona.

Las figuras 44A a 44C son una serie de gráficos que representan las puntuaciones del análisis de la marcha, un indicador de dolor, en ratas inyectadas con dosis de acetonida de triamcinolona de liberación inmediata (TCA IR) o micropartículas de TCA (FX006) en un modelo de osteoartritis. En la Figura 44A, FX006 a 0,28, 0,12 y 0,03 mg (dosis de TCA) se expresa como concentraciones de TCA de la formulación dosificadora (4,67, 2 y 0,5 mg/ml). En la Figura 44B, FX006 a 0,28 mg (dosis de TCA) se expresa como concentraciones de TCA de la formulación de dosificación (4,67 mg/ml). De forma similar, TCA IR a 0,03 mg se expresa como triamcinolona a 0,5 mg/ml. En la Figura 44C, FX006 a 0,28, 0,12 y 0,03 mg (dosis de TCA) se expresa como concentraciones de TCA de la formulación dosificadora (4,67, 2 y 0,5 mg/ml). De forma similar, TCA IR a 0,06 y 0,03 mg se expresa como triamcinolona a 1 y 0,5 mg/ml.

La Figura 45 es una gráfica que representa la respuesta de dolor pico después de repetidas reactivaciones de artritis en la rodilla derecha. Todos los tratamientos se administraron como una sola dosis de IA en la rodilla derecha el día 0.

La Figura 46 es un gráfico que representa el curso del tiempo de recuperación de corticosterona para diversos grupos en el estudio de ratas en un modelo de osteoartritis.

Las Figuras 47A-47B son una serie de gráficos que representan los datos de concentración-tiempo de TCA en plasma para diversos grupos en el estudio de ratas en un modelo de osteoartritis. Solamente los grupos que recibieron inyecciones de micropartículas de TCA (grupos FX006) se muestran en la Figura 47B en una escala ampliada.

La Figura 48 es un gráfico que representa las puntuaciones de histopatología de final de estudio para diversos grupos de tratamiento en el estudio en ratas en un modelo de osteoartritis.

La Figura 49 es un gráfico que representa el porcentaje acumulado de liberación de acetonida de triamcinolona al 10% nominal en una formulación de micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto, una emulsión de PLGA al 15%.

La Figura 50 es un gráfico que representa las micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto de TCA al 10% nominal, 15% de emulsión de PLGA y la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y en 14 días alcanza una supresión del cortisol inferior al 35%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 51 es un gráfico que representa las micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto de TCA al 10% nominal, 15% de emulsión de PLGA y la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión de cortisol. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 52 es un gráfico que representa el porcentaje de liberación acumulativa de acetonitrilo de triamcinolona nominal al 10% en formulación de micropartículas PLGA 75:25 de peso molecular mixto, emulsión de PLGA al 20%.

La Figura 53 es una gráfica que representa las micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto de TCA al 10% nominal, el 20% de emulsión de PLGA y la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y, en 14 días, produce menos del 35% de supresión de cortisol. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 54 es una gráfica que representa las micropartículas de PLGA 75:25 de peso molecular mixto de TCA nominal al 10%, 20% de emulsión de PLGA y la dosis humana calculada que no afecta al eje de HPA, menos del 35% de supresión de cortisol. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 55 es un gráfico que representa el porcentaje de liberación acumulativa de budesonida nominal al 25% en la formulación de micropartículas PLGA 75:25.

La Figura 56 es un gráfico que representa las micropartículas PLGA 75:25 de budesonida al 25% nominal, y la dosis humana calculada para conseguir la supresión transitoria del cortisol y, en 14 días, produce una supresión del cortisol inferior al 35%. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

La Figura 57 es un gráfico que representa las micropartículas PLGA 75:25 de de Budesonida nominal al 25%, y la dosis humana calculada que no afecta al eje HPA, menos del 35% de supresión del cortisol. Las líneas de puntos representan, de arriba a abajo del gráfico, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

Descripcion detallada de la invencion

[0107] La invención provee composiciones y métodos para el tratamiento del dolor y la inflamación utilizando corticosteroides. Las composiciones y métodos provistos aquí utilizan uno o más corticosteroides en una formulación de micropartículas. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son efectivas para tratar el dolor y/o la inflamación con una supresión mínima prolongada del eje HPA y/u otros efectos colaterales a largo plazo de la administración de corticosteroides. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son eficaces para retardar, detener, revertir o inhibir de otro modo el daño estructural a tejidos asociados con enfermedad progresiva con supresión mínima prolongada del eje HPA y/u otros efectos colaterales a largo plazo de la administración de corticosteroides. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí administran el corticosteroide en una dosis y de una manera de liberación sostenida tal que los niveles de supresión

de cortisol están en o por debajo del 35% al día 14 después de la inyección. En algunas realizaciones, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí liberan el corticosteroide en una dosis y de una manera de liberación controlada o sostenida de manera que los niveles de supresión del cortisol son insignificantes y/o no detectables por 14 post-inyección. De este modo, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides en estas realizaciones son efectivas en ausencia de cualquier supresión significativa del eje HPA. La administración de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí puede dar lugar a una "explosión" inicial de supresión del eje HPA, por ejemplo, dentro de los primeros días, dentro de los dos primeros días y/o dentro de las primeras 24 horas después de la inyección, 14 post-inyección, la supresión del eje HPA es inferior al 35%.

[0108] Se conoce el uso de micropartículas para administrar corticosteroides (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente US No. 20080317805). Además, se sabe que los corticosteroides son útiles para el tratamiento sintomático de la inflamación y el dolor.

[0109] Nuevos datos también sugieren que la sinovitis puede estar asociada con el daño estructural, por ejemplo, el deterioro del cartílago y otros peri-articulares asociados con la progresión de la osteoartritis y la artritis reumatoide. (véase, por ejemplo, other peri-articular associated with the progression of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. (*See e.g.*, Hill CL, et al. "Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis." Ann Rheum Dis 66 (2007):1599-603; van den Berg WB, et al. "Synovial mediators of cartilage damage and repair in osteoarthritis." In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. Osteoarthritis. Second ed. Oxford: Oxford University Press (2003): 147-55; Ayral X, et al. "Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis -- results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients." Osteoarthritis Cartilage 13 (2005):361-7; and Kirwan JR, et al. "Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev 2007:CD006356).

[0110] La administración de corticosteroides, en particular durante largos períodos de tiempo, puede tener una serie de efectos colaterales no deseados. El eje HPA, el mecanismo de retroalimentación interdependiente entre el hipotálamo, la glándula pituitaria y la corteza adrenal, puede ser suprimido por la administración de corticosteroides, lo que lleva a una variedad de efectos colaterales no deseados. Se ha atribuido el grado de supresión del eje HPA y la inhibición relacionada de la producción de cortisol endógeno a la potencia del corticosteroide, la dosis, la concentración sistémica, la unión a las proteínas, la tasa de eliminación (Meibohm et al. "Mechanism-based PK/PD model for the lymphocytopenia induced by endogenous and exogenous corticosteroids." Int J Clin Pharmacol Ther. 37(8) (1999):367-76) y, para un corticosteroide, un cambio en la sensibilidad del eje HPA (Derendorf et al. "Clinical PK/PD modelling as a tool in drug development of corticosteroids." Int J Clin Pharmacol Ther. 35(10) 1997: 481-8). Además, las dosis intra-articulares de corticoesteroides asociadas con un limitado beneficio anti-inflamatorio y analgésico a corto plazo (Hepper et al. "The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies." J Am Acad Orthop Surg. 17(10) 2009: 638-46) se han asociado con la supresión del eje HPA (Habib, "Systemic effects of intra-articular corticosteroids." Clin Rheumatol. 28(7) (2009): 749-56).

[0111] Los cambios en la sensibilidad a los efectos de los corticosteroides duante el tiempo deben alterar la dosificación clínica de esteroides, pero antes de la presente invención, esto no se ha entendido.

[0112] Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque se pueden usar en la práctica o pruebas de la presente invención cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica al que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente Especificación controlará.

Definiciones

[0113] Los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique tra cosa.

[0114]

Una cantidad de un corticosteroide que no “suprime el eje hipotálamico-pituitario-adrenal (eje HPA)” se refiere a la cantidad de corticosteroides de liberación sostenida suministrados localmente para aliviar el dolor debido a la inflamación, lo que provee una concentración sistémica que no tendrá un efecto clínicamente significativo o "efecto adverso" en el eje HPA. La supresión del eje HPA se manifiesta generalmente por una reducción en la producción de glucocorticoides endógenos. Es útil considerar tanto la producción basal como la aumentada de glucocorticoides endógenos. Bajo condiciones normales, "sin estrés", la producción de glucocorticoides ocurre a un nivel basal normal. Hay una variación natural de la producción durante el transcurso del día de 24 horas. Bajo condiciones

extraordinarias, "estresadas" asociadas, por ejemplo, a una infección o traumatismo y similares, se produce una producción endógena aumentada de glucocorticoides. La producción endógena de cortisol puede determinarse midiendo las concentraciones de glucocorticoides en plasma, saliva, orina o por cualquier otro medio conocido en la técnica. Se sabe que las concentraciones sistémicas de corticosteroides pueden suprimir el eje HPA. Por ejemplo, al día 3 después de una inyección intraarticular de 20 mg de hexacetonida de triamcinolona, se han observado niveles plasmáticos de aproximadamente 3-4 ng/ml. Esto da como resultado en una supresión transitorio pero altamente estadísticamente significativa del 75% del eje HPA (Derendorf et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration." Clin Pharmacol Ther. 39(3) (1986):313-7) which, however, does not necessarily portend complete HPA failure (Habib, "Systemic effects of intraarticular corticosteroids." Clin Rheumatol 28 (2009): 749-756, véase p 752 columna 1, párrafo 2, oración final). Si bien generalmente se considera que dicha supresión transitoria es aceptable sin efecto clínicamente significativo, la supresión más persistente, es decir, semanas, se considerará clínicamente perjudicial. En realizaciones de la presente invención, la administración de la formulación puede dar como resultado una supresión de HPA clínicamente aceptable, particularmente durante el período de liberación inicial de la terapia. En algunas realizaciones de la presente invención, la administración de la formulación no dará lugar a ningún nivel significativo de supresión de HPA, incluyendo ninguna supresión detectable de HPA, particularmente durante el período de liberación inicial de la terapia. Durante el período de liberación subsiguiente o prolongada de la terapia, se puede liberar corticosteroide adicional en el plasma. Sin embargo, los niveles plasmáticos durante este período serán generalmente menores que los del período de liberación inicial, si se produce liberación de corticosteroides, y no se asociarán con la supresión del eje HPA. Además, generalmente no se observarán los eventos adversos asociados con la administración exógena de corticosteroides, por ejemplo hiperglucemia, hipertensión, estado de ánimo alterado, etc. Preferiblemente, el número de eventos adversos clínicos durante este periodo no excederá sustancialmente el número alcanzado por una formulación de liberación inmediata sola o por KENALOG™ o su bioequivalente y preferiblemente será menor que durante el período de liberación inicial previo de la terapia, si ocurre alguna liberación de corticosteroides. Alternativamente, se puede determinar la supresión de la formulación sobre HPA midiendo la producción endógena de cortisol. Por lo tanto, la formulación puede considerarse como evitando la supresión clínicamente significativa (o adversa) del eje HPA donde el nivel de cortisol endógeno es sustancialmente el mismo en el estado estacionario entre una población de pacientes que recibe una cantidad terapéuticamente beneficiosa de una formulación de liberación inmediata y los que reciben una cantidad terapéuticamente beneficiosa de una formulación de liberación sostenida. Se considerará que tal formulación no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el eje HPA. Alternativa o adicionalmente, una reducción pequeña pero mensurable en la producción de glucocorticoides en estado estacionario puede resultar de la formulación durante el período de liberación sostenida de la terapia con preservación adecuada de la respuesta de estrés aumentada necesaria durante la infección o trauma puede considerarse una supresión clínicamente insignificante del eje HPA. La producción endógena de glucocorticoides puede evaluarse administrando varias dosis de hormona adrenocorticotropina o mediante otras pruebas conocidas por los expertos en la técnica. Las realizaciones de la presente invención proporcionan el control de la liberación de corticosteroide, como se deseará, para lograr o bien ningún efecto medible sobre la producción de glucocorticoides endógenos o un objetivo, o un efecto medible que, sin embargo, no tenga consecuencias clínicas adversas. A este respecto, se ha encontrado que las dosis intraarticulares de corticosteroides que suprimen la producción de cortisol en un 20-35%, y a veces más, proporcionan una actividad antiinflamatoria y analgésica sostenida muy útil. Estos beneficios se logran sin riesgos agudos de hipoadrenalismo y sin riesgos excesivos, después de una dosificación intraarticular sostenida, de desarrollar una falta de respuesta adrenal en momentos de estrés o de desarrollar franca insuficiencia adrenal.

*[0*115] Como se muestra más adelante, los estudios presentados aquí han demostrado que la sensibilidad del eje HPA parece disminuir con el tiempo, el esteroide y la dosis. A este respecto, se ha determinado que las dosis estándar de corticosteroides familiares, cuando se examinan desde el punto de vista de la supresión del eje HPA en estado estacionario (es decir, después de que se ha producido la desensibilización), proporcionan puntos de referencia clínicamente útiles. Por ejemplo, mientras que la prednisolona oral administrada a 20 mg de QD produce una supresión del 73% del cortisol, incluso 5 mg de QD (considerada una "dosis baja") se asocia con una supresión del 40% de la producción endógena de cortisol. Las dosis de 5 mg o menos de prednisolona por día se consideran generalmente bien toleradas y no están asociadas con una supresión del eje HPA clínicamente significativa ((La Rochelle et al., "Recovery of the hypothalamic-pituitaryadrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisolona." Am. J. Med. 95 (1993): 258-264). Por lo tanto, hasta aproximadamente un 40% de supresión será clínicamente bien tolerado y muy poco probable que se asocie con eventos clínicos adversos importantes tales como hipoadrenalismo o cambios de tejido blando o huesudo o metabólicos indicativos de un exceso de glucocorticoides a largo plazo.

[0116] "Paciente" se refiere a un humano diagnosticado con una enfermedad o afección que puede ser tratada de acuerdo con las invenciones descritas aquí. En algunas realizaciones se contempla que las formulaciones descritas aquí también se pueden usar en caballos.

[0117] "Suministro" se refiere a cualquier medio utilizado para colocar el fármaco en un paciente. Tales medios pueden incluir, sin limitación, colocar matrices en un paciente que libere el fármaco en un área objetivo. Un experto en la técnica reconoce que las matrices pueden suministrarse mediante una amplia variedad de métodos, por ejemplo, inyección mediante una jeringa, colocación en un sitio de perforación, conjunto de catéter o cánula, o inyección forzada por un aparato de tipo pistola o por colocación en un sitio quirúrgico en un paciente durante la cirugía.

[0118] Los términos "tratamiento" y "tratar" a un paciente se refieren a reducir, aliviar, detener, bloquear o prevenir los síntomas de dolor y/o inflamación en un paciente. Tal como se usa aquí, "tratamiento" y "tratar" incluyen el alivio parcial de los síntomas así como el alivio completo de los síntomas durante un período de tiempo. El período de tiempo puede ser horas, días, meses o incluso años.

[0119] Por una cantidad "efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un fármaco o agente farmacológicamente activo se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proveer el efecto deseado, por ejemplo, analgesia. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la técnica usando experimentación rutinaria.

[0120] "Sitio de dolor de un paciente" se refiere a cualquier área dentro de un cuerpo que causa dolor, por ejemplo, una articulación de la rodilla con osteoartritis, raíz nerviosa que causa dolor ciático, fibras nerviosas que crecen en las lágrimas anulares en los discos causando dolor de espalda, dolor en la articulación temporomandibular (TMJ) por ejemplo, el dolor TMJ asociado con el trastorno de la articulación temporomandibular (TMD) o el dolor que se irradia desde espacios epidurales o perineurales. El dolor percibido por el paciente puede dar como resultado respuestas inflamatorias, estímulos mecánicos, estímulos químicos, estímulos térmicos, así como alodinia.

[0121] Además, el sitio del dolor de un paciente puede comprender uno o varios sitios en la columna vertebral, tal como entre las vértebras cervicales, torácicas o lumbares, o puede comprender uno o varios sitios situados en el área inmediata de las articulaciones inflamadas o lesionadas, tales como el hombro, cadera u otras articulaciones.

[0122] Un material "biocompatible" se refiere a un material que no es tóxico para el cuerpo humano, no es carcinógeno y debe inducir una inflamación limitada o nula en los tejidos corporales. Un material "biodegradable" se refiere a un material que se degrada por procesos corporales (por ejemplo, enzimáticos) a productos fácilmente desechables por el cuerpo o absorbidos en el tejido corporal. Los productos biodegradados también deben ser biocompatibles con el cuerpo. En el contexto de los sistemas intra-articulares de suministro de fármacos para corticosteroides, tales polímeros pueden usarse para fabricar, sin limitación: micropartículas, microesferas, matrices, matrices de micropartículas, matrices de microesferas, cápsulas, hidrogeles, barras, obleas, píldoras, liposomas, fibras, pellas u otras composiciones de suministro farmacéuticas apropiadas que un médico puede administrar en la articulación. Los polímeros biodegradables se degradan en residuos no tóxicos que el cuerpo fácilmente quita o se descompone o se disuelve lentamente y se limpia del cuerpo intacto. Los polímeros pueden curarse ex vivo formando una matriz sólida que incorpora el fármaco para liberación controlada a una región inflamatoria. Los polímeros biodegradables adecuados pueden incluir, sin limitación, material biodegradable biocompatible natural o sintético. Los polímeros naturales incluyen, pero no se limitan a, proteínas tales como albúmina, colágeno, poli(aminoácidos) sintéticos de gelatina y prolaminas; glicosaminoglicanos, tales como ácido hialurónico y heparina; polisacáridos, tales como alginatos, quitosano, almidón y dextranos; y otros polímeros biodegradables naturales o químicamente modificados. Los materiales biodegradables biocompatibles sintéticos incluyen, pero sin limitación, poli(lactida-coglicolida) (PLGA), polilactida (PLA), poliglicolida (PG), ácido polihidroxibutírico, poli(trimetilencarbonato), policaprolactona (PCL), polivalerolactona, poli(ácidos grasos), poli(lactonas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), policetales poli(arilatos), poli(ortoésteres), poliuretanos, éster-co-amida), poli(lactida-co-uretano, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), PVA-g-PLGA, copolímero PEGT-PBT (poliactivo), metacrilatos, poli(N-isopropilacrilamida) PEO-PPO-PEO (pluronics), copolímeros de PEO-PPOPAA y mezclas PLGA-PEO-PLGA y copolímeros de los mismos y cualquier combinación de los mismos El material biodegradable biocompatible puede incluir una combinación de materiales biodegradables biocompatibles. ser un tribloque, u otra formación de bloques múltiples, donde una combinación n de polímeros biodegradables biocompatibles se unen entre sí. Por ejemplo, el tribloque puede ser PLGA-PEG-PLGA.

Enfermedades que pueden ser tratadas usando las formulaciones de esta invención

[0123] A continuación se dan descripciones de diversas realizaciones de la invención. Aunque estas realizaciones se ejemplifican con referencia al tratamiento del dolor articular asociado con la osteoartritis, la artritis reumatoide y otros trastornos de las articulaciones, no debe inferirse que la invención es sólo para estos usos. Más bien, se contempla que las realizaciones de la presente invención serán útiles para tratar otras formas de dolor en las articulaciones por administración en espacios articulares y periarticulares. Además, se entenderá que para algunas realizaciones la inyección cerca de una articulación puede ser equivalente a inyecciones en dicha articulación. También se contempla que las realizaciones de la presente invención pueden ser útiles para inyección o

administración en tejidos blandos o lesiones. Todos y cada uno de los usos de palabras y referencias específicas son simplemente para detallar diferentes realizaciones de la presente invención.

[0124] La administración local de una formulación de micropartículas de corticosteroides puede ocurrir, por ejemplo, mediante inyección en el espacio intraarticular, espacio periarticular, tejidos blandos, lesiones, espacio epidural, espacio perineural o el espacio foramenal en o cerca del sitio del dolor del paciente y/o daño estructural del tejido. La inyección local de las formulaciones aquí descritas en espacios articulares o periarticulares puede ser útil en el tratamiento de, por ejemplo, artritis reumatoide juvenil, ciática y otras formas de dolor radicular (por ejemplo brazo, cuello, lumbar, tórax), artritis psoriásica, artritis gotosa aguda, neuroma de Morton, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis inespecífica aguda y subaguda y epicondilitis, carditis reumática aguda y espondilitis anquilosante. La inyección de las micropartículas aquí descritas en tejidos blandos o lesiones puede ser útil en el tratamiento de, por ejemplo, alopecia areata, lupus discoide, eritematoso; queloides, hipertróficas localizadas, lesiones inflamatorias infiltradas de granuloma anular, liquen plano, liquen simple crónico (neurodermatitis), psoriasis y placas psoriásicas; necrobiosis lipoidica diabeticorum y artritis psoriásica. La inyección de las micropartículas aquí descritas en espacios epidurales puede ser útil en el tratamiento de, por ejemplo, claudicación neurogénica. Inyecciones intramusculares o de otros tejidos blandos o lesiones también pueden ser útiles para proveer exposiciones sistémicas que son eficaces en el control de condiciones alérgicas incapacitantes (incluyendo pero sin limitarse a asma, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, rinitis alérgica estacional o perenne, enfermedad del suero, reacciones transfusionales), dermatitis ampollosa herpetiforme, dermatitis exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo, eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson), insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria en combinación con mineralocorticoides cuando sea aplicable; hiperplasia adrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer, tiroiditis no proliferativa, exacerbaciones de enteritis regional y colitis ulcerosa, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia de diamante negro), aplasia pura de glóbulos rojos, casos selectos de trombocitopenia secundaria, triquinosis con afectación neurológica o miocárdica, meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando se utiliza simultáneamente con quimioterapia antituberculosa apropiada, manejo paliativo de leucemias y linfomas, exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, edema cerebral asociado con tumor cerebral primario o metastático o craneotomía, para inducir diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico idiopático, o para inducir diuresis o remisión de proteinuria en lupus eritematoso, beriliosis, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada (cuando se utiliza concomitantemente con una quimioterapia antituberculosa apropiada), neumonías eosinofílicas idiopáticas, sarcoidosis sintomática, dermatomiositis, polimiositis y lupus eritematoso sistémico, dolor postoperatorio e hinchazón.

[0125] En una realización, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son útiles para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la progresión de la ciática. En una realización, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son útiles para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la progresión del trastorno de la articulación temporomandibular (TMD).

[0126] En una realización, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí son útiles para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la progresión de la claudicación neurogénica secundaria a la estenosis espinal lumbar (LSS). LSS implica estrechamiento del canal espinal con posible compresión neural posterior (clasificada por anatomía o etiología). La Claudicación Neurogénica (NC) es un síntoma característico de la estenosis lumbar, en la que la columna de la médula espinal (o los canales que protegen las raíces nerviosas) se estrecha en la parte baja de la espalda. Este estrechamiento también puede ocurrir en los espacios entre las vértebras donde los nervios salen de la columna vertebral para viajar a otras partes del cuerpo.

[0127] Las micropartículas de la invención se usan para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la progresión de los pacientes que sufren de NC secundaria a LSS. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides pueden administrarse, por ejemplo, mediante inyección epidural de esteroides (ESI).

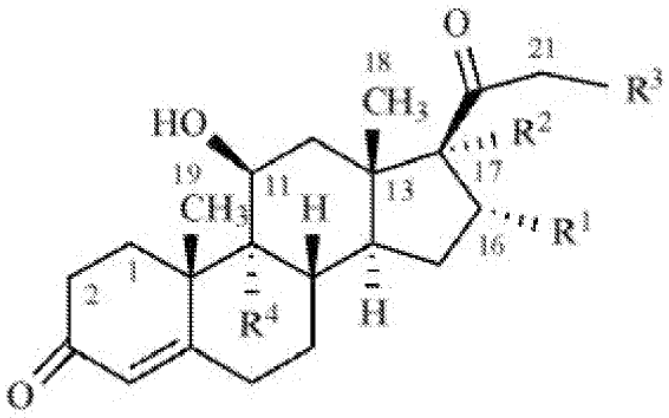
[0128] La administración de una formulación de micropartículas de corticosteroides, por ejemplo, una formulación de micropartículas de TCA, a un paciente que sufre de una enfermedad inflamatoria tal como osteoartritis o artritis reumatoide, se considera exitosa si se logra cualquiera de una variedad de resultados clínicos o de laboratorio. Por ejemplo, la administración de una formulación de micropartículas de corticosteroides se considera exitosa si uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad se alivian, reducen, inhiben o no progresan a un estado adicional, es decir, peor. La administración de una formulación de micropartículas de corticosteroides se considera exitosa si la enfermedad, por ejemplo, una enfermedad artrítica u otra enfermedad inflamatoria, entra en remisión o no progresa a un estado adicional, es decir, peor.

[0129] Además, se pretende que todas y cada una de las alteraciones y modificaciones adicionales de la invención, como ocurrirían a un experto en la técnica, estén dentro del alcance de la invención

Selección de corticosteroides y dosificación de fármaco

[0130] Los corticosteroides asociados con las realizaciones de la presente invención pueden ser cualquier hormona esteroide natural o sintética. Los corticosteroides de origen natural son secretados por la corteza suprarrenal o generalmente el cuerpo humano.

[0131] Las moléculas de corticosteroides tienen la siguiente estructura básica:



(I)

[0132] Los corticosteroides se han clasificado en cuatro grupos diferentes (A, B, C y D). (véase, por ejemplo, Foti et al. "Contact Allergy to Topical Corticosteroids: Update and Review on Cross-Sensitization." Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 3 (2009): 33-39; Coopman et al., "Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis to topical corticosteroids." Br J Dermatol 121 (1989): 27-34). Los corticosteroides de clase A son tipos de hidrocortisona sin modificación del anillo D o C20-C21 o ésteres de cadena corta en C20-C21. Los principales ejemplos de corticosteroides de Clase A incluyen prednisolona, hidrocortisona y metilprednisolona y su acetato de éster, fosfato y succinato de sodio, cortisona, prednisona y pivalato de tixocortol. Los corticosteroides de Clase B son tipos de acetonida de triamcinolona (TCA) con modificaciones cis/quetálicas o diólicas en C16-C17. Los principales ejemplos de corticosteroides de Clase B incluyen acetonida de triamcinolona (TCA), acetonida de fluocinolona, aminonida, desonida, fluocinonida, halcinonida, budesonida y flunisolida. Los corticosteroides clase C son tipos de betametasona con una mutilación -CH3 en C16, pero sin esterificación en C17-C21. Los principales ejemplos de corticosteroides de Clase C incluyen betametasona, dexametasona, desoximetasona, fluocortolona y halometasona. Los corticosteroides de Clase D son clobetasona o tipos esterificados con hidrocortisona con una cadena larga en C17 y/o C21 y sin grupo metilo en C16. Los principales ejemplos de corticosteroides de Clase D incluyen fluticasona, butirato de clobetasona, propionato de clobetasol, 17-aceponato de hidrocortisona, 17-butirato de hidrocortisona, dipropionato de beclometasona, 17-valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, aceponato de metilprednisolona y prednicarbato.

[0133] Para la presente invención, los ejemplos no limitantes de corticosteroides pueden incluir: betametasona, acetato de betametasona, dipropionato de betametasona, 17 valerato de betametasona, cortivazol, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, acetato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona sódica, prednisolona, acetato de prednisolona, metasulfato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, esteaglato de prednisolona, prednisolona tebutate, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, palmitato de acetonida de triamcinolona 21, bencilamida de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona, alclometasona, dipropionato de alclometasona, aminónido, amelometasona, beclometasona, beclom dipropionato de becasa, dipropionato de beclasometasona, budesonida, butixocort, propionato de butixocort, ciclesonida, ciprocinonida, clobetasol, propionato de clobetasol, clocortolona, clobetasona, butirato de clobetasona, pivalato de clocortolona, cloprednol, cortisona, acetato de cortisona, deflazacort, domoprednato, desprodona, propionato de desprodona,, desoxicortona, desoxicortona, acetato de desoxicortona, diclorisona, diflorasona, diacetato de diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, acetonida de fluclorolona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, fludroxicórtido, flumetasona, pivalato de flumetasona, flunisolida, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, acetato de fluorometolona, fluoxesterona, fluperolona, fluprednideno, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, halopredona, acetato de halopredona, hidrocortam isoflupredona, acetato de isoflupredona, itrocinonida, etabonato de loteprednol, mazipredona, meclorisona, dibutirato de meclorisona, medrysona, meprednisona, mometasona, furoato de mometasona, furoato de mometasona monohidrato, nivacortol, parametasona, acetato de parametasona, prednazolina, prednicarbato, prednisolona, prednilideno, procinonida, rofleponido, rimexolona, timobesona, tipredano, tixocortol, pivalato de tixocortol y tralonuro.

[0134] Las realizaciones de la invención incluyen el uso de corticosteroides de liberación sostenida suministrados para tratar el dolor en dosificaciones que no suprimen de manera adversa el eje HPA. Tales cantidades suminsatradas localmente para aliviar el dolor debido a la inflamación, proveerán una concentración sistémica que no tiene un efecto adverso medible sobre el eje HPA (las diferencias si no son significativas debido a que tales diferencias están dentro de la variabilidad normal del ensayo) o, si se desea, puede tener un efecto medible pero clínicamente insignificante sobre el eje HPA (el cortisol basal se suprime hasta cierto grado mensurable pero las respuestas de estrés se conservan adecuadamente). Otras realizaciones de la invención incluyen dosis durante un segundo periodo de tiempo seleccionado para ajustar un cambio en la sensibilidad del eje HPA a la supresión después de la exposición durante un primer periodo de tiempo al corticosteroide (Figura 1).

[0135] Realizaciones adicionale incluyen dosis durante el primer y/o el segundo periodo de tiempo seleccionados para ajustar los cambios específicos de corticosteroides (o corticosteroides y potencialmente específicos a la dosis) en la tasa de cambio de sensibilidad del eje HPA a la supresión que comienzan con la exposición inicial. Para corticosteroides clínicamente efectivos, la tasa de cambio de la sensibilidad del eje HPA a corticosteroides exógenos es tanto no uniforme como no lineal (Figura 2). La tasa y el patrón de cambio en tal sensibilidad varía ampliamente como una función del corticosteroide particular que se selecciona (Figura 3).

[0136] Por último, es posible caracterizar de manera útil el cambio en la sensibilidad versus el tiempo matemáticamente como el "decaimiento" (no lineal, exponencial) de la sensibilidad desde el valor inicial hasta el final, en donde los parámetros de decaimiento (Tabla 1) se han determinado a partir de los datos se describen adicionalmente aquí.

Tabla 1. Parámetro de decaimiento del Cambio en la Sensibilidad del eje HPA δ vs. Corticosteroide y Dosis*

Corticosteroide	Parámetro de decaimiento δ (tiempo^{-1})
Fosfato de Betametasona/Acetato (7 mg)	0.024
Acetonida de Triamcinolona (40 mg)	0.005
Hexacetonida de Triamcinolona (20 mg)	0.070

* La inhibición de la síntesis de cortisol endógeno puede estar relacionada con la concentración exógena de corticosteroides mediante las siguientes ecuaciones:

1. $E = (E_{max} \bullet C^n)/[(EC_{50})^n + C^n]$ en donde E = efecto, Emax = efecto máximo, C = concentración de corticosteroide exógeno, EC_{50} = concentración en ½ Emax, y n = factor Hill ("forma" o "pendiente"); y

2. 2 $EC_{50-final} = EC_{50-inicial} + [EC_{50-final} - EC_{50-inicial}] \bullet [1 - e^{(-\delta \bullet tiempo)}]$

[0137] El uso de este enfoque permite la determinación de "δ", el parámetro que describe la decadencia exponencial desde la inicial hasta la EC_{50} final. Se utilizó la minimización de las diferencias de mínimos cuadrados para obtener el δ de mejor ajuste.

[0138] Estos nuevos hallazgos con respecto a la tasa y el patrón de cambio de sensibilidad a la inhibición y la falta de previsibilidad de tales tasas y patrones sobre la base, por ejemplo, de la potencia de los esteroides, tienen implicaciones significativas para la selección de dosis clínicamente apropiada. Los expertos en la técnica apreciarán la importancia de una sensibilidad cambiante a la supresión del eje HPA y apreciarán también la complejidad y los aspectos contraintuitivos de varios de estos nuevos hallazgos (Tabla 1).

[0139] Como resultado de estos hallazgos clínicos, se ha determinado el rango de dosis para lograr analgesia clínicamente útil, con modulación mínima o controlada del eje HPA, a concentraciones en estado estacionario de diversos corticosteroides (Tabla 2). En particular, parece que las dosis diarias de corticosteroides a concentraciones en estado estacionario son aproximadamente 3 a 7 veces mayores de las que se prevé en la técnica anterior (Meibohm, 1999).

Tabla 2. Dosis (mg/d), ajustada para las características de corticoides intra-articulares individuales, para la supresión esperada de la producción endógena de cortisol en estado estacionario.

	Inhibición del Cortisol (%)				
Corticosteroide	5%	10%	20%	35%	50%
betametametasona (mg/d)	0.1	0.2	0.5	1.0	1.8
budesonida (mg/d)	0.1	0.2	0.6	1.2	2.2
des-ciclesonida (mg/d)	3.0	6.3	14.3	30.7	57.0
dexametasona (mg/d)	0.1	0.2	0.4	0.9	1.6
flunisonida (mg/d)	0.3	0.5	1.2	2.6	4.8
fluticasona (mg/d)	0.1	0.1	0.3	0.6	1.1
mometasona (mg/d)	0.2	0.4	0.9	2.0	3.7
metilprednisolona (mg/d)	0.3	0.7	1.6	3.5	6.5
prednisolona (mg/d)	0.4	0.8	1.9	4.0	7.5
Acetonida de triamcinolona (mg/d)	0.2	0.4	0.8	1.7	3.2
hexacetonida de triamcinolona (mg/d)	0.1	0.2	0.4	0.9	1.6

Tabla 2A. Dosis total suministrada (mg/mes), ajustada para las características de corticosteroides intra-articulares individuales, para la supresión esperada de la producción endógena de cortisol en estado estacionario.

	Inhibición de Cortisol (%)				
Corticosteroide	5%	10%	20%	35%	50%
betametasona	3.0	6.0	15.0	30.0	54.0
Budesonid	3.0	6.0	18.0	36.0	66.0
des-ciclesonidA	90.0	189.0	429.0	921.0	1710.0
Dexametasona	3.0	6.0	12.0	27.0	48.0
Flunisonida	9.0	15.0	36.0	78.0	144.0
Fluticasona	3.0	3.0	9.0	18.0	33.0
Mometasona	6.0	12.0	27.0	60.0	111.0
Metilprednisolona	9.0	21.0	48.0	105.0	195.0
Prednisolona	12.0	24.0	57.0	120.0	225.0
Acetonida de triamcinolona	6.0	12.0	24.0	51.0	96.0
hexacetonida de triamcinolona	3.0	6.0	12.0	27.0	48.0

*[0*140] Que las dosis más altas de corticosteroides se pueden administrar con éxito mediante inyección intraarticular, maximizando la probabilidad de observar respuestas antiinflamatorias y analgésicas mientras se minimizan o eliminan los eventos adversos de la supresión del eje HPA o de oitra manera, exposición excesiva al tejido, es de profunda consecuencia clínica para mejorar el tratamiento de pacientes con artritis.

[0141] Además, con estas dosis diarias continuas de corticosteroides intraarticulares, es posible determinar las concentraciones del nivel en plasma sistémicas relacionadas (Tabla 3) que producirán la inhibición del cortisol objetivo y no más allá de esto, conservando al mismo tiempo actividades antiinflamatorias y analgésicas clínicamente importantes actividad dentro de la articulación. Estas concentraciones plasmáticas se pronosticaron sobre la base de datos de exposición a corto plazo (es decir, menos de 8 días) a corticosteroides. Con una exposición más prolongada a los corticosteroides, puede continuar el "decaimiento" (es decir, disminución) de la sensibilidad a los corticosteroides, dando como resultado valores más altos que los enumerados en la Tabla 3. Los niveles calculados en la Tabla 3 fueron cálculos puramente hipotéticos basados en datos humanos con liberación inmediata a partir de la literatura. Con dosis de liberación sostenida, pueden suministrarse más fármaco sin que se observe un aumento del nivel de inhibición del cortisol después del período inicial de la ráfaga. Un nivel dado de concentración en plasma puede proveer realmente menos inhibición que hubiera sido predicha o calculada usando los niveles de IR humanos de la literatura.

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas de corticosteroides asociadas con niveles objetivo de inhibición del cortisol en estado estacionario.

Concentración de Corticosteroides en Plasma (ng/mL) asociada con los Niveles de Inhibición de Cortisol (%)

Corticosteroide	5%	10%	20%	35%	50%
betametasona (ng/mL)	0.33	0.70	1.57	3.38	6.27
budesonida (ng/mL)	0.60	1.27	2.85	6.14	11.40
des-ciclesonida (ng/mL)	0.55	1.16	2.61	5.63	10.45
dexametasona (ng/mL)	0.21	0.44	1.00	2.15	3.99
flunisonida (ng/mL)	0.18	0.38	0.86	1.84	3.42
fluticasona (ng/mL)	0.04	0.08	0.19	0.41	0.76
mometasona (ng/mL)	0.15	0.32	0.71	1.54	2.85
metilprednisolona (ng/mL)	0.68	1.44	3.23	6.96	12.92
prednisolona (ng/mL)	1.64	3.46	7.79	16.79	31.16
Acetonida de triamcinolona (ng/mL)	0.19	0.40	0.90	1.95	3.61
hexacetonida de triamcinolona (ng/mL)	0.10	0.21	0.48	1.02	1.90

*[0*142] Los estudios presentados aquí demuestran por primera vez el descubrimiento del curso temporal de cambios en la sensibilidad del eje HPA a corticosteroides exógenos. Además, tanto las dosis medias como los niveles plasmáticos medios mostrados en las Tablas 2 y 3 anteriores son aquellos después de alcanzar el estado de equilibrio, requiriendo aproximadamente 4 a 24 días dependiendo del corticosteroide en cuestión. El complemento transitorio posteriores a la dosis, pero preestacionarios, para varios corticosteroides se han descrito en las Figuras 2, 3 y 4. También es importante observar que los datos sugieren que los beneficios cuidadosamente controlados de la liberación intra-articular sostenida de un corticosteroide de interés persistirá mientras continúe la liberación.

[0143] En una realización preferida, una formulación de liberación sostenida de un solo componente libera una dosis (en mg/día) que suprime el eje HPA no más de entre 5-40% en estado estacionario como se muestra en la Tabla 2, más preferiblemente no más de entre 10-35% en estado estacionario como se muestra en la Tabla 2. Estas dosis son terapéuticamente efectivas sin efectos colaterales adversos.

[0144] En otra realización preferida, una formulación de liberación sostenida de un solo componente libera una dosis (en mg/día) que no suprime mensurablemente el eje HPA en estado estacionario. Estas dosis son terapéuticamente efectivas sin efectos colaterales adversos.

[0145] En otra realización en la que están presentes tanto un componente de liberación inmediata como un componente de liberación sostenida de la formulación, la dosis de liberación inmediata sería tal como se muestra en la Tabla 4 y la dosis de liberación sostenida sería una dosis (en mg/día) que suprime el eje HPA por no más de entre 5-40% como se muestra en la Tabla 2, más preferiblemente no más de entre 10-35% como se muestra en la Tabla

2. Además, se espera que las dosis de liberación sostenida descritas previamente sigan dosis de liberación inmediata como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Dosis relativas de liberación inmediata (mg)

Corticosteroide	Dosis de liberación inmediata (mg)
betametasona[1]	5-20
budesonida[2]	7-28
des-ciclesonida[2]	177-713
dexametasona[2]	5-20
flunisonida[2]	15-60
fluticasonA[2]	3-12
mometasona[2]	11-44
metilprednisolona[1]	40-160
prednisolona[1]	25-100
acetonida de triamcinolona [1]	10-40
hexacetonida de triamcinolona [1]	10-40
[1]. dosis clínica [2]. Dosis calculada	

Plataformas de suministro de liberación sostenida

[0146] La fabricación de micropartículas o métodos para fabricar micropartículas de polímero biodegradables son conocidos en la técnica. Las micropartículas de cualquiera de los polímeros biodegradables enumerados a continuación se pueden preparar, sin limitación, por secado por aspersión, evaporación con solvente, separación de fases, secado por aspersión, recubrimiento en lecho fluidizado o combinaciones de los mismos.

[0147] En ciertas realizaciones de la invención, las micropartículas están hechas de un polímero biodegradable que puede incluir, sin limitación, materiales biodegradables biocompatibles naturales o sintéticos. Los polímeros naturales incluyen, pero no se limitan a, proteínas tales como albúmina, colágeno, poli(aminoácidos) sintéticos de gelatina y prolaminas; glicosaminoglicanos, tales como ácido hialurónico y heparina; polisacáridos, tales como alginatos, quitosano, almidón y dextranos; y otros polímeros biodegradables naturales o químicamente modificados. Los materiales biodegradables biocompatibles sintéticos incluyen, pero sin limitación, el grupo que comprende poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), polilactida (PLA), poliglicolida (PG), ácido polihidroxibutírico, poli(carbonato de trimetileno), policaprolactona), poli(alfa-hidroxiácidos), poli(lactonas), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), policetales poli(arilatos), poli(ortoésteres), poli(ortocarbonatos), poli(fosfoésteres), poli(éster-co-amida), poli(lactida-co-uretano, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), PVA-g-PLGA, copolímero PEGT-PBT (poliactivo), poliuretanos, poliotiésteres, metacrilatos, poli(N-isopropilacrilamida), copolímeros PEO-PPO-PEO (plurónica), PEO-PPO-PAA, y mezclas de PLGA-PEO-PLGA y copolímeros de los mismos, configuraciones poliméricas multibloques tales como PLGA-PEG-PLGA, y cualquier combinación de las mismas. Se pueden usar polímeros en la fabricación de composiciones de liberación controlada o liberación sostenida descritas aquí.

[0148] En una realización preferida, las micropartículas están formadas a partir de poli(d, ácido l-láctico-co-glicólico) (PLGA), que está comercialmente disponible a partir de varias fuentes. Los copolímeros de PLGA biodegradables están disponibles en un amplio rango de pesos moleculares y relaciones de ácido láctico a ácido glicólico. Si no se adquiere de un proveedor, entonces los copolímeros de PLGA biodegradables se pueden preparar mediante el procedimiento expuesto en la Patente U.S. 4,293,539 (Ludwig, et al.), cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Ludwig prepara tales copolímeros por condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente removible (por ejemplo, una resina de intercambio iónico de ácido fuerte tal como Dowex HCR-W2-H). Sin embargo, puede usarse cualquier método adecuado conocido en la técnica de fabricación del polímero.

[0149] En el proceso de coacervación, se disuelve un polímero biodegradable adecuado en un solvente orgánico. Los solventes orgánicos adecuados para los materiales poliméricos incluyen, pero no se limitan a acetona, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y éteres cíclicos tales como dioxano. El solvente orgánico que contiene un polímero biodegradable adecuado se mezcla entonces con un no solvente tal como un solvente a base de silicona. Mediante la mezcla del no solvente miscible en el solvente orgánico, el polímero precipita fuera de la solución en forma de gotitas líquidas. Las gotitas de líquido se mezclan entonces con otro no solvente, tal como heptano o éter de petróleo, para formar las micropartículas endurecidas. A continuación, las micropartículas se recogen y se secan. Los parámetros del proceso tales como las selecciones de solvente y no solvente, la relación polímero/solvente, las temperaturas, la tasa de agitación y los ciclos de secado se ajustan para conseguir el tamaño de partícula deseado, suavidad superficial y distribución estrecha de tamaño de partícula.

[0150] En los procedimientos de separación de fases o de inversión de fase, atrapan agentes dispersos en el polímero para preparar micropartículas. La separación de fases es similar a la coacervación de un polímero biodegradable. Por adición de un no solvente tal como éter de petróleo, al solvente orgánico que contiene un polímero biodegradable adecuado, el polímero se precipita del solvente orgánico para formar micropartículas.

[0151] En el procedimiento de separación con sal, se disuelve un polímero biodegradable adecuado en un solvente orgánico miscible en agua. Los solventes orgánicos miscibles en agua adecuados para los materiales poliméricos incluyen, pero no se limitan a acetona, como acetona, acetonitrilo y tetrahidrofurano. El solvente orgánico miscible en agua que contiene un polímero biodegradable adecuado se mezcla después con una solución acuosa que contiene sal. Las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a electrólitos tales como cloruro de magnesio, cloruro de calcio o acetato de magnesio y no electrolitos tales como sacarosa. El polímero precipita desde el solvente orgánico para formar micropartículas, que se recogen y se secan. Los parámetros del proceso tales como la selección de solvente y sal, la relación polímero/solvente, las temperaturas, la velocidad de agitación y los ciclos de secado se ajustan para conseguir el tamaño de partícula deseado, suavidad superficial y distribución estrecha de tamaño de partícula.

[0152] Alternativamente, las micropartículas pueden prepararse mediante el procedimiento de Ramstack et al., 1995, descrito en la solicitud de patente internacional publicada WO 95/13799, cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad. El proceso de Ramstack et al. provee esencialmente una primera fase, que incluye un agente activo y un polímero, y una segunda fase, que se bombean a través de un mezclador estático en un líquido de detención para formar micropartículas que contienen el agente activo. La primera y segunda fases pueden ser opcionalmente sustancialmente inmiscibles y la segunda fase preferiblemente está libre de solventes para el polímero y el agente activo e incluye una solución acuosa de un emulsionante.

[0153] En el proceso de secado por aspersión, se disuelve un polímero biodegradable adecuado en un solvente orgánico y después se pulveriza a través de boquillas en un ambiente de secado provisto de suficiente temperatura elevada y/o aire fluido para extraer eficazmente el solvente. La adición de tensioactivos, tales como el laurilsulfato de sodio, puede mejorar la suavidad superficial de las micropartículas.

[0154] Alternativamente, se puede disolver o dispersar un polímero biodegradable adecuado en fluido supercrítico, tal como dióxido de carbono. El polímero se disuelve en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, antes de mezclar en un fluido supercrítico adecuado o se mezcla directamente en el fluido supercrítico y luego se pulveriza a través de una boquilla. Los parámetros del proceso tales como la tasa de aspersión, el diámetro de la boquilla, la relación polímero/solvente y las temperaturas, se ajustan para conseguir el tamaño de partícula deseado, suavidad superficial y distribución de tamaño de partícula estrecha.

[0155] En un recubrimiento en lecho fluidizado, el fármaco se disuelve en un solvente orgánico junto con el polímero. La solución se procesa a continuación, por ejemplo, a través de un aparato de recubrimiento de suspensión en aire Wurster para formar el producto de microcápsula final.

[0156] Las micropartículas se pueden preparar en un rango de distribución de tamaños adecuado para infiltración o inyección local. El diámetro y la forma de las micropartículas pueden manipularse para modificar las características de liberación. Además, otras formas de partícula, tales como, por ejemplo, formas cilíndricas, pueden también modificar las tasas de liberación de un corticosteroide de liberación sostenida en virtud de la relación aumentada de área superficial a masa inherente a tales formas geométricas alternativas, con respecto a una forma esférica. Las micropartículas tienen un diámetro medio de masa que oscila entre aproximadamente 0,5 y 500 micrómetros. En una realización preferida, las micropartículas tienen un diámetro medio de masa entre 10 y 100 micrones.

[0157] Las micropartículas de polímero biodegradables que suministran corticosteroides de liberación sostenida pueden suspenderse en soportes acuosos o no acuosos adecuados que pueden incluir, pero no se limitan a agua, solución salina, aceites farmacéuticamente aceptables, ceras de bajo punto de fusión, grasas, lípidos, liposomas y

cualquier otra sustancia farmacéuticamente aceptable que sea lipofílica, sustancialmente insoluble en agua, y sea biodegradable y/o eliminable por procesos naturales del cuerpo de un paciente. Se incluyen aceites de plantas tales como verduras y semillas. Los ejemplos incluyen aceites hechos de maíz, sésamo, cannoli, soja, ricino, cacahuete, oliva, arachis, maize, almendra, lino, cártamo, girasol, colza, coco, palma, babasú y aceite de semilla de algodón; ceras tales como cera de carnoba, cera de abejas y sebo; grasas tales como triglicéridos, lípidos tales como ácidos grasos y ésteres, y liposomas tales como fantasmas de glóbulos rojos y capas de fosfolípidos.

Carga de corticosteroides de y liberación de micropartículas de polímero biodegradables

[0158] Cuando se incorpora un corticosteroide suministrado intraarticularmente en un polímero biodegradable para liberación sostenida en una articulación a una dosificación que no suprima el eje HPA, las cargas preferidas de dicho corticosteroide son de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% (p/p) de el polímero, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 28% del polímero.

[0159] A medida que los polímeros biodegradables sufren bio-erosión gradual dentro de la articulación, el corticosteroide se libera al sitio inflamatorio. El perfil de liberación farmacocinética del corticosteroide por el polímero biodegradable puede ser de primer orden, de orden cero, bi o multi-fásico, para proveer el tratamiento deseado del dolor inflamatorio relacionado. En cualquier evento farmacocinético, la bio-erosión del polímero y la subsiguiente liberación del corticosteroide puede dar como resultado una liberación controlada de un corticosteroide de la matriz polimérica. La tasa de liberación en las dosificaciones que no suprimen el eje HPA se describen anteriormente.

Excipientes

[0160] La tasa de liberación del corticosteroide a partir de una matriz polimérica biodegradable puede ser modulada o estabilizada añadiendo un excipiente farmacéuticamente aceptable a la formulación. Un excipiente puede incluir cualquier ingrediente útil añadido al depósito de polímero biodegradable que no sea un corticosteroide o un polímero biodegradable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, sin limitación, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, PEG, polisorbato 20, polisorbato 80, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Un excipiente para modular la tasa de liberación de un corticosteroide desde el depósito de fármacos biodegradables también puede incluir, sin limitación, formadores de poros, modificadores de pH, agentes reductores, antioxidantes y depuradores de radicales libres.

Suministro de micropartículas de corticosteroids

[0161] La administración parenteral de formulaciones de la invención puede efectuarse mediante inyección intraarticular u otra inyección utilizando una aguja. Para inyectar las micropartículas en una articulación, son adecuadas agujas que tienen un calibre de aproximadamente 14-28. Los expertos en la técnica apreciarán que las formulaciones de la presente invención pueden suministrarse a un sitio de tratamiento por otros métodos convencionales, incluyendo catéteres, bombas de infusión, dispositivos de plumas, pistolas de inyección y similares.

Todas las referencias, patentes, solicitudes de patente u otros documentos citados se incorporan aquí como referencia.

Ejemplos

[0163] La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos Ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente. A partir de la discusión anterior y de estos Ejemplos, el experto en la técnica puede determinar las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

Ejemplo 1: Micropartículas de betatametasona o triamcinolona de acetonida de liberación sostenida

[0164] En una realización, la formulación de micropartículas contiene un copolímero de DL-lactida (o L-lactida) y glicolida en una relación molar de 45:55 (relación molar de hasta 75:25) con una viscosidad inherente que varía de 0,15 a 0,60 dL/g con un grupo terminal éster o ácido más el corticosteroide betametasona o la acetonida de triamcinolona. Si se usa betametasona, entonces la betametasona está en forma de acetato de betametasona, dipropionato de betametasona o una combinación de los mismos. La cantidad total de betametasona o acetonida de triamcinolona incorporada en la micropartícula oscila entre 10% y 30% (p/p). Las micropartículas se formulan para significar un rango de masa de 10 a 100 micrones. La población de micropartículas se formula para ser suministrada a través de una aguja de calibre 19 o superior. Pueden añadirse excipientes adicionales tales como, pero sin limitarse a, carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato-80, fosfato de sodio, cloruro de sodio, polietilenglicol

para conseguir la isotonicidad y promover la capacidad de inyección. Si se utiliza betametasona, entonces la betametasona incorporada en la población de micropartículas provee una liberación inicial (ráfaga) de aproximadamente 5-20 mg de fármaco durante un periodo de 1 a 12 horas, seguido de una liberación en estado estacionario del fármaco a una tasa de aproximadamente 0,1 a 1,0 mg/día durante un periodo de 14 a 90 días. Si se utiliza acetonida de triamcinolona, entonces el fármaco incorporado en la población de micropartículas provee una liberación inicial (ráfaga) de aproximadamente 10-40 mg de fármaco durante un periodo de 1 a 12 horas, seguido de una liberación en estado estacionario del fármaco a una tasa de aproximadamente 0,2 a 1,7 mg/día durante un período de 14 a 90 días.

Ejemplo 2: Microàrtículas de Betametasona o acetonida de triamcinolona de liberación sostenida con una forma de liberación inmediata

[0165] En otra realización, la formulación de micropartículas del Ejemplo 1 se mezcla adicionalmente con un componente de betametasona o acetonida de triamcinolona de liberación inmediata, tal como una solución que contiene betametasona o acetonida de triamcinolona. Si se utiliza betametasona, la betametasona en el componente de liberación inmediata está en forma de acetato de betametasona, dipropionato de betametasona o una combinación de los mismos. Si se utiliza betametasona, el componente de liberación inmediata provee una liberación inicial de un total de aproximadamente 5 a 20 mg de betametasona durante los primeros 1-10 días, mientras que el componente de liberación sostenida libera betametasona a una tasa de aproximadamente 0,1 a 1,0 mg/día durante los primeros 14 a 90 días después de la administración. Si se utiliza acetonida de triamcinolona, entonces el componente de liberación inmediata provee una liberación inicial de un total de 10 a 40 mg de fármaco durante los primeros 1-10 días, mientras que el componente de liberación sostenida libera el fármaco a una tasa de aproximadamente 0,2 a 1,7 mg/día durante los primeros 14 a 90 días después de la administración.

Ejemplo 3 Determinación de la variación de tiempo en la sensibilidad del eje HPA

[0166] Los voluntarios adultos (N = 4 a 9 por grupo) dan el consentimiento informado apropiado. Cada individuo de cada grupo recibe una sola administración intraarticular de un corticosteroide exógeno (40 mg de acetonida de triamcinolona, hexacetonida de triamcinolona 20, betametasona 7 mg (fosfato disodio 4 mg/acetato 3 mg). Las muestras de sangre para medir las concentraciones de corticosteroides y/o las concentraciones de cortisol se extraen a las 8 AM al inicio del estudio y en los días 1, 7, 9, 10, 12, 14, 18 y 21. El grado de supresión del cortisol endógeno se midió en cada sujeto de cada grupo. (Meibohm, 1999) se determinó y se comparó con las observaciones (Figura 4 Columna 1). El cambio (disminución) en la sensibilidad del eje HPA frente al tiempo se determina a continuación, día a día y la base final (Figura 4, Columna 2), permitiendo la determinación de las dosis intraarticulares correctas de corticoesteroides en estado estacionario para lograr, o limitar la supresión del eje HPA al nivel deseado.

Ejemplo 4 Preparación de micropartículas de acetonida de triamcinolona por disco giratorio

[0167] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, acetonida de triamcinolona (TCA, 9α-Fluoro-11β,16α,17α,21-tetrahidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diono 16,17-acetonida; 9α-Fluoro-16α-hidroxiprednisolona 16α,17α-acetonida) incorporado en micropartículas de PLGA.

[0168] En una formulación adecuada de treinta días, se dispersaron 250 mg de acetonida de triamcinolona y 750 mg de una relación molar PLGA (relación molar de lactida: glicolida de 75:25, viscosidad inherente de 0,4 dL/g y peso molecular de 54 kDa) en 14,25 gramos de diclorometano. La dispersión se atomizó en microgotitas añadiendo la dispersión al pozo de alimentación de un disco giratorio, girando a una tasa de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45ºC. El solvente se evaporó para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recogieron utilizando un separador ciclónico y, a continuación, se tamizaron a través de un tamiz de 150 µm.

[0169] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en TCA se determinó usando difracción láser (Malvern Mastersizer 2000) dispersando una alícuota de 250 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La sonicación se mantuvo cuando la muestra se agitó a 2500 rpm y se tomaron mediciones cada 15 segundos, con el promedio de tres mediciones informadas. Se añadieron 10 mg de micropartículas que contenían TCA a 10 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se mezclaron hasta disolución y se analizó una alícuota mediante HPLC para determinar la carga de fármaco de las micropartículas. Se suspendieron otros 4 mg de micropartículas que contenían TCA en 20 ml de solución salina regulada con fosfato (PBS) que contenía dodecilsulfato de sodio (SDS) al 0,5% mantenido a 37 ºC. Se eliminaron 0,5 ml del medio a intervalos regulares, se reemplazaron en cada intervalo con una cantidad fresca equivalente de medio para mantener un volumen constante y se analizaron por HPLC para determinar la liberación in vitro de micropartículas. El análisis por HPLC se realizó usando una fase móvil de C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3,9 x 150 mm) y 35% de acetonitrilo a una tasa de flujo de 1 ml/min con detección UV a 240 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados analíticos para micropartículas de PLGA 75:25 de acetonida de triamcinolona al 25%

PLGA(relación molar lactida: glicolido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g 54kDa 25%	24	96	D0.1: 32 µm D0.5: 49 µm D0.9: 73 µm	0.2 day: 5.1 día 1: 13.5 Día 3: 29.6 día 7: 52.6 día 14 70.9 Día 21 :76.4 Día 28 :79.1

[0170] El perfil de liberación acumulativa in vitro se representa gráficamente en la Figura 5.

[0171] En una iteración de estos datos, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que conseguiría una supresión transitoria del cortisol endógeno (superior al 50%) y, en el plazo de 14 días, logra la supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos del 35% como se muestra en la Figura 6. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de acetonida de triamcinolona liberado por día en base a una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol nunca excede al 35%, como se muestra en la Figura 7. Estas dosis calculadas equivalen a 376 mg de micropartículas que contienen 94 mg de TCA y 80 mg de micropartículas que contienen 20 mg de TCA, respectivamente.

[0172] En una segunda preparación de la misma formulación, analizada y presentada in vitro se representan gráficamente de la misma manera, los resultados son equivalentes como se muestra en la Tabla 6 y las Figuras 8, 9 y 10. La dosis humana calculada, como se ejemplifica en la Tabla 2, que lograría una supresión transitoria del cortisol endógeno (superior al 50%) y, en el plazo de 14 días, logra una supresión del cortisol de cortisol endógeno de menos del 35% equivale a 280 mg de micropartículas que contienen 70 mg de TCA. La dosis humana calculada, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, ies decir, la supresión de cortisol endógena que nunca excede al 35% equivale a 68 mg de micropartículas que contienen 17 mg de TCA.

Tabla 6: Resultados analíticos para preparación alternativa de unas micropartículas de PLGA 75:25 de acetonida de triamcinolona al 25% nominal

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido	27.5	110	D0.1: 30.9 µm D0.5: 48.2 µm	0.2 día: 4.8 1 día: 15

Tabla 6: Resultados analíticos para preparación alternativa de unas micropartículas PLGA 75:25 de de acetonida de triamcinolona al 25% nominal

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido	27.5	110	D0.1: 30.9µm D0.5: 48.2 µm	0.2 día: 4.8 1 día: 15
0.4dL/g 54kDa 25%			D0.9: 71.0 µm	día 3: 28.5 día 7: 50.2 día 14 67.1 día 21: 74.2 día 28: 75.7

*[0*173] Influencia de PEG sobre Formulaciones de PLGA 75: 25: En otras formulaciones adecuadas, se añadió polietilenglicol a los polímeros PLGA 75:25 mientras se mantenía constante la cantidad objetivo de acetonida de triamcinolona. Se conocen mezclas de PEG/PLGA que permiten una liberación más completa y más rápida de agentes farmacéuticos incorporados en micropartículas que PLGA solo (Cleek et al. "Microparticles of poly(DL-lactic-coglycolic acid)/poly(ethylene glycol) blends for controlled drug delivery." J Control Release 48 (1997): 259-268; Morlock, et al. "Erythropoietin loaded microspheres prepared from biodegradable LPLG-PEO-LPLG triblock copolymers: protein stabilization and in-vitro release properties." J Control Release, 56 (1-3) (1998): 105-15; Yeh, "The stability of insulin in biodegradable microparticles based on blends of lactide polymers and polyethylene glycol." J Microencapsul, 17(6) (2000): 743-56).

[0174] En una iteración, se añnadieron 250 mg de acetonida de triamcinolona, 50 mg de polietilenglicol (PEG 1450) y 700 mg de PLGA (relación molar de lactida: glicolida de 75:25, viscosidad inherente de 0,4 dL/g y peso molecular de 54 kDa) dispersado en 14 gramos de diclorometano. En otra iteración, se añnadieron 250 mg de acetonida de triamcinolona, 100 mg de polietilenglicol (PEG 3350) y 650 mg de PLGA (relación molar de lactida: glicolida de 75:25, viscosidad inherente de 0,4 dL/g y peso molecular de 54 kDa) dispersado en 13 gramos de diclorometano. Las dispersiones se atomizaron en microgotitas añadiendo la dispersión al pozo de alimentación de un disco giratorio, girando a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45ºC. El solvente se evaporó para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recogieron utilizando un separador ciclónico y, a continuación, se tamizaron a través de un tamiz de 150 µm.

[0175] Las micropartículas se analizaron como se ha descrito anteriormente y los datos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados analíticos de micropartículas de PLGA 75:25 de acetonida de triamcinolona al 25% nominal que contienen aditivo de polietilenglicol (PEG)

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g 54kDa 25% 5% PEG 1450	29.4	118	D0.1: 36.2 µm D0.5: 59.0 µm D0.9: 95.5 µm	0.2 día: 3.6 día 1: 13.8 día 3: 30.1 día 7: 49.5 día 14 65.5 día 21:

				74.0 día 28: 78.5
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g	24.5	98	D0.1: 32.0 µm D0.5: 52.4 µm D0.9: 79.0 µm	0.2 día: 4.1 día 1: 11.7 día 3: 24.5
54kDa 25% 10% PEG 3350				día 7: 40.8 día 14: 55.8 día 21: 63.7 día 28: 69.5

*[0*176] El perfil de liberación acumulada in vitro se representa gráficamente en la Figura 11 y la Figura 12. El PEG no parecía mejorar la liberación del TCA en ninguna formulación, como era de esperar. De hecho, a mayores porcentajes de PEG, aunque un peso molecular diferente (mayores porcentajes de PEG 1350 eran inmanejables debido a la aglomeración de micropartículas), la tasa de liberación fue más lenta.

[0177] En una iteración de estos datos de liberación in vitro, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que conseguiría una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y dentro de 14 días, logra la supresión del cortisol endógeno de cortisol inferior al 35% como se muestra en la Figura 13 y la Figura 14. Estas dosis calculadas son iguales a 296 mg de micropartículas que contienen 74 mg de TCA y 316 mg de micropartículas que contienen 79 mg de TCA, respectivamente. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de acetonida de triamcinolona liberada por día en base a una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol nunca superior al 35% como se muestra en la Figura 15 y 16. Estas dosis calculadas equivalen a 68 mg de micropartículas que contienen 17 mg de TCA y 88 mg de micropartículas que contienen 22 mg de TCA, respectivamente.

[0178] Otras formulaciones que contenían TCA se probaron con PEG y PLGA 75:25 sin éxito. Una formulación de micropartículas PLGA que contiene 25% de TCA y 25% de PEG 1450 se aglomeraron durante la fabricación y el almacenamiento. Otra formulación de PLGA que contiene 40% de TCA y 15% de PEG 1450 dio resultados similares a las micropartículas que contenían 40% de TCA y ningún PEG.

[0179] Influencia del contenido de acetonida de triamcinolona en micropartículas de PLGA 75:25: Se prepararon y analizaron depósitos de micropartículas que contenían acetonida de triamcinolona, como se ha descrito anteriormente, con la excepción de 100 mg, 150 mg, 200 mg y 400 mg de acetonida de triamcinolona y adición a una solución de diclorometano PLGA al 5%. Las características físicas de estas formulaciones se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados analíticos de micropartículas de PLGA 75:25 que contienen cantidades variables de acetonida de triamcinolone

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g 54kDa 40%	43.4	109	D0.1: 40.7 µm D0.5: 70.7 µm D0.9: 167 µm	0.2 día: 6.6 día 1: 24.2 día 3: 53.8 día 7: 82.5 día 14 89.4

				día 21: 89.6 día 28: 87.5
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g 54kDa 20%	20.2	101	D0.1: 28.7µm D0.5: 45.2 µm D0.9: 70.5 µm	0.2 día: 5.3 día 1: 13.5 día 3: 23.7 día 7: 35.3 día 14 44.4 día 21: 48.1 día 28: :50.6
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g 54kDa 15%	15.9	106	D0.1: 30.7 µm D0.5: 47.8 µm D0.9: 74.8 µm	0.2 día: 3.9 día 1: 9.0 día 3: 14.2 día 7: 19.3 día 14 22.7 21 day:24.6 28 day:27.6
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.4dL/g 54kDa 10%	11.7	117	D0.1: 31.0 µm D0.5: 57.9 µm D0.9 118 µm	0.2 day: 2.3 día 1: 4.4 día 3: 5.9 día 7: 7.5 día 14 9.9 día 21: 11.7 día 28: 15.8

*[0*180] Los perfiles de liberación acumulativa in vitro para estos cuatro otros depósitos de micropartículas PLGA 75:25 que contienen TCA se representan gráficamente en la Figura 17, junto con la formulación preferida (TCA al 25%). Los datos tabulados y el gráfico muestran el impacto del porcentaje de TCA incorporado en las micropartículas de PLGA en el perfil de liberación in vitro. Las micropartículas PLGA que contienen TCA al 10%, al 15% y al 20% presentan un perfil de liberación más lento, con una liberación acumulativa menos significativa a lo largo de 28 días, menos del 20%, 30% y 55% respectivamente que el depósito de 25% TCA PLGA ue se ejemplifica en el Ejemplo 4. El depósito que contiene TCA al 40% exhibe un perfil de liberación más rápido, con más del 80% de la triamcinolona liberada al día 7 con una liberación acumulativa total similar, que el depósito de 25% de TCA PLGA ejemplificado en el Ejemplo 4.

[0181] Influencia del Peso Molecular en formulaciones de micropartículas de TCA PLGA 75:25: En otra formulación de micropartículas, la acetonida de triamcinolona se incorporó en PLGA de la misma relación molar de lactida a glicolida como se ha citado en el Ejemplo 4, pero de un peso molecular más bajo. Se sabe que PLGA de bajo peso molecular permite una liberación más completa y más rápida de agentes farmacéuticos incorporados en micropartículas que sus contrapartes de peso molecular más alto. (Anderson et al. "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres." Advanced Drug Delivery Reviews 28 (1997): 5-24; Bouissou et al., "Poly(lactic-co-glycolicacid) Microspheres." Polymer in Drug Delivery (2006): Capítulo 7).

[0182] 250 mg de acetonida de triamcinolona y 750 mg de PLGA (relación molar de lactida: glicolida de 75:25, viscosidad inherente de 0,27 dL/g y peso molecular de 29 kDa) se dispersaron en 14,25 gramos de diclorometano. La dispersión se atomizó en microgotitas añadiendo la dispersión al pozo de alimentación de un disco giratorio, girando a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45ºC. El solvente se evaporó para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recogieron utilizando un separador ciclónico y, a continuación, se tamizaron a través de un tamiz de 150 µm.

[0183] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en TCA se determinó usando difracción láser (Malvern Mastersizer 2000) dispersando una alícuota de 250 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La sonicación se mantuvo cuando la muestra se agitó a 2500 rpm y se tomaron mediciones cada 15 segundos, con el promedio de tres mediciones informadas. Se añadieron 10 mg de micropartículas que contenían TCA a 10 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se mezclaron hasta disolución y se analizó una alícuota mediante HPLC para determinar la carga de fármaco de las micropartículas. Se suspendieron otros 4 mg de micropartículas que contenían TCA en 20 ml de solución salina regulada con fosfato (PBS) que contenía dodecilsulfato de sodio (SDS) al 0,5% mantenido a 37 ºC. Se eliminaron 0,5 ml del medio a intervalos regulares, se reemplazaron en cada intervalo con una cantidad fresca equivalente de medio para mantener un volumen constante y se analizaron por HPLC para determinar la liberación in vitro de micropartículas. El análisis por HPLC se realizó usando una fase móvil de C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3,9 x 150 mm) y 35% de acetonitrilo a una tasa de flujo de 1 ml/min con detección UV a 240 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados analíticos de micropartículas de PLGA 75:25 (29 kDa) de acetonida de triamcinolona al 25% nomunal

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.27dL/g 29 kDa 25%	29.4	118	D0.1: 34.1 µm D0.5: 56.5 µm D0.9: 95.2 µm	0.2 día: 4.0 día 1: 11.3 día 3: 22.5 día 7: 35.9 día 14: 48.3 día 21: 53.4 día 28: 56.5

[0184] Los datos de liberación acumulativa in vitro se representan gráficamente en la Figura 18, junto con la formulación preferida usando un PLGA 75:25 de mayor peso molecular. El uso de PLGA de menor peso molecular (29 kDa) no mejoró la liberación de acetonida de triamcinolona de las micropartículas como se esperaba, de hecho la tasa de liberación disminuyó y la liberación fue incompleta en comparación con PLGA de mayor peso molecular (PLGA, 54 kDa).

[0185] En otra formulación de PLGA 75:25 de bajo peso molecular (29 kDa), se añadió polietilenglicol, PEG 3350 al 10% mientras se mantenía la misma cantidad de acetonida de triamcinolona. Como se muestra con otras formulaciones que contienen PEG, no hubo impacto de este aditivo en el porcentaje acumulativo de perfil de liberación in vitro en comparación con la formulación que no contenía PEG (datos no mostrados).

[0186] Influencia de la relación PLGA lactida a glicólido: En otras formulaciones de micropartículas de acetonida de triamcinolona, se emplearon PLGA de relación de lactida a glicólido equimolar en lugar de PLGA (75:25). Se sabe que PLGA (50:50) permite una degradación y liberación más rápidas de agentes farmacéuticos incorporados en micropartículas que PLGA con mayor contenido de lactido frente a glicolida (Anderson et al. "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres." Advanced Drug Delivery Reviews 28 (1997): 5-24; Bouissou et al., "Poly(lactic-co-glycolicacid) Microspheres." Polymer in Drug Delivery (2006): Capítulo 7). Se ejemplificaron formulaciones múltiples usando PLGA 50:50 con diferentes cantidades de acetonida de triamcinolona, con y sin PEG, diferentes pesos moleculares de PLGA y diferentes PLGA de extgremos protegidos.

[0187] Las formulaciones se prepararon con 200 mg, 250 mg, 300 mg y 350 mg de acetonida de triamcinolona y la cantidad correspondiente de PLGA (relación molar de lactida: glicolido de 50:50, viscosidad inherente de 0,48 dL/g y peso molecular de 66 kDa) para producir 1000 mg de sólidos totales se dispersaron en una cantidad de diclorometano para conseguir una solución de 5% de PLGA. En otra iteración, se obtuvieron 300 mg de acetonida de triamcinolona, 100 mg de polietilenglicol (PEG 3350) y 650 mg de PLGA (relación molar de lactida: glicolido de 50:50, viscosidad inherente de 0,48 dL/g y peso molecular de 66 kDa) dispersado en 14,25 gramos de diclorometano. En otra iteración, se dispersaron en 14,25 gramos 300 mg de acetonida de triamcinolona y 700 mg de PLGA (relación molar de lactida: glicolido de 50:50, viscosidad inherente de 0,18 dL/g y peso molecular de 18 kDa) para producir 1000 mg de sólidos totales de diclorometano. Las dispersiones se atomizaron en microgotitas añadiendo la dispersión al pozo de alimentación de un disco giratorio, girando a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45ºC. El solvente se evaporó para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recogieron utilizando un separador ciclónico y, a continuación, se tamizaron a través de un tamiz de 150 µm.

[0188] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en TCA se determinó usando difracción láser (Malvern Mastersizer 2000) dispersando una alícuota de 250 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La sonicación se mantuvo cuando la muestra se agitó a 2500 rpm y se tomaron mediciones cada 15 segundos, con el promedio de tres mediciones informadas. Se añadieron 10 mg de micropartículas que contenían TCA a 10 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO), se mezclaron hasta disolución y se analizó una alícuota mediante HPLC para determinar la carga de fármaco de las micropartículas. Se suspendieron otros 4 mg de micropartículas que contenían TCA en 20 ml de solución salina regulada con fosfato (PBS) que contenía dodecilsulfato de sodio (SDS) al 0,5% mantenido a 37 ºC. Se eliminaron 0,5 ml del medio a intervalos regulares, se reemplazaron en cada intervalos con una cantidad fresca equivalente de medio para mantener un volumen constante y se analizaron por HPLC para determinar la liberación in vitro de micropartículas. El análisis por HPLC se realizó usando una fase móvil de C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3,9 x 150 mm) y 35% de acetonitrilo a una tasa de flujo de 1 ml/min con detección UV a 240 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados analíticos de formulaciones de micropartículas de PLGA 50:50 de acetonida de triamcinolona

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/%PEG	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.48 dL/g 66 kDa 20% TCA	19.2	96	D0.1: 30.0 µm D0.5: 48.5 µm D0.9: 77.0 µm	0.2 día: 2.1 día 1: 3.3 día 3: 17.0 día 7: 18.7 día 14: 21.0 día 21: 23.5 día 28: 25.6
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido	23.9	95.6	D0.1: 30.2 µm	0.2 día: 4.0

0.48 dL/g 66 kDa 25% TCA			D0.5: 48.2 µm D0.9: 75.8 µm	día 1: 7.8 día 3: 21.1 día 7: 32.1 día 14: 39.2 día 21: 40.0 día 28: 40.8
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.48 dL/g 66 kDa 30% TCA	29.3	97.6	D0.1: 31.5 µm D0.5: 48.0 µm D0.9: 68.9 µm	día 0.2: 5.1 día 1: 16.0 día 3: 33.6 día 7: 49.9 día 14: 54.0 día 21: 53.2 día 28: 52.2
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.18 dL/g 18 kDa 30% TCA	27.2	91	D0.1: 37.6 µm D0.5: 59.8 µm D0.9: 93.9 µm	día 0.2: 4.4 día 1: 9.8 día 3: 13.8 día 7: 17.7 día 14: 21.9 día 21: 26.3 día 28: 36.6
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.48 dL/g 66kDa 30% TCA	30.4	101	D0.1: 38.1 µm D0.5: 56.6 µm D0.9: 82.1 µm	0.2 día: 4.2 día 1: 14.6 día 3: 32.2 día 7: 51.0 día 14:

10% PEG 3350				60.1 día 21: 61.1 día 28: 60.1
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.48 dL/g 66kDa 35% TCA	34.4	98.3	D0.1: 35.1 µm D0.5: 52.3 µm D0.9: 75.6 µm	0.2 día: 7.1 día 1: 23.3 día 3: 47.6 día 7: 66.9 día 14: 69.3
				día 21: 68.3 día 28: 66.7
50:50 éster de extremo protegido 0.4 dL/g 66 kDa 25% TCA	23.2	93	D0.1: 34.2 µm D0.5: 51.7 µm D0.9: 77.4 µm	día 0.2: 3.1 día 1: 7.8 día 3: 12.5 día 7: 15.4 día 14: 16.2 día 21: 16.0 día 28: 16.4

*[0*189] Los perfiles de liberación in vitro de las diversas formulaciones de PLGA (50:50) se muestran en la Figura 19. El uso de PLGA (50:50) no mejoró la cinética de liberación de acetonida de triamcinolona en comparación con el PLGA (75:25). Inesperadamente, las micropartículas de acetonida de triamcinolona al 25% en PLGA (50:50) liberan el corticosteroide a una tasa más lenta y dan una liberación incompleta en comparación con la cantidad equivalente de acetonida de triamcinolona incorporada en PLGA 75:25. Toda la formulación de PLGA 50:50 muestra una fase de retraso sustancial, donde poco o ningún TCA se libera después de 7 días, lo cual continúa hasta aproximadamente el día 50. Como se observó con las formulaciones de TCA PLGA 75:25, el aumento de la cantidad de TCA aumenta la tasa de liberación y permite liberar más TCA antes de entrar en la fase de retraso. De forma similar, la adición de PEG tiene una influencia mínima sobre la tasa de liberación de TCA, mientras que PLGA 50:50 de menor peso molecular disminuye la tasa de liberación observada con formulaciones PLGA 75:25.

[0190] Basándose en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase B, por ejemplo, las formulaciones de micropartículas de TCA, que exhiben las cinéticas de liberación deseadas, tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 22% -28% de la micropartícula; y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,3 a 0,5 dL/g y que tiene una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40.

Ejemplo 5 Preparación de micropartículas de PLGA de acetonida de triamcinolona por emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W)

[0191] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, acetonida de triamcinolona (TCA, 9α-Fluoro-11β,16α,17α,21-tetrahidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona 16,17-acetonida; 9α-Fluoro-16α-hidroxiprednisolona 16α,17α-acetonida) incorporado en micropartículas.

[0192] Las formulaciones se prepararon disolviendo aproximadamente 1 gramo de PLGA en 6,67 ml de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se añadieron 400 mg de acetonida de triamcinolona y se sometieron a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contenía corticosteroides se vertió en 200 ml de solución de alcohol polivinílico (PVA) al 0,3% mientras se homogeneizaba con un homogenizador Silverson usando un rotor fijado con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar a aproximadamente 2.000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados que se colocó después en un agitador magnético multi-vías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas se lavaron a continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0193] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en TCA se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y se sometieron a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de prueba se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-1 6 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm.

[0194] En un grupo de formulaciones adecuadas de treinta días, el PLGA es PLGA de extremo prtegido en éster (relación molar láctida: glicólido de 75:25, viscosidad inherente de 0,71 dL/g y peso molecular de 114 kDa) con un polímero tribloque del 10% o 20% (TB) (PLGA-PEG-PLGA). El polímero Tribloque se sintetizó usando un método descrito por Zentner et al. 2001 (Zentner et al. "Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs." J Control Release 72 (2001): 203-15) y refinado por Hou et al (Hou et al., "In situ gelling hydrogels incorporating microparticles as drug delivery carriers for regenerative medicine." J Pharm Sci 97(9) (2008): 3972-80). Se sintetiza usando una polimerización de apertura de anillo de dimeros cíclicos de D.L-lactida y glicolida con PEG 1.500 kDa en presencia de octoato estannoso. Liberación in vitro (relación molar de lactida: glicólido de 50:50, viscosidad inherente de 0,40 dL/g y peso molecular de 66 kDa). Los resultados analíticos para estas formulaciones se muestran en la Tabla 11.

TABLA 11 Resultados analíticos de acetonida de triamcinolona nominal 28,6% en PLGA 75:25 más las formulaciones de micropartículas tribloque

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 éster de extremo protegido 0.71 dL/g 114 kDa 28.6% TCA 10% Tribloque	23.8	83.2	D0.1: 38.9 µm D0.5: 74.7 µm D0.9: 103.0 µm	día 1: 8.2 día 2: 14.2 día 3: 15.7 día 4 18.2 día 6: 28.8 día 9:38.9 día 12: 49.8

				día 16: 61.6 día 20: 66.4 día 24: 68.7 día 30: 72:3 día 35: 72.8
75:25 éster de extremo protegido 0.71 dL/g 114 kDa 28.6% TCA 20% Tribloque (TB)	24.8	86.7	D0.1: 39.5 µm D0.5: 74.6 µm D0.9: 104.2 µm	día 1: 5.5 día 2: 8.9 día 3: 12.8 día 4 14.5 día 6: 28.4 día 9:35.6 día 12: 47.8 día 16: 53.0
				día 20: 64.3 día 24: 67.3 día 30: 73.0 día 35: 73.0

*[0*195] Los perfiles de liberación acumulativa in vitro para ambas formulaciones que contienen tribloque se muestran en la Figura 20. La cantidad de tribloque en las formulaciones probadas no influyó en el porcentaje de liberación acumulativa.

[0196] En una iteración de estos datos, la cantidad de TCA liberada por día se calculó sobre la base de una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede lograr una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y, en 14 días, lograr cortisol de cortisol endógeno de menos del 35%. Estas dosis calculadas son iguales a 149 mg de micropartículas que contienen 35 mg de TCA y 252 micropartículas que contienen 62 mg de TCA, respectivamente para las formulaciones de tribloque del 10% y 20% (Figura 21 y Figura 22). En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no tendría una supresión del eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol más del 35%. Estas dosis calculadas equivalen a 66 mg de micropartículas que contienen 16 mg de TCA y 47 micropartículas que contienen 12 mg de TCA, respectivamente para las formulaciones de tribloque del 10% y 20% (Figura 23 y Figura 24).

[0197] En otra formulación adecuada que dura más de 30 días y hasta 90 días, el polímero PLGA está constituido por dos polímeros PLGA 75:25 de peso molecular diferente en una relación de dos a uno, PLGA 75:25 (relación molar de lactida: glicolida de 75:25, viscosidad inherente de 0,27 dL/g y peso molecular de 29 kDa) y PLGA 5.5E (relación molar de lactida: glicólido de 75:25, viscosidad inherente de 0,58 dL/g y peso molecular de 86 kDa), respectivamente. La formulación se procesó como se ha descrito anteriormente con la excepción de que se usaron 200 mg de acetonida de triamcinolona en la formulación en lugar de 400 mg y se analizaron análogamente como se describe para otras formulaciones. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados analíticos de un acetónido de triamcinolona nominal al 16,7% en formulación de micropartículas PLGA 75:25 de peso molecular mezclado

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga del fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 éster de extremo protegido 0.58 dL/g 86 kDa And 75:25 ácido carboxílico de extremo protegido 0.27 dL/g 29 kDa	14.6	87.7	D0.1: 36.5 µm D0.5: 54.0 µm D0.9: 69.4 µm	día 1: 12.4 día 2: 21.6 día 3: 27.3 día 4 33.6 día 6: 41.2 día 9: 50.7 día 12: 54.3 día 17: 62.0 día 20: 73.1
16.7% TCA				día 25: 75.5 día 30: 82.9 día 35: 84.6 día 42: 87.4 día 49: 89.2

*[0*198] El porcentaje acumulativo in vitro de datos de liberación de TCA se representa gráficamente en la Figura 25.

[0199] En una iteración de estos datos de liberación in vitro, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y dentro de 14 días, lograr la supresión del cortisol endógeno de menos del 35%. Esta dosis calculada es igual a 317 mg de micropartículas que contienen 46 mg de TCA. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no tendría una supresión del eje HPA, es decir supresión endógena del cortisol más del 35%. Esta dosis calculada es igual a 93 mg de micropartículas que contienen 14 mg de TCA.

[0200] Varios otros depósitos de PLGA de acetonida de triamcinolona se formularon de la misma manera que se ha descrito anteriormente con diferentes polímeros incluyendo policaprolactona (14 kDa), PLGA 50:50 (ácido carboxílico de extremo protegido, 0,44 dL/g, MW 56 kDa), PLGA 85:15 (ácido carboxílico de extremo protegido, 0,43 dL/g, 56 kDa) y una formulación de peso molecular mixto usando PLGA 75:25 (ácido carboxílico de extremo protegido, 0,27 dL/g, MW 29 kDa) y PLGA 75:25 0,57 dL/g, PM 86 kDa) en una relación de dos a uno. El porcentaje acumulativo in vitro de liberación de acetonida de triamcinolona se muestra en la Figura 28. Ninguna de estas formulaciones era adecuada para un depósito farmacéutico nominal de 30 días o más de duración. La policaprolactona libera todo la acetonida de triamcinolona antes de 14 días. Las micropartículas PLGA 50:50 liberaron alrededor del 35% de su contenido al día 12 y luego entraron en una fase de retraso en la que no se liberó fármaco hasta 30 días. Las micropartículas PLGA 85:15 exhibieron cinética de liberación in vitro similar a la PLGA 50: 50, liberando alrededor del 30% de su contenido al día 12 y luego entraron en una fase de latencia en la que no se liberó fármaco hasta 30 días. Un fenómeno similar se observa como se muestra en el Ejemplo 4, en donde el

peso molecular mixto PLGA 75:25 presenta inesperadamente una liberación inicial más rápida de acetonida de triamcinolona que PLGA 50:50.

[0201] Basándose en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase B, por ejemplo, las formulaciones de micropartículas de TCA, que exhiben la cinética de liberación deseada, tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 12% -28% de la micropartícula; y (ii) el polímero es (1) PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,3 a 0,5 dL/g, que contiene 10% -20% de Tribloque y/o que tiene una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40 o (2) una mezcla de PLGAs de peso molecular bajo y alto en una relación de dos a uno. El PLGA de bajo peso molecular tiene un peso molecular de rango de 15-35 kDa y un rango de viscosidad inherente de 0,2 a 0,35 dL/g, y el PLGA de alto peso molecular tiene un rango de 70-95 kDa y un rango de viscosidad inherente de 0,5 a 0,70 dL/g.

Ejemplo 6 Preparación de micropartículas de PLGA de prednisolona por emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W)

[0202] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, prednisolona (PRED, 11ß, 17,21-trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona) incorporado en micropartículas en PLGA 50:50.

[0203] Las formulaciones se prepararon disolviendo aproximadamente 6 gramos de PLGA 50:50 (relación molar de lactida: glicolida de 50:50, viscosidad inherente 0,44 dL/g, PM 56 kDa) en 6,67 ml de diclorometano (DCM). A la solución de polímero se añadieron 400 mg de prednisolona y se sometieron a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contenía corticosteroides se vertió en 200 ml de una solución de alcohol polivinílico al 0,3% (PVA) mientras se homogeneizaba con un homogenizador Silverson usando un rotor fijado con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar a 2.000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados que se colocó después en un agitador magnético multivías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas se lavaron a continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0204] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en PRED se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y sometida a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de ensayo se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-1 6 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm. Los resultados analíticos se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados analíticos de un nominal de prednisolona al 28.6% en formulación de micropartículas PLGA 50:50

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga del fármaco (% PRED en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.44 dL/g 56 kDa	19.0	66.4	D0.1: 34.4 µm D0.5: 66.9 µm D0.9: 87.5 µm	día 1: 7.2 día 2: 11.5 día 3: 15.6 día 4: 20.2

28.6% PRED				día 5: 24.0 día 6: 28.4 día 7: 32.7 día 9: 36.5 día 11: 41.4 día 13: 45.0 día 15: 49.3 día 18: 52.0 día 21: 55.2 día 24: 58.3 día 27: 62.3 día 30: 65.9

[0205] El perfil de liberación in vitro de las micropartículas de PLGA de prednisolona se muestra en la Figura 29. Esta formulación es adecuada para una formulación de 30 días o mayor.

*[0*206] En una iteración del porcentaje acumulativo de datos de liberación in vitro, se calculó la cantidad de prednisolona liberada por día en base a una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y, dentro de los 14 días, lograr la supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos del 35% (Figura 30). La dosis calculada es igual a 699 mg de micropartículas que contienen 133 mg de PRED. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de PRED liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol inferior al 35% (Figura 31). Esta dosis calculada es igual a 377 mg de micropartículas que contienen 72 mg de PRED.

[0207] Basándose en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase A, por ejemplo, las formulaciones de micropartículas de prednisolona que exhiben las cinéticas de liberación deseadas, tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 10% y 40% de la micropartícula, por ejemplo, entre 15% -30% de la micropartícula; y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 45 a 75 kDa, que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g, y o que tiene una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55.

Ejemplo 7 Preparación de micropartículas de PLGA de betametasona mediante una emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W)

[0208] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, betametasona (BETA, 9-Fluoro-11β, 17,21-trihidroxi-16ß-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) incorporado en micropartículas en PLGA 50:50 .

[0209] Se preparó una formulación disolviendo aproximadamente 6 gramos de PLGA 50:50 (relación molar de lactida: glicólido de 50:50, viscosidad inherente 0,44 dL/g, PM 56 kDa) en 6,67 ml de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se añadieron 400 mg de betametasona y se sometieron a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contenía corticosteroides se vertió en 200 ml de una solución de alcohol polivinílico al 0,3% (PVA) mientras se homogeneizaba con un homogeneizador Silverson usando un rotor fijado con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar a 2,000 rpm para formar las micropartículas . Después de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados que se colocó después en un agitador magnético multivías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas se lavaron a continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0210] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en BETA se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y sometiendo a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de ensayo se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-1 6 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm. Las características analíticas de las micropartículas de PLA de betametasona se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados analíticos de una formulación de micropartícula PLGA 50:50 de betametasona nominal al 28,6%

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga del fármaco (% BETA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.44 dL/g 56 kDa 28.6% BETA	22.8	79.7	D0.1: 42.1 µm D0.5: 71.7 µm D0.9: 102.7 µm	día 1: 2.0 día 2: 3.1 día 3: 4.8 día 4: 7.7 día 5: 12.5 día 6: 21.4
				día 7: 30.8 día 9: 38.6 día 11: 43.9 día 13: 49.6 día 15: 55.5 día 18: 57.5 día 21: 59.2 día 24: 60.8 día 27: 62.9 día 30: 72.4

*[0*211] El perfil de liberación in vitro de las micropartículas PLGA de betametasona se muestra en la Figura 32. Esta formulación es adecuada para una formulación de 30 días o mayor.

[0212] En una iteración de los datos de liberación in vitro, la cantidad de betametasona liberada por día se calculó sobre la base de una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y dentro de 14 días, lograr la supresión del cortisol endógeno de menos del 35%. Esta dosis calculada es igual a 111 mg de micropartículas que contienen 25 mg de betametasona. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de betametasona liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, i. mi. supresión endógena del cortisol nunca superior al 35%. Esta dosis calculada es igual a 38 mg de micropartículas que contienen 9 mg de betametasona. Estas dosis están representadas gráficamente en las Figuras 33 y 34.

[0213] Basándose en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase C, por ejemplo, las formulaciones de micropartículas de betametasona que exhiben las cinéticas de liberación deseadas, tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 10% -40% de la micropartícula, por ejemplo, entre 15% -30% de la micropartícula; y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g y que tiene una relación molar de lactida: glicolida de 60:40 a 45:55.

Ejemplo 8 Preparación de micropartículas PLGA de propionato de fluticasona por emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W)

[0214] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, propionato de fluticasona (FLUT, S-(fluorometil) 6α,9-difluoro-11β,17-dihidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno- 17β-carbotioato, 17-propionato) incorporado en micropartículas en PLGA 50:50.

[0215] Se preparó una formulación disolviendo aproximadamente 6 gramos de PLGA 50:50 (relación molar de lactida: glicólido de 50:50, viscosidad inherente 0,45 dL/g, peso molecular 66 kDa) en 6,67 ml de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se añadieron 200 mg de propionato de fluticasona y se sometieron a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contenía corticosteroides se vertió en 200 ml de una solución de alcohol polivinílico al 0,3% (PVA) mientras se homogeneizaba con un homogenizador Silverson usando un rotor fijado con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar a 2.000 rpm para formar las micropartículas . Después de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados que se colocó después en un agitador magnético multivías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas se lavaron a continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0216] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en FLUT se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y sometiendo a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de ensayo se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-1 6 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de metanol al 60% y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm. Los resultados analíticos de las micropartículas PLGA de propionato de fluticasona se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Resultados analíticos de una formulación de micropartícula de PLGA 50:50 de fluticasona al 16,7 % nominal

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% FLUT	Carga del fármaco (% FLUT en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.45 dL/g 66 kDa 16.7% FLUT	8.5	51.1	D0.1: 34.1 µm D0.5: 65.5 µm D0.9: 95.0 µm	día 1: 29.5 día 2: 43.5 día 3: 46.7 día 4: 50.9 día 5: 55.5 día 6: 58.6 día 7: 60.1 día 9: 63 día 11: 66.8 día 13: 67.8 día 15: 68.7 día 18:73.7 día 21: 81.8 día 24: 93.7 día 26: 97.1 día 31: 100.8

[0217] El perfil de liberación in vitro de las micropartículas PLGA de propionato de fluticasona se muestra en la Figura 35. Esta formulación es adecuada para una formulación de 30 días o mayor.

[0218] En una iteración de los datos de liberación in vitro, se calculó la cantidad de propionato de fluticasona liberada por día en base a una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y dentro de 14 días, lograr la supresión de cortisol cortisol endógeno de menos del 35%. Esta dosis calculada es igual a 178 mg de micropartículas que contienen 15 mg de propionato de fluticasona. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de propionato de fluticasona liberada por día en base a una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol nunca superior al 35%. Esta dosis calculada es igual a 24 mg de micropartículas que contienen 2 mg de propionato de fluticasona. Estas dosis se representan gráficamente en las figuras 36 y 37.

[0219] Otros depósitos de PLGA de propionato de fluticasona se formularon de la misma manera que se ha descrito anteriormente con diferentes polímeros de PLGA o cantidades de propionato de fluticasona. En una formulación, se utilizó un polímero de PLGA con una relación de lactida a glicólido más alta (PLGA 75:25 (PLGA 75:25 (PLGA 75;25 de extremo protegido en éster, relación molar de láctido: glicolido de 75:25, 0,58 dL/g, MW 86 kDa) en lugar de PLGA 50:50 como se describió anteriormente. A diferencia de las preparaciones de acetonida de triamcinolona descritas en el Ejemplo 5, pero típicamente esperadas como se describe en la bibliografía, la relación de lactida a glicolida más alta dio como resultado una liberación más lenta, en la que se liberó al 30% en 14 días, seguido de una fase de retraso sustancial en la que se libera poco fármaco durante un mínimo de treinta días.En otro ejemplo, se utilizaron 400 mg de propionato de fluticasona en lugar de 200 mg en la preparación de micropartículas PLGA 50:50 (carga de fármaco objetivo 28,6%). A diferencia de las preparaciones de micropartículas de acetonida de triamcinolona, la mayor carga de fármaco no produjo una liberación significativamente diferente de propionato de fluticasona; la Figura 38 muestra la liberación in vitro de las tres formulaciones de propionato de fluticasona.

[0220] Basándose en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de Clase D, por ejemplo, las formulaciones de micropartículas de fluticasona o propionato de fluticasona, que exhiben la cinética de liberación deseada, tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está comprendido entre 8% y 20%, y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad inherente en el rango de 0,35 a 0,5 dL/g, o que tiene una relación molar de lactida: glicolida de 60: 40 a 45:55.

Ejemplo 9 Preparación de micropartículas de dexametasona por dispersión de solvente en PLGA

[0221] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, dexametasona (DEX, 9-Fluoro-11β, 17,21-trihidroxi-16α-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) incorporada en micropartículas en PLGA 50:50 .

[0222] Se preparó una formulación disolviendo aproximadamente 6 gramos de PLGA 50:50 (relación molar de lactida: glicólido de 50:50, viscosidad inherente 0,45 dL/g, peso molecular 66 kDa) en 6,67 ml de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se añadieron 200 mg de dexametasona y se sometieron a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contenía corticosteroides se vertió en 200 ml de una solución de alcohol polivinílico al 0,3% (PVA) mientras se homogeneizaba con un homogenizador Silverson usando un rotor fijado con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar a 2.000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados que se colocó después en un agitador magnético multivías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas se lavaron a continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0223] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas a DEX se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y sometiendo a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de ensayo se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-1 6 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm. Los resultados analíticos para las micropartículas de PLGA de dexametasona se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados analíticos de una formulación de micropartícula de PLGA 50:50 de Dexametasona al 28,6% nominal

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% FLUT /	Carga del fármaco (% DEX en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
50:50 ácido carboxílico de extremo protegido 0.45 dL/g 66 kDa 28.6% DEX	22.1	77.2	D0.1: 41.2 µm D0.5: 71.9 µm D0.9: 99.1 µm	día 1: 2.9 día 2: 4.6 día 3: 6.3 día 4: 8.7 día 5: 10.9 día 6: 12.7
				día 7: 15.0 día 9: 16.4 día 11: 18.0

				día 13: 20.7 día 15: 24.6 día 18: 26.2 día 21: 28.1 día 24: 30.3 día 27: 34.0 día 30: 46.3

*[0*224] El porcentaje acumulativo in vitro de liberación de la dexametasona se muestra en 39, y resulta en una formulación adecuada durante un mínimo de treinta días y, suponiendo una liberación lineal, probablemente hasta 60 días.

[0225] En una iteración de los datos de liberación in vitro, la cantidad de dexametasona liberada por día se calculó sobre la base de una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y dentro de 14 días, lograr la supresión del cortisol endógeno de menos del 35%. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de dexametasona liberada por día en base a una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, es decir la supresión endógena del cortisol nunca superior al 35%. En el caso de la dexametasona, donde los datos están truncados, ambas dosis humanas calculadas son las mismas; 36 mg de micropartículas que contienen 8 mg de dexametasona. Las dosis se representan gráficamente en la Figura 40.

IEjemplo 10 Farmacología, farmacocinética y estudio exploratorio de seguridad de las formulaciones de corticosteroids

[0226] En un estudio exploratorio de seguridad en ratas, dosis únicas intraarticulares (IA) de liberación inmediata de TCA (TCA IR) (0,18 y 1,125 mg) y dosis de TCA en micropartículas de formulación PLGA 75:25 (FX006) (0,28, 0,56 y 1,125 mg (es decir, la dosis máxima factible) de TCA). Se recogieron muestras de sangre en diversos puntos de tiempo para la determinación de las concentraciones plasmáticas. Los datos de concentración en plasma de este estudio y el análisis farmacocinético (PK) de los mismos se muestran en las Figuras 41-43 y Tablas 17-20.

[0227] Como se ve en las Figuras 41A-41D, FX006 dosificado a 1,125 mg dio como resultado una absorción muy lenta de TCA en la circulación sistémica y una Cmax marcadamente inferior en comparación con TCA IR.

[0228] Como se muestra en la Tabla 17, los valores medios de AUC_{0-t} de TCA después de 1.125 mg de administración de FX006 fueron 2,1 veces más bajos que los observados para TCA IR (es decir, 2856 frente a 6065 ng.h/mL, respectivamente). Los valores medios de C_{max} de TCA después de 1.125 mg de administración de FX006 fueron 15 veces más bajos que los observados para TCA IR (es decir, 125 frente a 8.15 ng/mL, respectivamente). La absorción de TCA después de la administración de FX006 fue más lenta que la observada para TCA IR, con valores medios de T_{max} observados a 3,33 y 1,00 h, respectivamente. La semivida de eliminación de TCA después de la administración de 1,125 mg FX006 y TCA IR fueron 451 y 107 h, respectivamente.

Tabla 17: Resumen de parámetros farmacocinéticos en plasma de TCA

	Treatment									
	FX006 (0.28 mg)		FX006 (0.56 mg)		FX006 (1.125 mg)		TCA IR (0.18 mg)		TCA IR (1.125 mg)	
Variable	Media	(CV%)	Media	(CV%)	Media	(CV%)	Media	(CV%)		(CV%)
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	**31.0**	**(76.0)**	33.0	(19.1)	136	(6.0)	**297**	**(21.5)**	**1403**	**(13.2)**
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	**356**	**(62.0)**	572	(21.5)	2856	(17.2)	**479**	**(32.6)**	6065	(3.7)
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	**335**	**(66.5)**	532	(23.8)	2142	(14.4)	**456**	**(31.3)**	**6013**	**(3.4)**
CL/F (mL/h)	**1308**	**(96.6)**	1014	(24.4)	403	(19.1)	**400**	**(27.6)**	186	(3.6)
C_{max} (ng/mL)	**1.82**	**(66.2)**	1.91	(10.2)	8.15	(12.5)	**41.6**	**(25.1)**	125	(5.3)
$T_{1/2}$ (h)	**99.5**	**(39.9)**	180	(27.0)	451	(20.8)	**35.6**	**(63.5)**	107	(56.7)
T_{max} (h)	**17.7**	**(148.9)**	16.7	(162.8)	3.33	(69.3)	**2.00**	**(0.0)**	**1.00**	**(0.0)**
V_{ss}/F (mL)	**274215**	**(117.0)**	326966	(30.2)	240481	(17.7)	12069	**(53.4)**	**23829**	**(34.4)**

*[0*229] Los resultados anteriores sugieren una distribución más lenta y biodisponibilidad de TCA en la circulación sistémica tras la administración de FX006 en comparación con TCA IR. Sin desear estar limitado por la teoría, la distribución más lenta FX006 en la circulación sistémica puede estar relacionada con el tiempo de permanencia más largo de FX006 en el sitio de inyección. Esto se apoya en la menor disponibilidad de la formulación de micropartículas FX006 en la fase temprana de "ráfaga", en la que sólo se libera el 4-9% del producto, en comparación con al menos el 23% del producto IR.

[0230] La biodisponibilidad de TCA en la circulación sistémica después de la administración de FX006 fue 3 veces menor que la observada para TCA IR, como se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18. Biodisponibilidad de TCA en plasma

	Comparación de la biodisponibilidad absoluta	
	FX006 (0.28 mg)	TCA IR (0.18 mg)
Fabs (%)	17.9	58.6

[0231] Para los niveles de dosis de 0,56 y 1,125 mg de FX006, el F% aparente fue de 23,1% y 58,1%, respectivamente. Los datos IV en ratas mostrados en la Tabla 19 se utilizaron como referencia para calcular F.

Tabla 19: PArámetros farmacocinéticos de TCA en plasma de rata después de Administración i.v. (50 mg/kg de bolus + 23 mg/kg/h de infusión) de fosfato de acetonida de triamcinolona

Parámetro	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Media ± SD
V_c (L/kg)	0.684	0.856	1.29	0.944 ± 0.314
CL (L/h/kg)	1.15	0.790	0.872	0.937 ± 0.188
k_{12} (h^{-1})	1.64	1.79	1.59	11.67 ± 0.102
k_{21} (h^{-1})	1.04	0.640	1.13	0.937 ± 0.261
$T_{1/2\beta}$ (h)	1.55	3.71	2.87	2.71 ± 1.09
f_u	0.084	0.110	0.085	0.093 ± 0.015

de Rojas et al., "Microdialysis of acetonida de triamcinolona in rat muscle." J Pharm Sci 92(2) (2003):394-397.

[0232] La "ráfaga" inicial (es decir, exposición hasta 24 h) representó menos del 10% de la exposición sistémica total de FX006. La ráfaga inicial representó ~ 23-62% de la exposición total para el producto TCA IR, como se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Disponibilidad relativa de TCA en plasma (Ráfaga inicial vs. liberación retrasada)

	Treatment				
	FX006 (0.28 mg)	FX006 (0.56 mg)	FX006 (1.125 mg)	TCA IR (0.18 mg)	TCA IR (1.125 mg)
Variable	Media	Media	Media	Media	Media
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	31.0	33.0	136	297	1403
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	356	572	2856	479	6065
$AUC_{24-\infty}$ (ng.h/mL)	325	539	2720	182	4662
% de ráfaga inicial	8.69	5.76	4.76	62.1	23.1

[0233] En este mismo estudio, los grupos de animales se sacrificaron 28 días después de la dosificación y los restantes se terminaron el día 42. Los pesos corporales se monitorearon a lo largo del estudio y los órganos clave (bazo, glándulas adrenales, timo) se pesaron tras la necropsia. La rodilla inyectada y las articulaciones contralaterales de control se prepararon para la evaluación histológica. Se evaluaron las secciones teñidas con azul de toluidina de las articulaciones para las alteraciones relacionadas con el tratamiento. Los cambios histológicos se describieron, siempre que fue posible, de acuerdo con su distribución, gravedad y carácter morfológico.

[0234] El análisis histológico demostró las siguientes observaciones. En primer lugar, las articulaciones inyectadas de los animales tratados con placebo (microesferas PLGA en blanco) tenían una infiltración multifocal mínima de macrófagos asociada con microesferas de 20-130 µm de diámetro, mientras que ninguna de las articulaciones inyectadas con FX006 activo mostró la presencia de microesferas en el día 28. Las articulaciones de ratas tratadas con placebo no tuvieron cambios en el cartílago o en las articulaciones, salvo la presencia de quistes de cartílago espontáneos en unas pocas articulaciones (1 al día 28, 2 al día 42) en las rodillas derechas (inyectadas). Las rodillas izquierdas en las articulaciones de ratas tratadas con placebo eran normales. En comparación, ambas rodillas en la alta dosis de TCA IR y grupos FX006 de alta y media dosis mostraron algo de hipocelularidad leve de médula ósea y atrofia de placa de crecimiento (dosis dependiente de FX006). Ambas rodillas en anmales de dosis baja de TCA IR y FX006 eran normales. También se observaron quistes de cartílago espontáneo en animales placebo en todos los grupos tratados con FX006 sin aumento de la incidencia o gravedad. La dosis alta de TCA IR aumentó los quistes de cartílago al día 42, pero no al día 28. En general, los animales tratados con FX006 tenían cartílago articular normal a pesar de la presencia de efectos catabólicos en otras estructuras articulares, lo que probablemente fue más fácilmente observado debido a la edad temprana de los animales.

[0235] En general, todos los efectos observados de FX006, especialmente en la dosis alta, como la pérdida de peso corporal y la reducción del peso de órganos también se observaron con TCA IR. El tiempo de inhibición del eje HPA (medido como niveles de corticosterona) se muestra en la Figura 42. Debe observarse que a la dosis más baja de FX006 (0,28 mg, círculos) se inhibieron inicialmente los niveles de corticosterona, pero se recuperaron de nuevo a cerca de la línea de base por Día 14 después de la dosis. De forma similar, con TCA IR a la dosis más baja (0,18 mg), los niveles de corticosterona se recuperaron al Día 7 (cuadrados). Con la dosis media (0,56 mg) y alta (1,125 mg) de FX006 y la dosis alta de TCA IR (1,125 mg), los niveles de corticosterona se inhibieron durante más tiempo como se muestra en la Figura 42.

[0236] Un análisis de PK-PD demostró que la inhibición de la corticosterona estaba correlacionada con los niveles sistémicos de TCA y seguía un modelo inhibidor clásico como se muestra en la Figura 43. La IC_{50} era de aproximadamente 1 ng/ml y el E_{max} se alcanzaba a 50-80 ng/mL.

Ejemplo 11 Evaluación de la eficacia de dosis únicas de liberación inmediata de TCA y formulación de micropartículas de TCA en modelo animal de osteoarthritis

[0237] Los estudios descritos aquí fueron diseñados para ensayar y evaluar la eficacia de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides provistas aquí en comparación con las formulaciones de corticosteroides de liberación inmediata. Mientras que los estudios aquí utilizan TCA, se entiende que otros corticosteroides, incluyendo otros corticosteroides de Clase B, Corticosteroides de Clase A, corticosteroides de Clase C y corticosteroides de Clase D, pueden ser evaluados usando estos materiales, métodos y modelos animales.

[0238] Se evaluó la eficacia de las dosis únicas intraarticulares (IA) de FX006 (TCA en micropartículas de formulación PLGA 75:25) y TCA IR (liberación inmediata) en un modelo de rata de osteoartritis de la rodilla vía sensibilización y desafío por polisacárido peptidoglicano (PGPS) . El modelo implica cebar los animales con una inyección intra-articular de PGPS en la rodilla derecha. Al día siguiente, todos los animales sin molestias en la rodilla fueron eliminados de los grupos de artículos de prueba y colocados en el grupo de referencia. Dos semanas más tarde, la inflamación de la rodilla se reactivó mediante una inyección de PGPS en la vena de la cola, 2,5 h después de la dosificación de IA con FX006 o TCA IR a las dosis seleccionadas (n = 10/grupo). Se evaluaron las diferencias en el peso y la marcha (como medida del dolor articular experimentado por los animales), histopatología, PK plasmática, etc.

[0239] Se seleccionaron dosis de FX006 (0,28, 0,12, 0,03 mg) y TCA IR (0,06, 0,03 mg) para este estudio sobre la base de los datos del estudio descrito anteriormente en el Ejemplo 10 y una ejecución inicial del modelo PGPS en donde sólo se evaluó TCA IR a dos niveles de dosis IA. Los objetivos del presente estudio fueron demostrar lo siguiente:

• FX006 es eficaz en dosis que no inhiben el eje HPA

• La duración de la eficacia es función de la dosis

• FX006 provee un alivio del dolor más prolongado en comparación con el TCA IR- ya que sólo se espera que alrededor del 10% de la carga útil de TCA se libere de FX006 en las primeras 24 hr, se eligió un grupo de dosis de TCA IR (0,03 mg) del TCA en FX006 a una dosis de 0,28 mg

• Efectos de dosis coincidentes de FX006 y TCA IR (0,03 mg)

[0240] La duración de la eficacia se evaluó mediante 3 reactivaciones diferentes, separadas 2 semanas. Después de ese punto, la artritis observada en los animales se hace más amplia, haciendo que la eficacia en la rodilla índice sea más difícil de evaluar.

[0241] En la primera reactivación, los animales tratados con vehículo demuestran una marcha dolorosa, como se demuestra mediante altas puntuaciones de dolor (3,5 de un máximo de 4 posibles) como se muestra en las Figuras 44A, 44B y 44C. FX006 a 0,28 mg (cuadrados) mostró una buena eficacia. En el estudio anterior descrito en el Ejemplo 10, se demostró que esta dosis inhibía el eje HPA inmediatamente después de la dosificación, pero se demostró una función de retorno a la línea basal al Día 14. Es interesante que esta dosis de FX006 continuó siendo eficaz en la 2ª y 3ª reactivaciones en Días 14 y 28 cuando la función del eje HPA era presumiblemente normal. También debe observarse que, puesto que la función del eje HPA regresó a la línea de base en el día 7 a una dosis de 0,18 mg de TCA IR en el estudio anterior descrito en el Ejemplo 10, los efectos de las dosis de TCA IR utilizadas en el presente estudio (0,06 y 0,03 mg) también estaban en presencia de la función del eje HPA normal después de una inhibición transitoria inicial. Las mediciones de corticosterona del presente estudio (como un indicador de la función del eje HPA) se presentan como un cambio desde la línea de base para cada grupo de tratamiento en la Figura 46. Como se demostró a partir de estos datos, los niveles de corticosterona para todos los grupos

recuperados durante el Día 14; por lo tanto, se logró el objetivo de la eficacia prolongada con FX006 en presencia de la función del eje HPA normal.

[0242] En general, se observó una clara dependencia de la dosis de respuesta tanto para FX006 como para TCA IR. Además, si está disponible menos del 10% de esta dosis al día después de la dosificación (Día 1), debe observarse en la Figura 44B que la eficacia de FX006 a 0,28 mg (cuadrados) es mayor que TCA IR a 0,03 mg (triángulos) en todas las evaluaciones. Además, la duración de la eficacia de TCA (tanto FX006 como IR) parece ser una función de la dosis, sin embargo, la liberación prolongada de TCA de las microesferas de PLGA en FX006 da como resultado una eficacia más sostenida. Esto se representa más claramente en otra representación de los datos de la Figura 45 en los que se trazan la respuesta pico para cada dosis determinada por las puntuaciones de marcha/dolor en el Día 1 después de cada reactivación (Días 1, 15 y 29). La Figura 46 muestra el curso del tiempo de recuperación de corticosterona para todos los grupos de estudio. En resumen, en todos los grupos que recibieron el corticosteroide, hubo recuperación.

[0243] Los niveles plasmáticos de TCA se midieron en muestras tomadas de todas las ratas al inicio del estudio (Día -4), Días 0 (2 horas después de la dosificación), 1, 3, 8, 14, 17, 21, 28 y 31. Curvas de tiempo de concentración para todos los grupos de tratamiento se muestran en la Figura 47A. La Figura 47B muestra solamente los grupos de dosis FX006 a mayor escala puesto que las concentraciones plasmáticas máximas con FX006 eran mucho más bajas que aquellas con TCA IR.

[0244] La evaluación histopatológica de las rodillas tomadas de todos los animales al final del estudio (Día 32 al final de la 3ª reactivación de la artritis) demostró una mejoría estadísticamente significativa con FX006 en las dosis alta y media (0,28 y 0,12 mg) en la puntuación histológica compuesta y en la puntuación de cada componente (inflamación, pannus, daño en el cartílago y resorción ósea) como se muestra en la Figura 48. Como se ha descrito anteriormente, la dosis de 0,28 mg de FX006 demostró una fuerte eficacia (es decir, actividad analgésica) a lo largo de las 3 reactivaciones, mientras que la dosis de 0,12 mg estuvo activa pero en menor grado a través de las 3 reactivaciones. A las dosis de TCA IR utilizadas, la duración de la eficacia fue principalmente a través de la primera reactivación de la artritis, con eficacia parcial de la dosis más alta (0,06 mg) en la segunda reactivación, y esto también se tradujo en una mejora mucho menor no significativa en puntuaciones histológicas. Es importante destacar que estos datos demuestran que la TCA no tiene efectos deletéreos sobre el cartílago y como se ha descrito en otros entornos, en realidad reduce el daño del cartílago en un medio inflamatorio.

[0245] En conclusión, la residencia prolongada de TCA en la articulación tras la dosificación IA con FX006 dio como resultado extender la duración de la eficacia en el modelo PGPS de rata de artritis con una mejora histológica significativa en la inflamación, formación de pannus, daño en el cartílago y resorción ósea. FX006 tuvo estos efectos sin inhibir la función del eje HPA, como se demostró por el retorno a la línea base de los niveles de corticosterona dentro de los 14 días después de la dosificación. Las implicaciones clínicas para el tratamiento de pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios de las articulaciones son las siguientes:

- La inyección intraarticular de formulaciones de micropartículas de corticosteroides de liberación sostenida provee un alivio prolongado del dolor en relación con la inyección intraarticular de esteroides de liberación inmediata.

- La inyección intraarticular de formulaciones de micropartículas de corticosteroides de liberación sostenida es eficaz para reducir el dolor y la inflamación a dosis que no inhiben el eje HPA.

- La duración de la eficacia de la liberación sostenida de formulaciones intraarticulares de micropartículas de corticosteroides es una función de la dosis.

- La inyección intraarticular de formulaciones de micropartículas corticosteroides de liberación sostenida ralentiza, detiene, reversa o de otro modo inhibe el daño estructural a los tejidos causado por la inflamación.

Ejemplo 12 Preparación de micropartículas de PLGA de peso molecular mezclado de acetonida de triamcinolona mediante una emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W) (formulaciones de noventa días)

[0246] Se preparó un depósito farmacéutico para formulaciones de liberación sostenida de noventa días, compuesto por el corticosteroide, la acetonida de triamcinolona (TCA, 9α-Fluoro-11β, 16α, 17α, 21-tetrahidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona 16,17-acetonida; 9α-Fluoro-16α-hidroxiprednisolona 16α, 17α-acetonida) incorporada en micropartículas.

[0247] Estas formulaciones de 90 días se prepararon disolviendo aproximadamente 1 gramo de PLGA en 6,67 ml o 4,5 ml de diclorometano (DCM), para formar una solución al 15% o 20% de PLGA p/v. A la solución de polímero, se añadieron y sometieron a sonicación 110 a 140 mg de acetonida de triamcinolona. Posteriormente, la dispersión que contenía corticosteroides se vertió en 200 ml de una solución de alcohol polivinílico al 0,3% (PVA) mientras se homogeneizaba con un homogenizador Silverson usando un rotor fijado con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar a aproximadamente 2.000 rpm a 3000 rpm para formar las micropartículas. Después

de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados que se colocó después en un agitador magnético multivías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas se lavaron a continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0248] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas en TCA se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y sometiendo a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de ensayo se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-16 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm.

[0249] En las formulaciones adecuadas de noventa días, el PLGA es una combinación de PLGA 8E de extremo protegido en éster (relación molar lactida: glicólido de 75:25, viscosidad inherente de 0,81 dL/g y peso molecular de129 kDa) con PLGA PLGA 3,5E (relación molar de lactida: gligólido de 75:25, viscosidad inherente de 0,36 dL/g y peso molecular de 49 kDa) en una relación de 2: 1. Los resultados analíticos para estas formulaciones se muestran en la Tabla 21, y los perfiles de liberación acumulativa de TCA se muestran en las Figuras 49 y 52.

Tabla 21: Resultados analíticos de una acetonida de triamcinolona al 10% nominal en formulación de noventa días de micropartículas de PGA 75:25 en peso molecular mezclado

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% TCA/% PEG	Carga de fármaco (%TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ester endcapped (0.81 dL/g 129 kDa y mezcla de 0.36 dL/g 49kDa 10% TCA solución de PLGA 15%	9.8	96.9	D0.1: 17.4 µm D0.5: 40.6 µm D0.9: 66.7 µm	día 1: 2.6 día 2: 5.0 día 3: 7.2 día 4 : 9.4 día 6 : 11.7 día 7 : 15.6 día 9 : 17.7 día 12 : 19.9 día 16 : 22.7 día 20 : 26.3 día 24 : 30.0 día 30 : 35.2 día 35 : 41.5 día 42 : 47.5 día 49 : 52.3 día 56 55.8 día 63 : 58.6 día 70 : 63.0 día 77 : 72.9 día 84 : 75.4

				día 91 : 78.4
75:25 éster protegido en el extremo (mezcla de 0.81 dL/g 129 kDa y 0.36 dL/g 49kDa 10% TCA 20% solución de PLGA	8.5	84.6	D0.1: 19.7 µm D0.5: 40.1 µm D0.9: 62.5 µm	día 1 : 2.3 día 2 : 5.7 día 3 : 8.2 día 4 : 10.8 día 6 : 13.3 día 7 : 16.0 día 9 : 19.3 día 12 : 24.5 día 16 : 31.0 día 20 : 36.8 día 24 : 40.8 día 30 : 47.8 día 35 : 53.9 día 42 : 61.2 día 49 : 65.3
				día 56 : 69.0 día 63 : 71.8 día 70 : 75.9 día 77 : 81.1 día 84 : 83.6 día 91 : 87.3

*[0*250] En una iteración de los datos de liberación in vitro para la emulsión de PLGA al 15%, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior a 50 %) y, dentro de 14 días, lograr la supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos del 35% (Figura 50). Esta dosis calculada es igual a 769 mg de micropartículas que contienen 75 mg de TCA. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de TCA liberada por día se calculó sobre la base de una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no tendría una supresión del eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol más del 35% (Figura 51). Esta dosis calculada es igual a 410 mg de micropartículas que contienen 40 mg de TCA.

[0251] En una iteración de los datos de liberación in vitro para la emulsión de PLGA al 20%, se calculó la cantidad de TCA liberado por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior a 50 %) y, en el plazo de 14 días, lograr la supresión de cortisol cortisol endógeno de menos del 35% (Figura 53]. Esta dosis calculada es igual a 909 mg de micropartículas que contienen 77 mg de TCA. En una segunda iteración de estos datos, se calculó la cantidad de TCA liberada por día basándose en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no tendría una supresión del eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol más del 35% (Figura 54)). Esta dosis calculada es igual a 483 mg de micropartículas que contienen 41 mg de TCA.

Ejemplo 12 Preparación de micropartículas de PLGA de budesonida por emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W) (formulación de treinta días)

[0252] Se preparó un depósito farmacéutico compuesto por el corticosteroide, budesonida ((RS)-11β, 16α, 17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona cíclico 16,17-acetal) incorporado en micropartículas.

[0253] Las formulaciones se prepararon disolviendo aproximadamente 1 gramo de PLGA en 6,67 ml de acetato de etilo, para formar una solución de PLGA. A la solución de polímero, se añadieron 400 mg de budesonida y se sometieron a sonicación. Posteriormente, se vertió la dispersión que contenía corticosteroides en 200 ml de solución de alcohol polivinílico al 0,3% (PVA) mientras se homogeneizaba con un homogenizador Silverson usando un rotor fijado con una Silverson Square Hole High Shear Screen™, ajustado para girar aproximadamente a 4.000 rpm a 6.000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, se retiró el vaso de precipitados y se añadió un agitador magnético de vidrio al vaso de precipitados, que se colocó después en un agitador magnético de múltiples vías y se agitó durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el acetato de etilo. Las micropartículas se lavaron a

continuación con 2 litros de agua destilada, se tamizaron a través de un tamiz de 100 micrómetros. Después se liofilizaron las micropartículas durante más de 96 horas y se empacaron al vacío.

[0254] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas a budesonida se determinó usando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) dispersando una alícuota de 50 mg en agua, con el índice de refracción (RI) para agua y PLGA, fijado en 1,33 y 1,46 respectivamente. La muestra se agitó a las medidas de medición de tamaño de partícula tomadas y los resultados informados. La carga de fármaco se determinó suspendiendo una cantidad nominal de 10 mg de micropartículas en 8 ml de metanol de grado HPLC y sometiendo a sonicación durante 2 horas. Las muestras se centrifugaron a continuación a 14.000 g durante 15 minutos antes de que se analizara una alícuota del sobrenadante mediante HPLC como se describe a continuación. Se colocaron muestras de micropartículas cargadas con corticosteroides, nominalmente 1 g en frascos de vidrio de 22 ml en 8-20 ml de Tween 20 al 0,5% v/v en solución salina regulada con fosfato 100 µM y se almacenaron en un incubador a 37ºC con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de ensayo se preparó y se analizó por duplicado para monitorizar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejaron sedimentar, y se tomó una alícuota de entre 4-16 ml de sobrenadante y se reemplazó con un volumen igual de Tween 20 al 0,5% v/v fresco en solución salina regulada con fosfato 100 µM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizaron por HPLC usando una columna Hypersil C18 (100 mm, 5 mm, 5 µm de tamaño de partícula, ThermoFisher) y HPLC de Beckman. Todas las muestras se realizaron usando un volumen de inyección de muestra de 5 µm y una temperatura de columna de 40ºC. Se utilizó una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua a una tasa de flujo de 1 ml/min, con detección a una longitud de onda de 254 nm.

[0255] En las formulaciones adecuadas de treinta días, el PLGA es un PLGA 4.5A protegido en el extremo ácido (relación molar de lactida: glicolida de 75:25, viscosidad inherente de 0,44 dL/g y peso molecular de 57 kDa). Los resultados analíticos para estas formulaciones se muestran en la Tabla 22, y el perfil de liberación acumulativo se muestra en la Figura 55.

Tabla 22: Resultados analíticos de una budesonida al 25% nominal en formulación de treinta días de micropartículas PLGA 75:25

PLGA (relación molar lactida:glicólido relación/viscosidad inherente/peso molecular/objetivo% Budesonida	Carga de fármaco (% de Budesonida en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	*Liberación In vitro* (%)
75:25 ácido protegido en el extremo 0.44 dL/g 57 kDa 25% Budesonida	23.2	93.2	D0.1: 19 µm D0.5: 43.3 µm D0.9: 70.6 µm	día 1 : 0.0 día 3 : 2.9 día 4 : 7.0 día 5 : 11.5 día 6 : 16.3 día 7 : 21.9 día 9 : 27.6 día 11 : 34.6 día 13 : 40.4 día 15 : 45.2 día 18 : 50.0 día 21 : 54.7 día 24 : 60.5 día 27 :

				66.5 día 30 : 70.3

[0256] En una iteración de los datos de liberación in vitro, la cantidad de budesonida liberada por día se calculó sobre la base de una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede conseguir una supresión temporal del cortisol endógeno (superior al 50%) y dentro de 14 días, lograr la supresión del cortisol cortisol endógeno de menos del 35% (Figura 56). Esta dosis calculada es igual a 175 mg de micropartículas que contienen 41 mg de budesonida. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de budesonida liberada por día se calculó sobre la base de una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no tendría una supresión del eje HPA, es decir, supresión endógena del cortisol más del 35% (Figura 57). Esta dosis calculada es igual a 91 mg de micropartículas que contienen 21 mg de budesonida.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende micropartículas de liberación sostenida o controlada a largo plazo que comprenden acetonida de triamcinolona (TCA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una mezcla de copolímeros de ácido poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde las micropartículas liberan el TCA durante un periodo de al menos 90 días, en donde el TCA comprende entre 6% y 11% de las micropartículas, y en donde la mezcla de copolímeros PLGA comprende un primer copolímero de PLGA que tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 110 a 150 kDa y una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40 y un segundo copolímero de PLGA que tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa y una relación molar de lactido: glicolido de 80:20 a 60:40, en donde el TCA se libera durante al menos 90 días.

2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el TCA comprende 10% de las micropartículas.

3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el primer copolímero de PLGA tiene una relación molar de ácido láctico:

ácido glicólico de 75:25 y en donde el segundo copolímero de PLGA tiene una relación molar de ácido láctico:

ácido glicólico de 75:25.

4. La formulación de la reivindicación 1, en donde el primer copolímero de PLGA comprende un ácido protegido en el extremo.

5. Una formulación inyectable que comprende micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide de Clase B y una matriz de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde el corticosteroide de Clase B es budesonida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la budesonida comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el PLGA tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; y (ii) una relación molar de lactida: glicolida de 80:20 a 60:40, en donde la budesonida o su sal farmacéuticamente aceptable se libera durante entre 14 días y 90 días.

6. La formulación de la reivindicación 5, en donde el PLGA comprende un ácido protegido en el extremo.

7. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio entre 10 µm y 100 µm.

8. La formulación de la reivindicación 5, en donde el PLGA tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25.

9. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde las micropartículas comprenden además una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre el 25% al 0% en peso de la micropartícula.

10. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, para uso en un método de tratamiento de dolor o inflamación; o un método para retardar, detener o revertir el daño estructural progresivo del tejido asociado con la enfermedad inflamatoria crónica, en un paciente.

11. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha formulación se administra a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente efectiva, y en donde la formulación libera el corticosteroide durante al menos 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA).

12. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde la preparación de liberación controlada o sostenida se administra como una o más inyecciones; o el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda o sinovitis.

13. Un método para fabricar la formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde las micropartículas se fabrican usando un procedimiento de evaporación de solvente en donde el corticosteroide de Clase B se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y la mezcla se trata para eliminar el solvente de la mezcla, produciendo de este modo micropartículas, preferiblemente en donde el procedimiento de evaporación del solvente utiliza:

un aparato de secado por aspersión o lecho fluido para eliminar el solvente y producir micropartículas; o un disco giratorio.

FIGURA 1

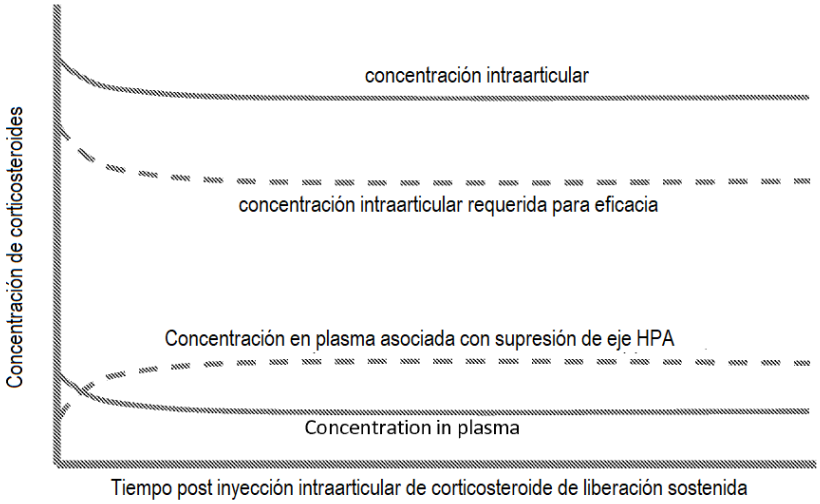


FIGURA 2

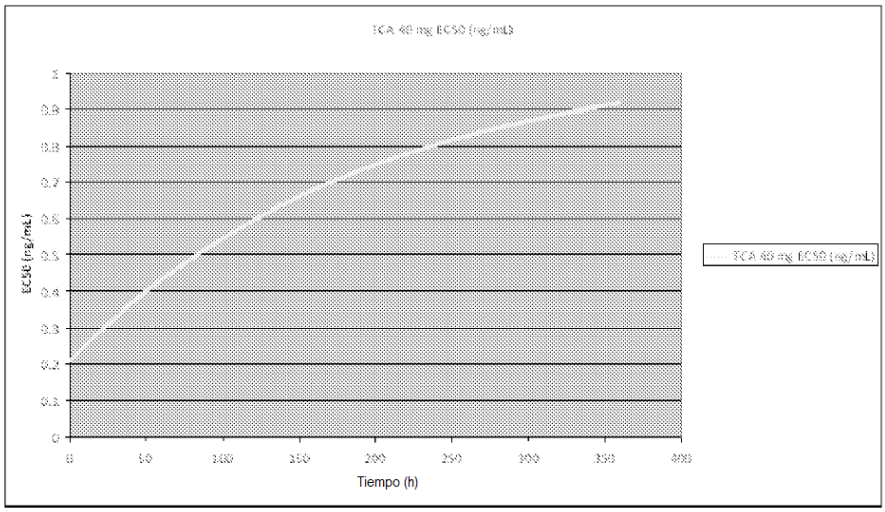


FIGURA 3

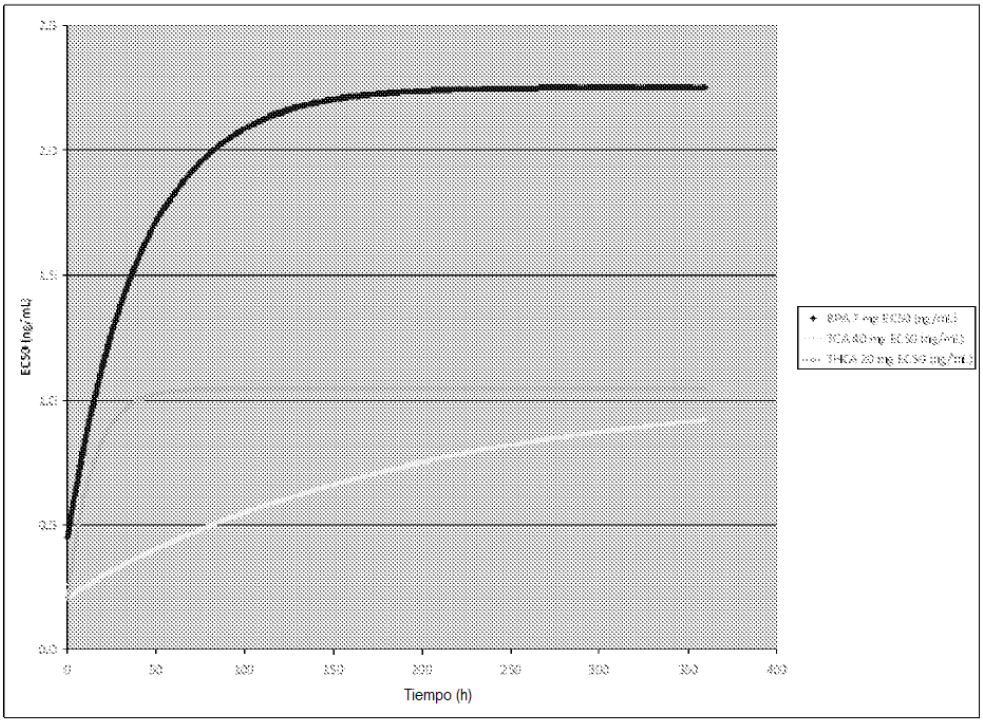
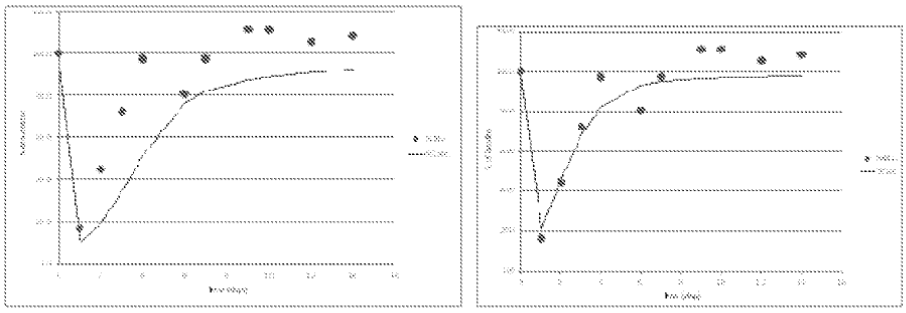


FIGURA 4A

BPA7

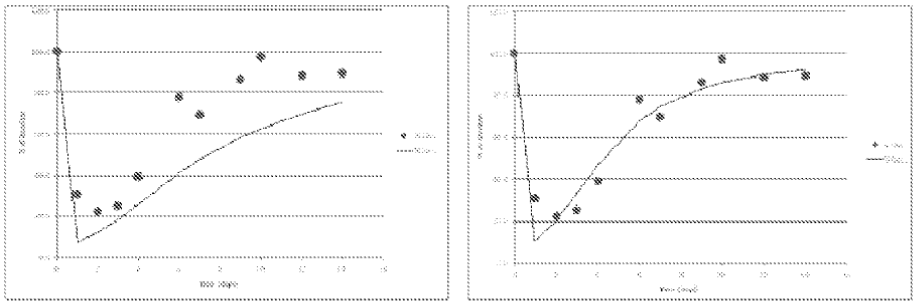


Observado vs. Predicho
Sin corrección para un cambio en sensibilidad del eje HPA

Observado vs. Predicho
Concorrección para un cambio en sensibilidad del eje HPA

FIGURA 4B

TCA40

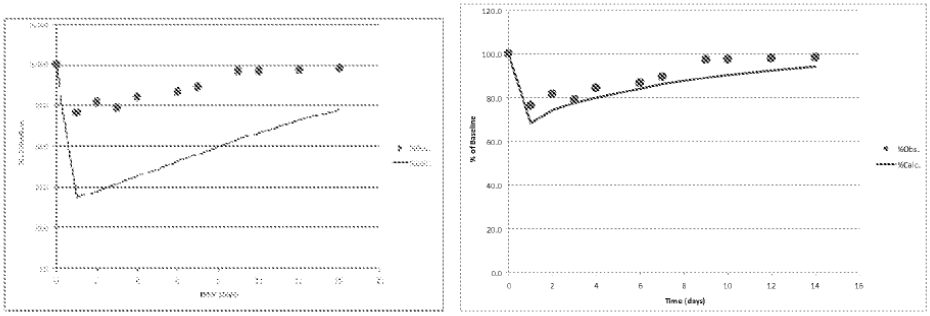


Observado vs. Predicho
Sin corrección para un cambio en sensibilidad del eje HPA

Observado vs. Predicho
Concorrección para un cambio en sensibilidad del eje HPA

FIGURA 4C

THCA20



Observado vs. Predicho
Sin corrección para un cambio en sensibilidad del eje HPA

Observado vs. Predicho
Concorrección para un cambio en sensibilidad del eje HPA

FIGURA 5

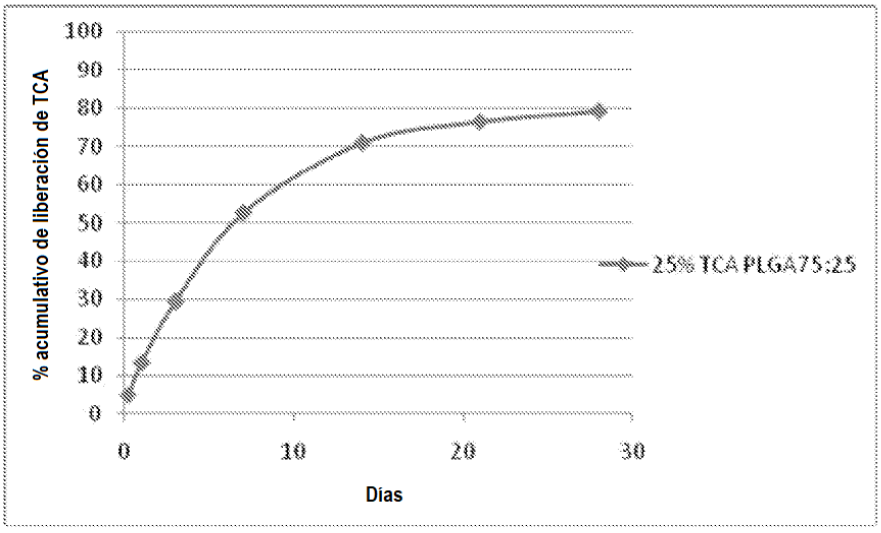


FIGURA 6

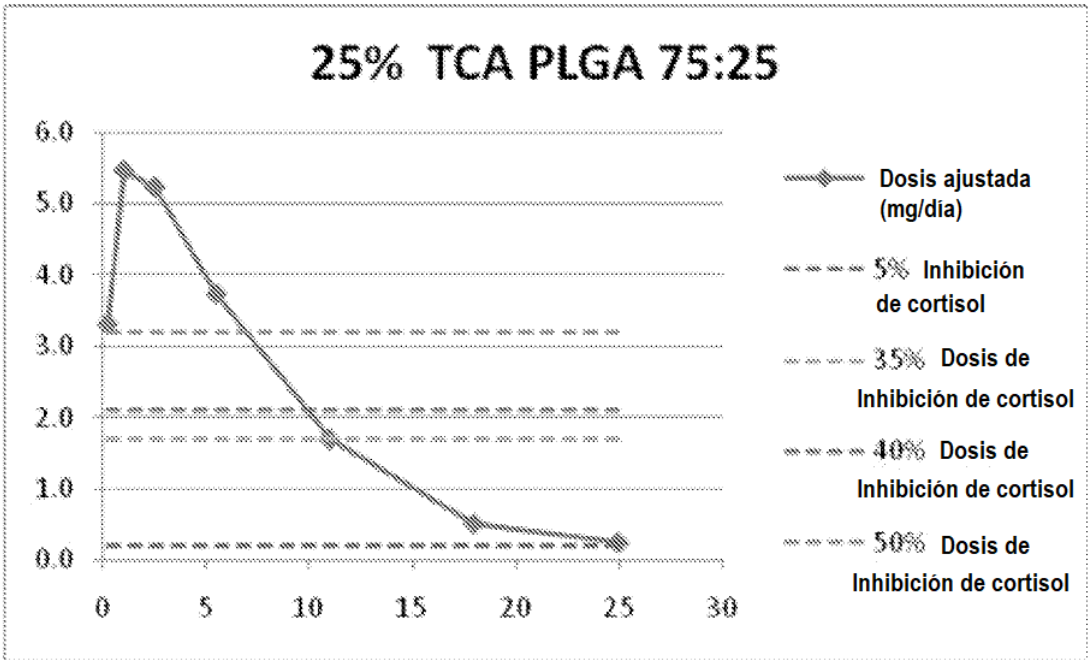


FIGURA 7

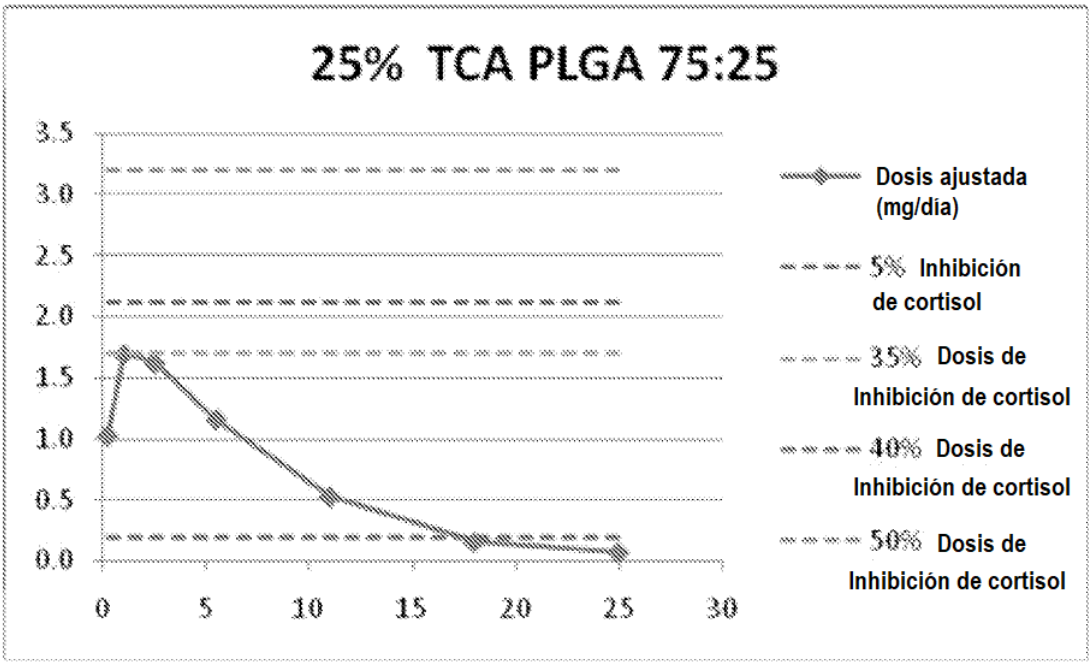


FIGURA 8

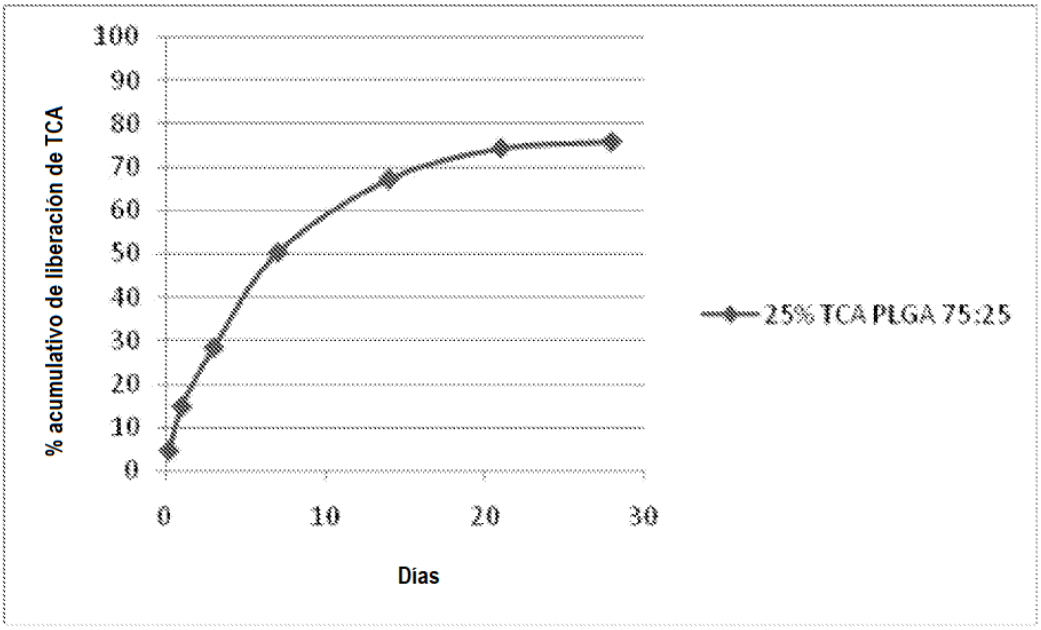


FIGURA 9

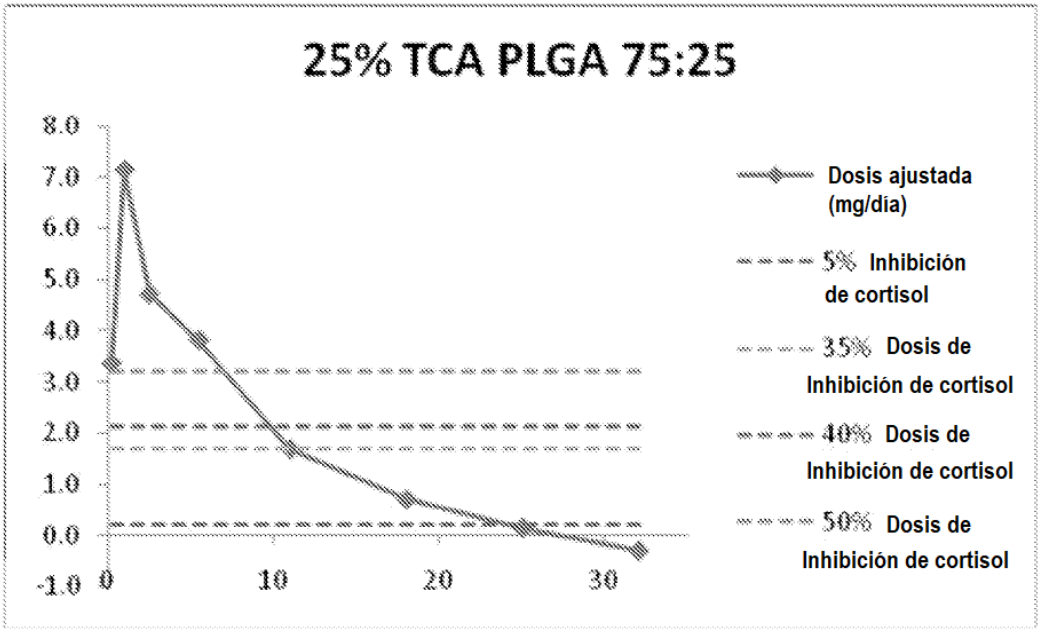


FIGURA 10

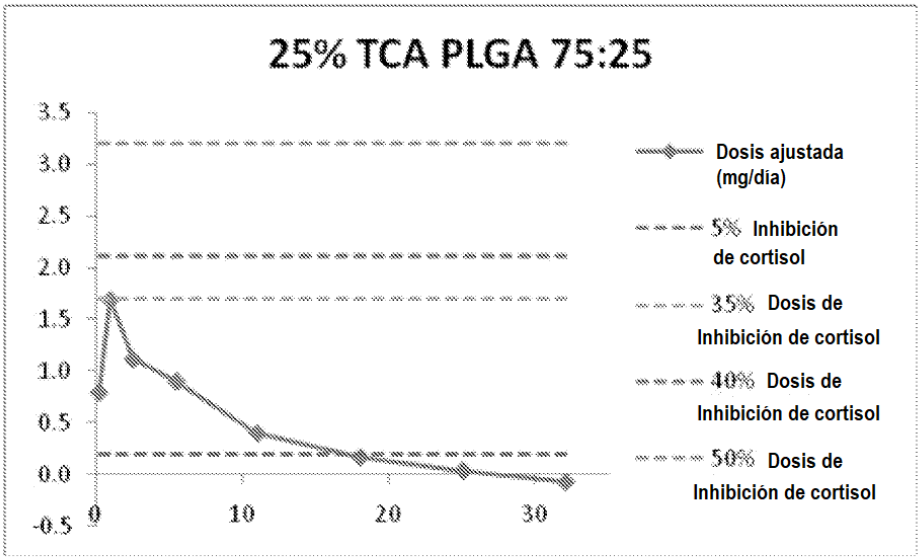


FIGURA 11

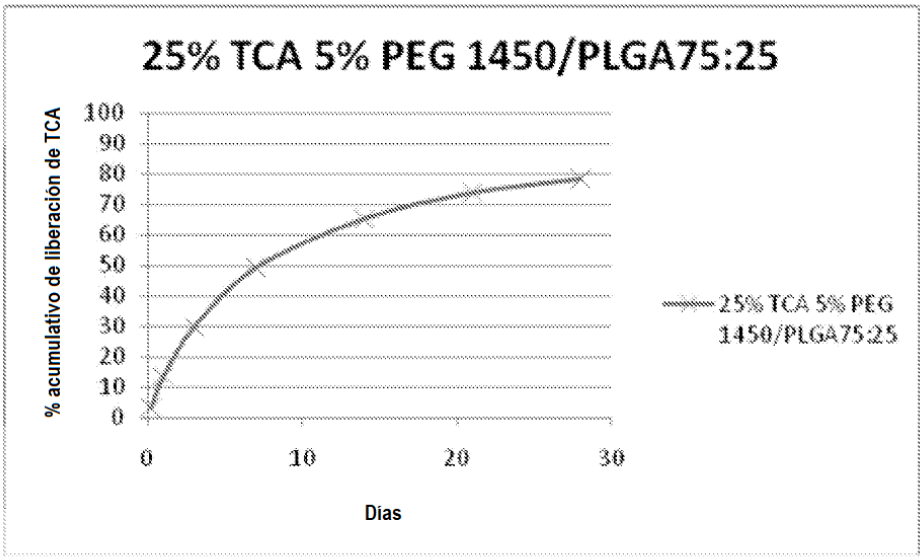


FIGURA 12

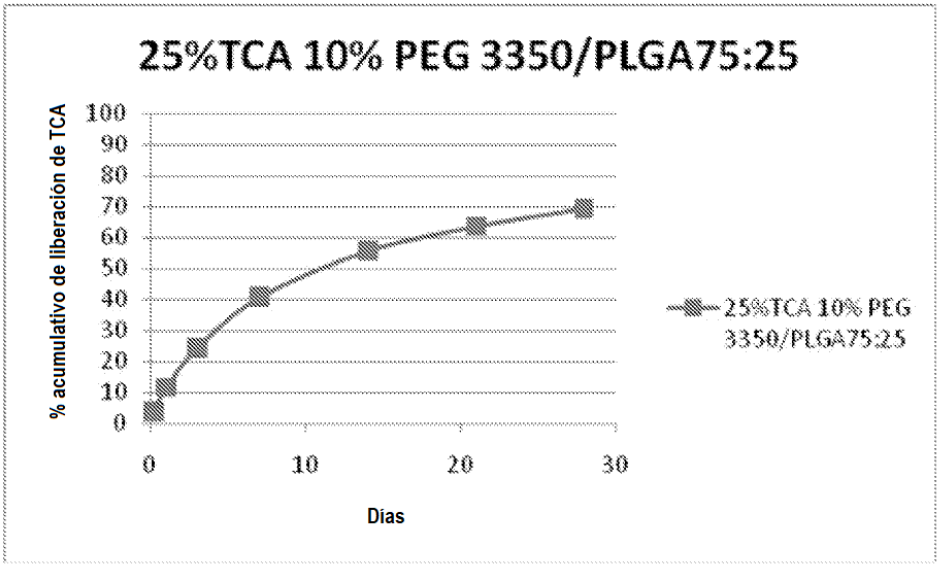


FIGURA 13

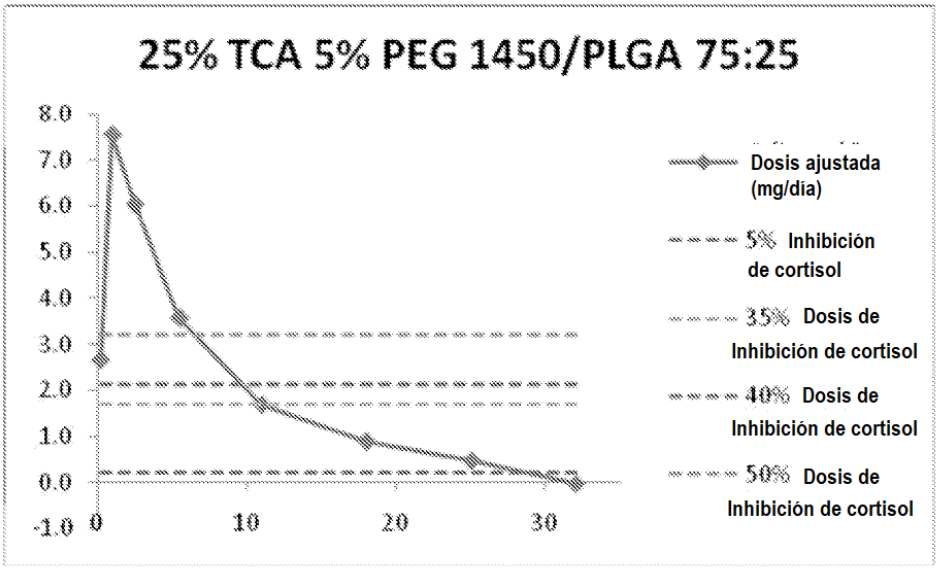


FIGURA 14

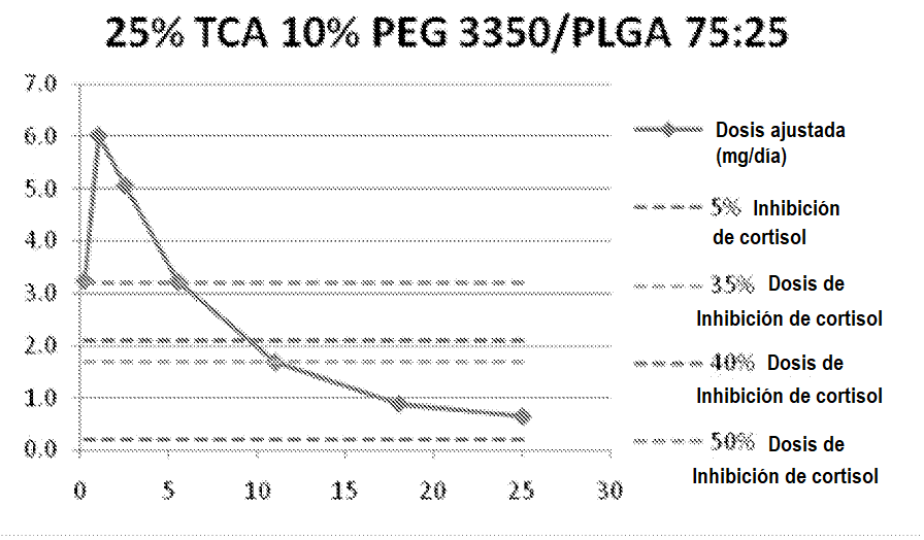


FIGURA 15

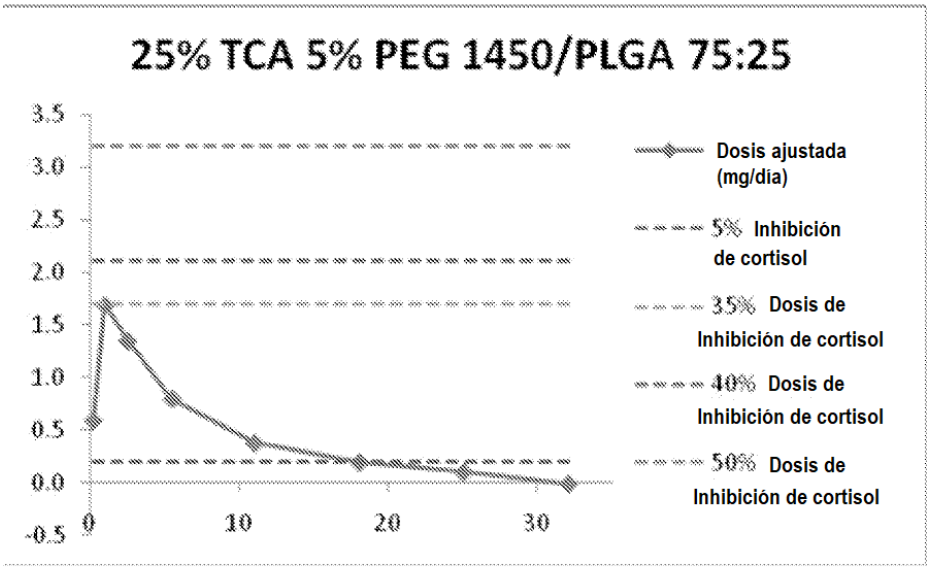


FIGURA 16

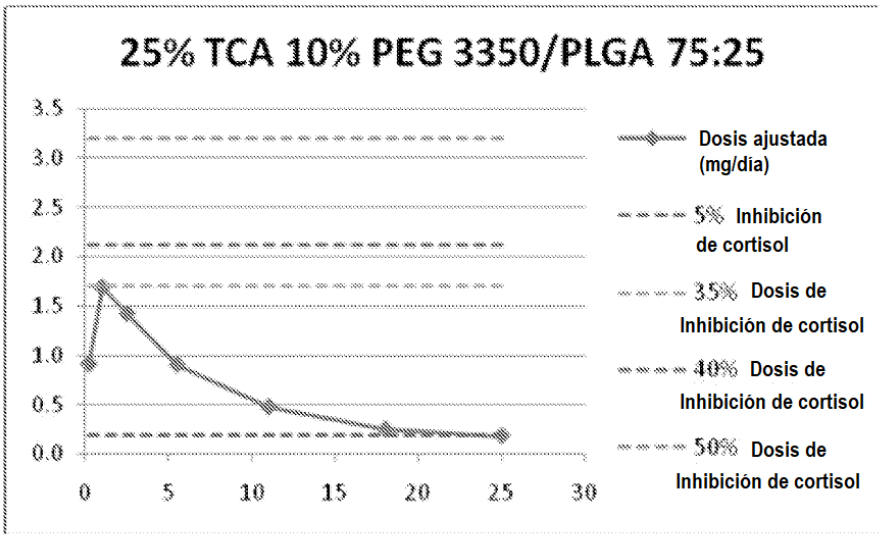


FIGURA 17

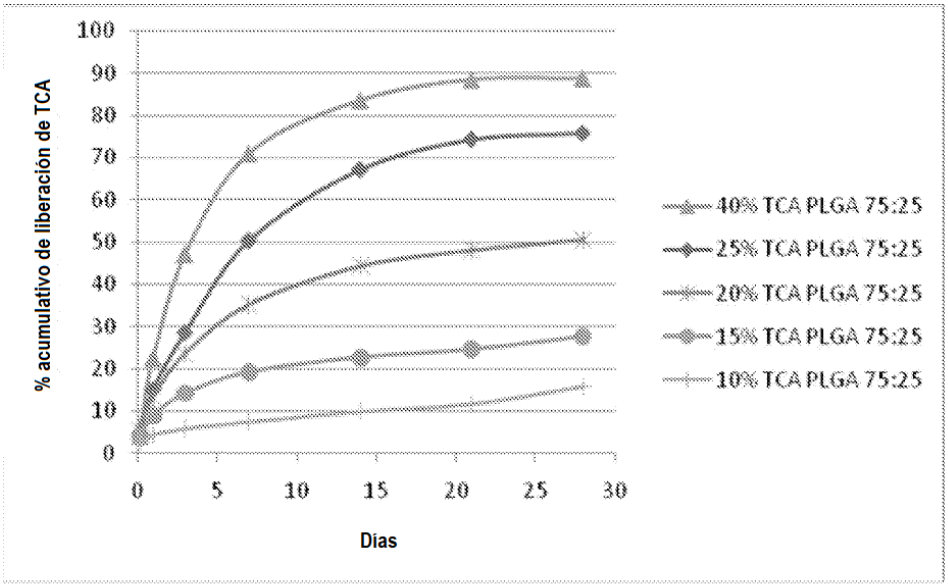


FIGURA 18

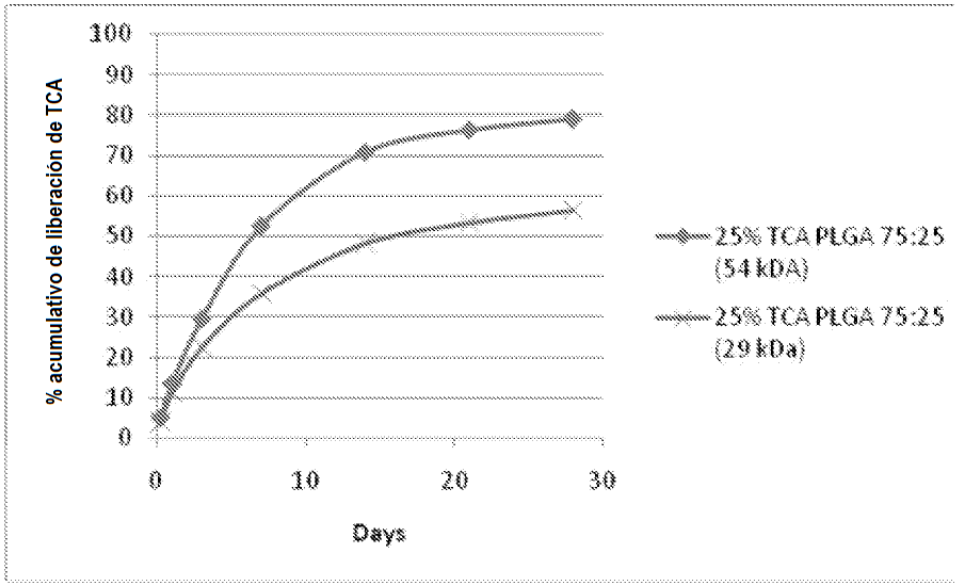


FIGURA 19

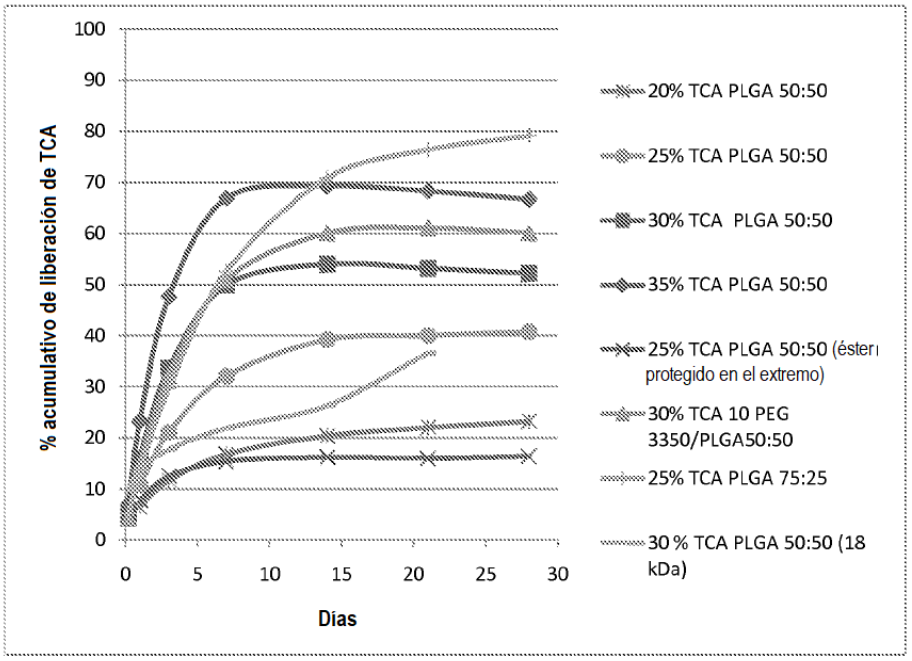


FIGURA 20

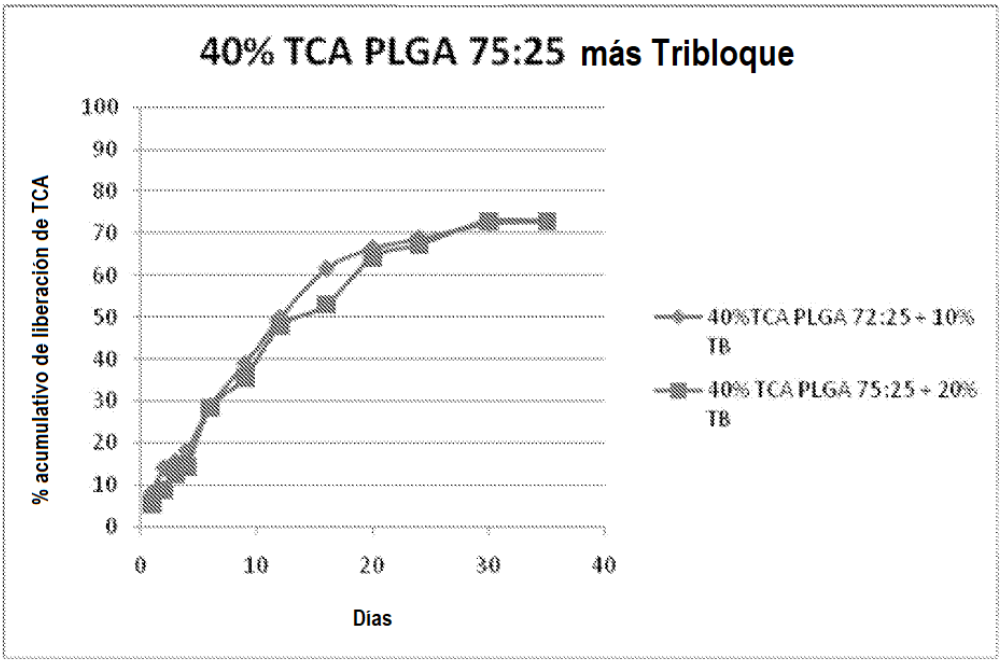


FIGURA 21

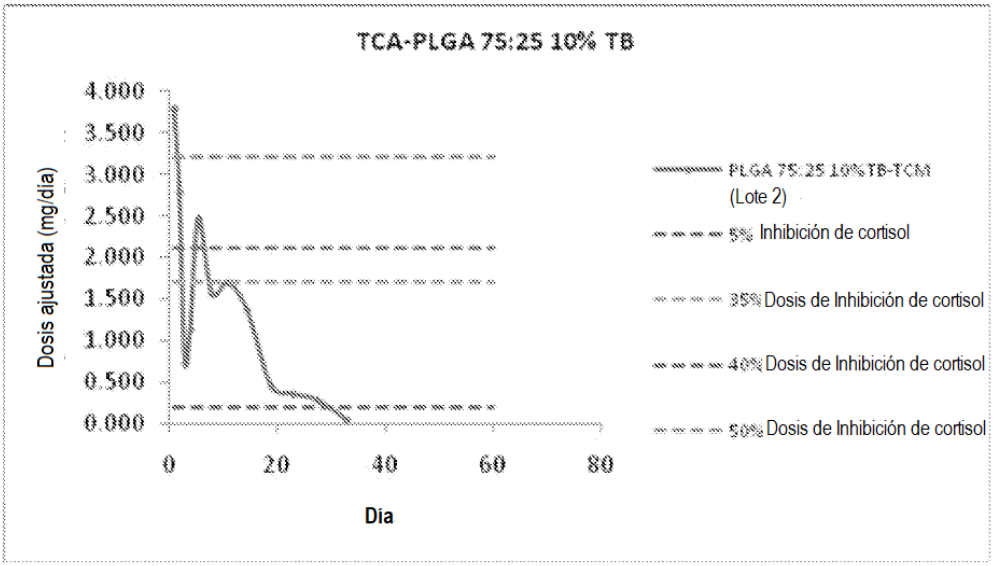


FIGURA 22

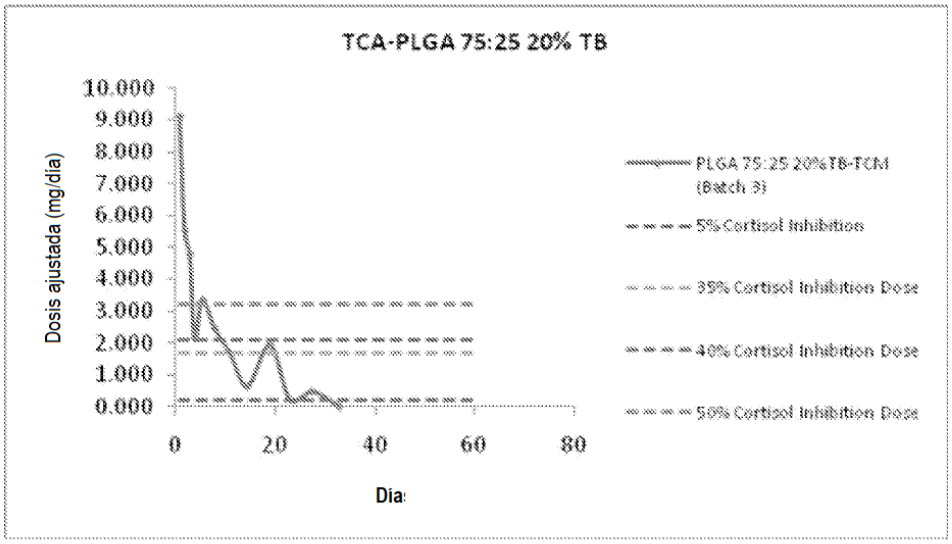


FIGURA 23

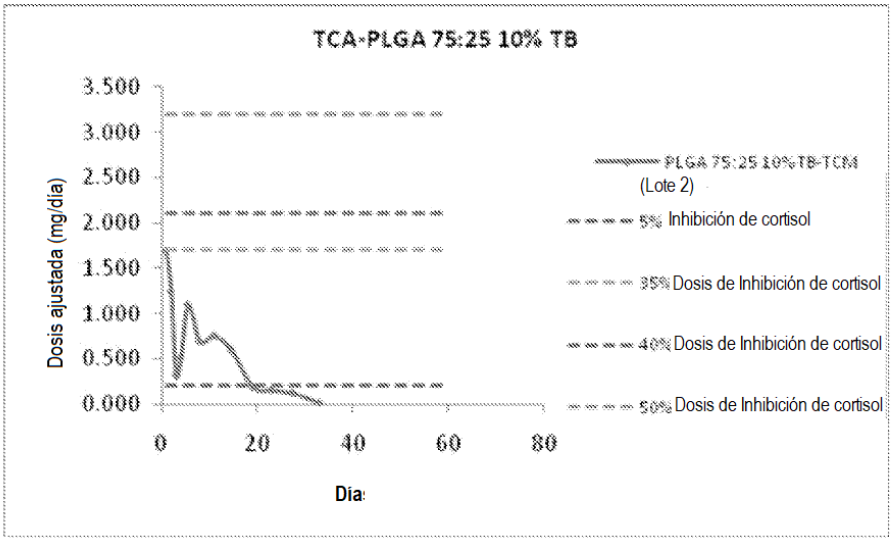


FIGURA 24

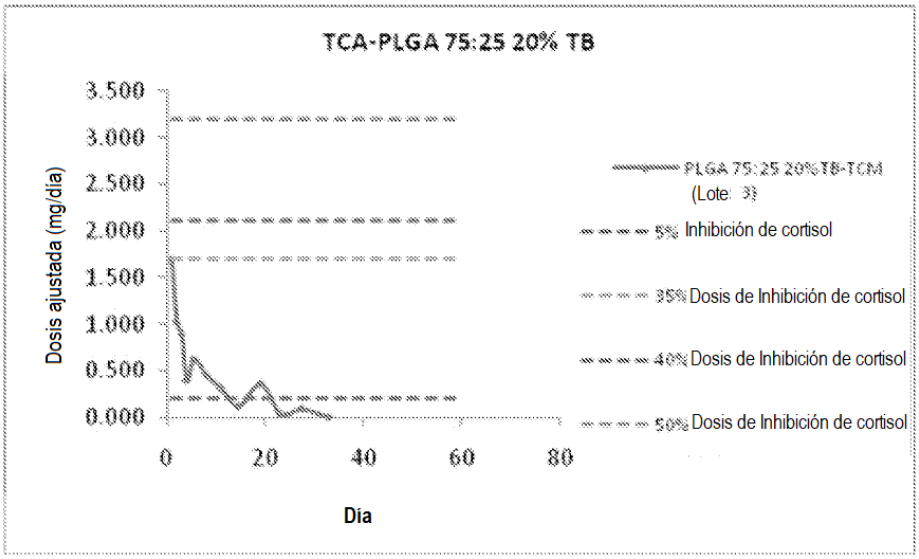


FIGURA 25

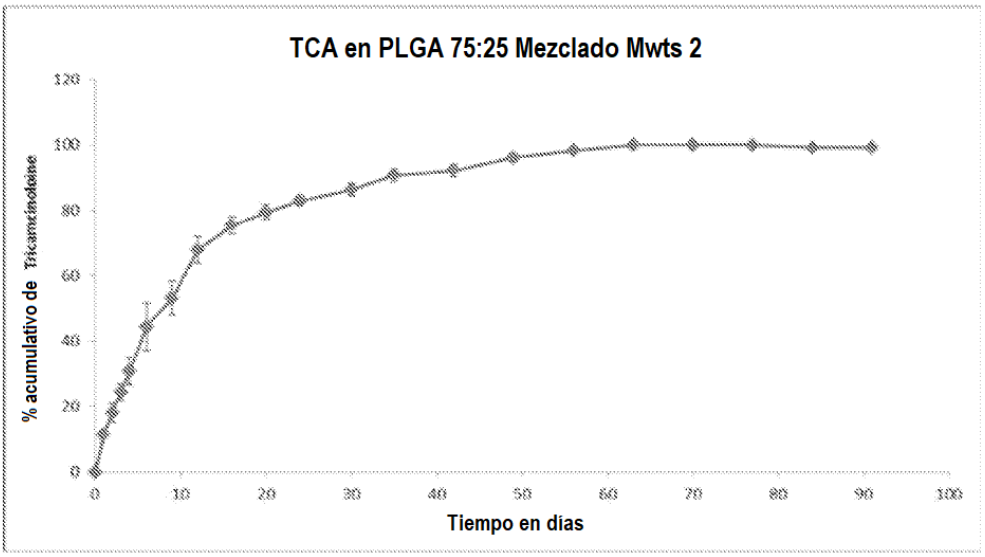


FIGURA 26

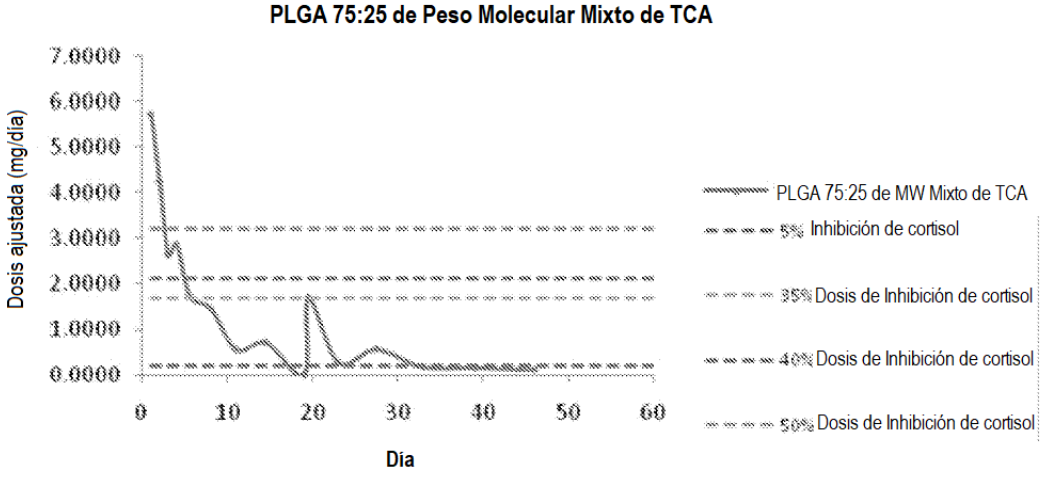


FIGURA 27

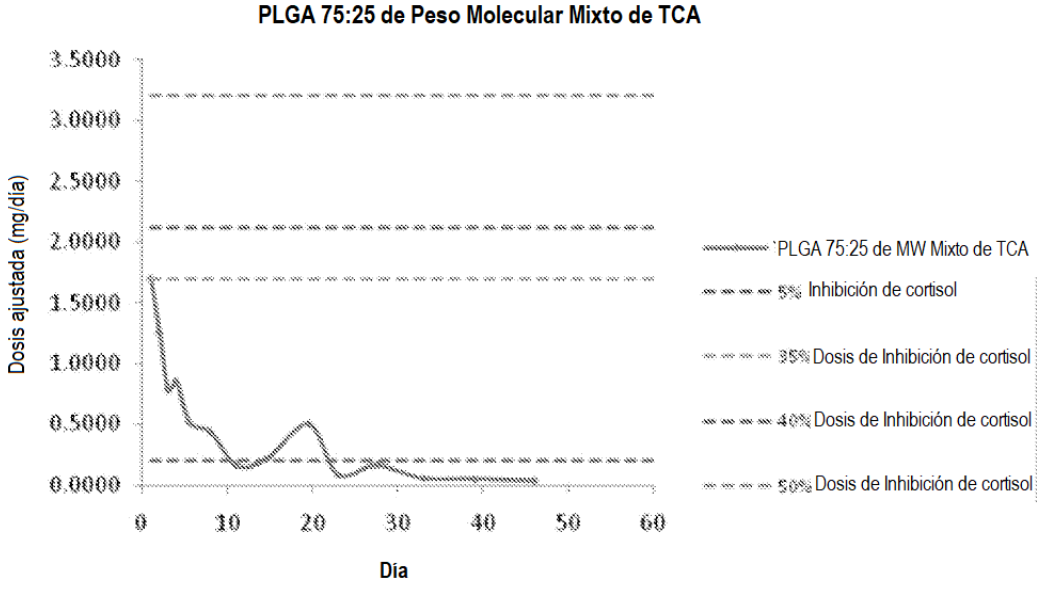


FIGURA 28

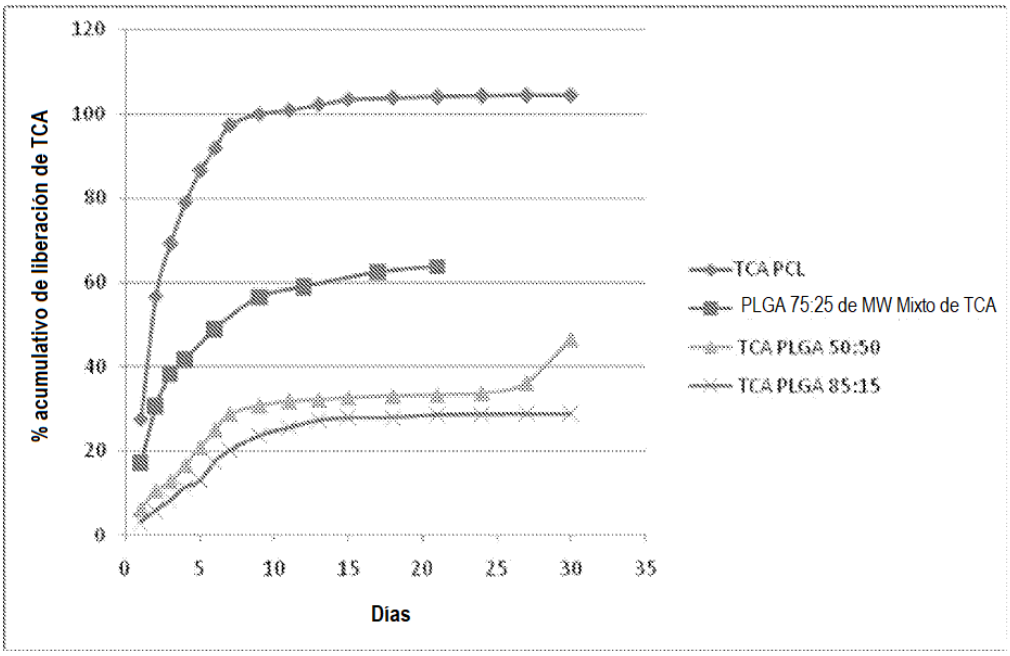


FIGURA 29

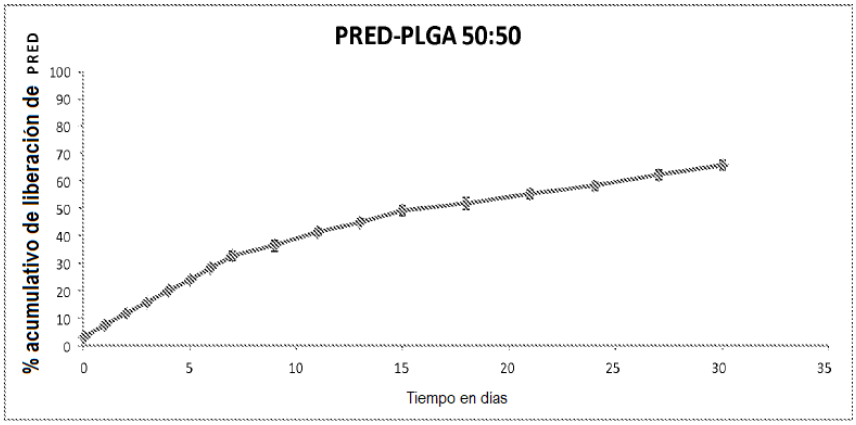


FIGURA 30

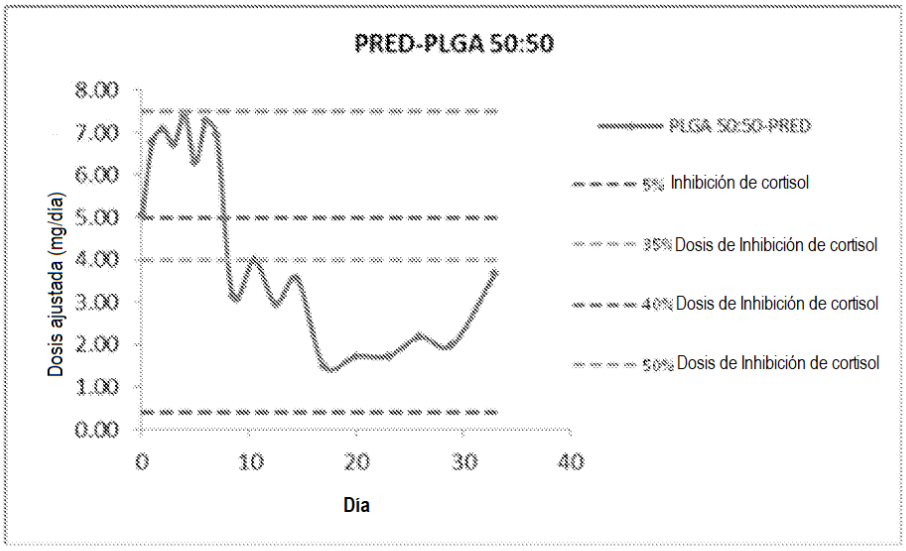


FIGURA 31

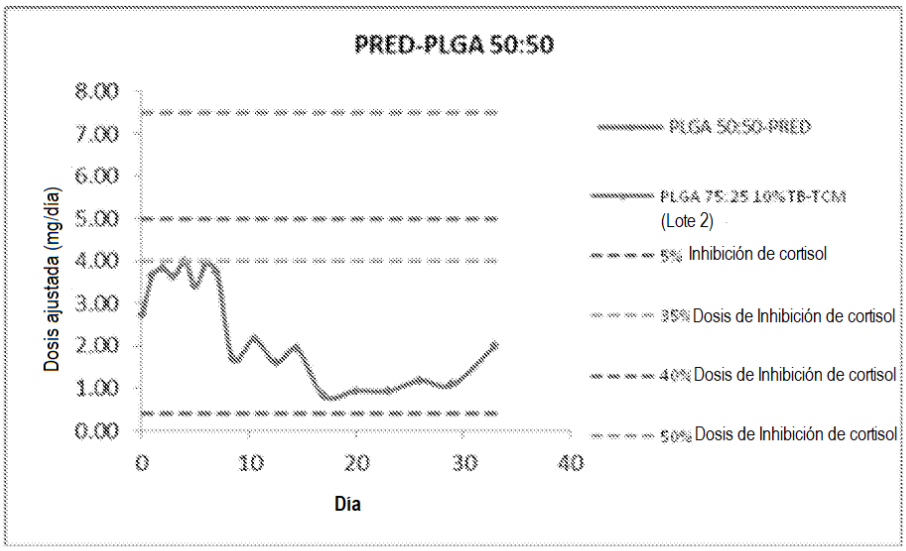


FIGURA 32

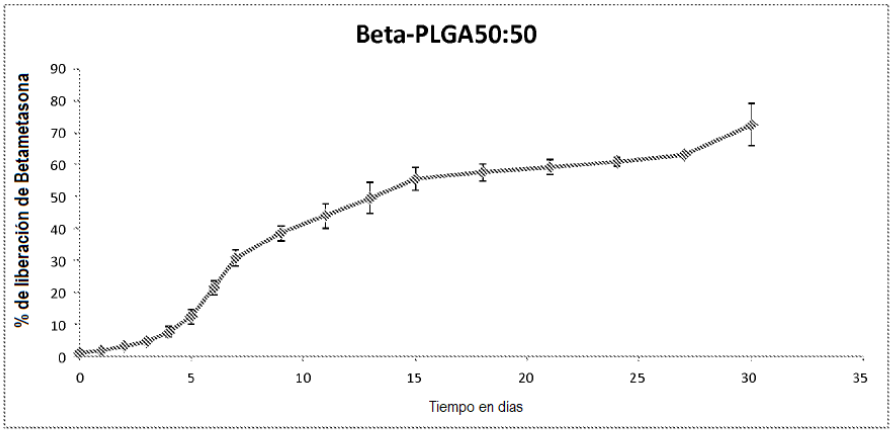


FIGURA 33

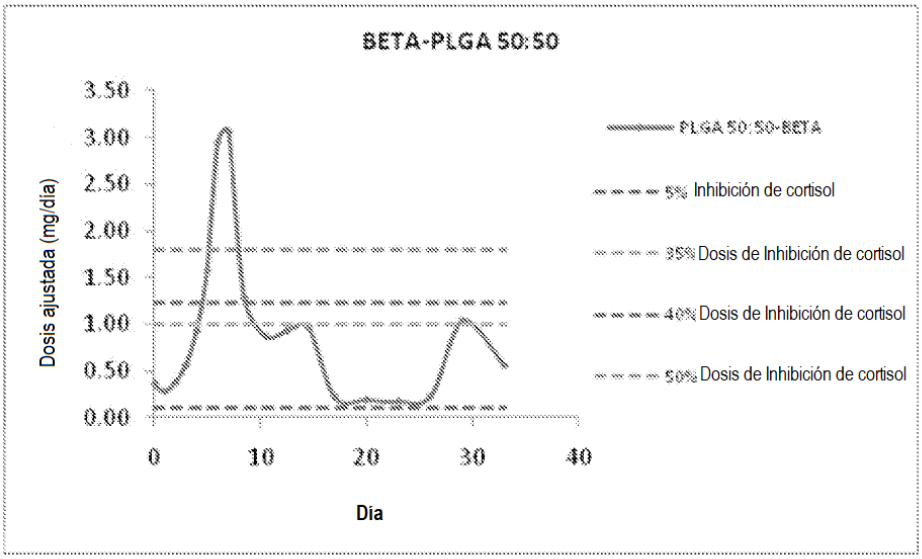


FIGURA 34

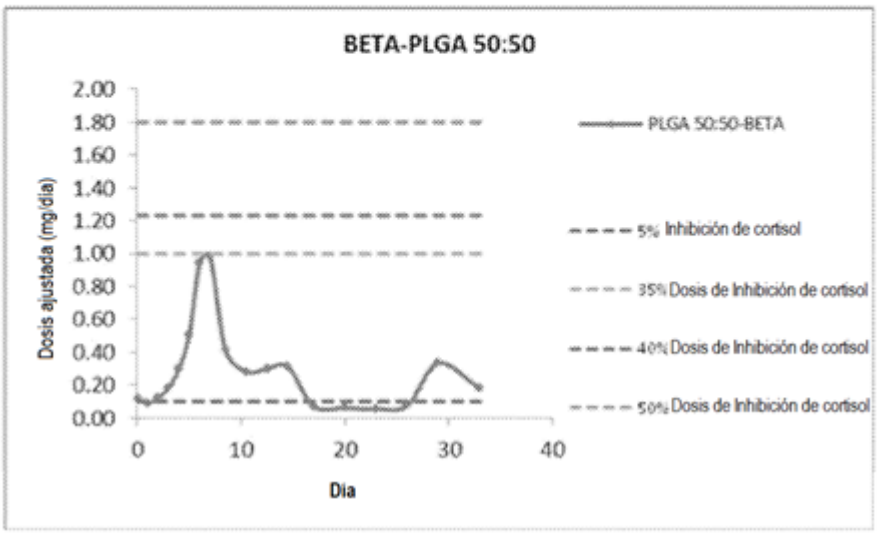


FIGURA 35

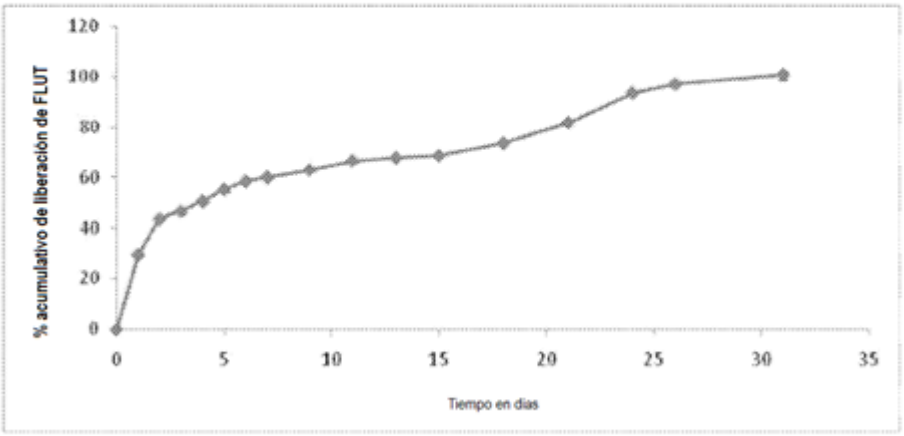


FIGURA 36

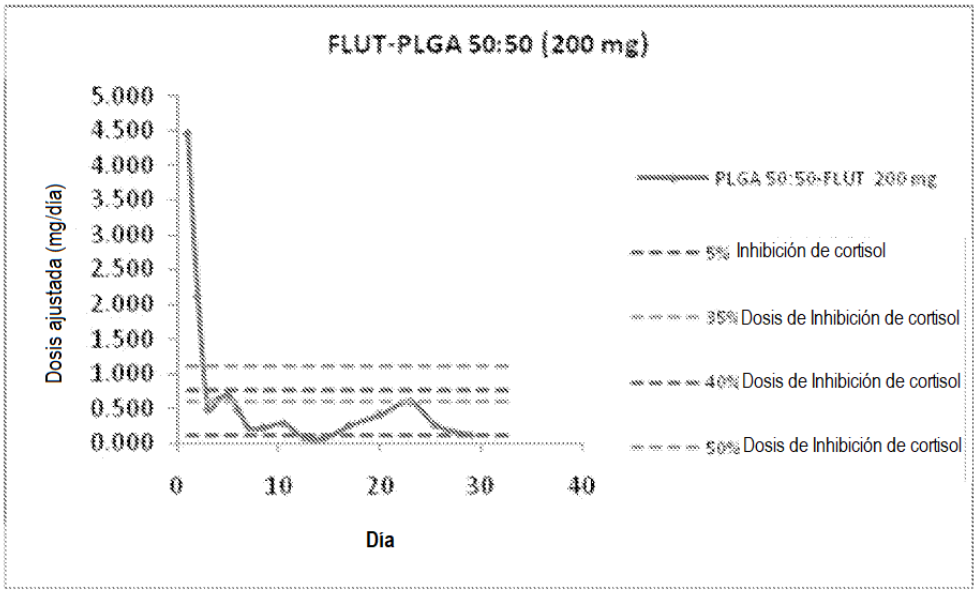


FIGURA 37

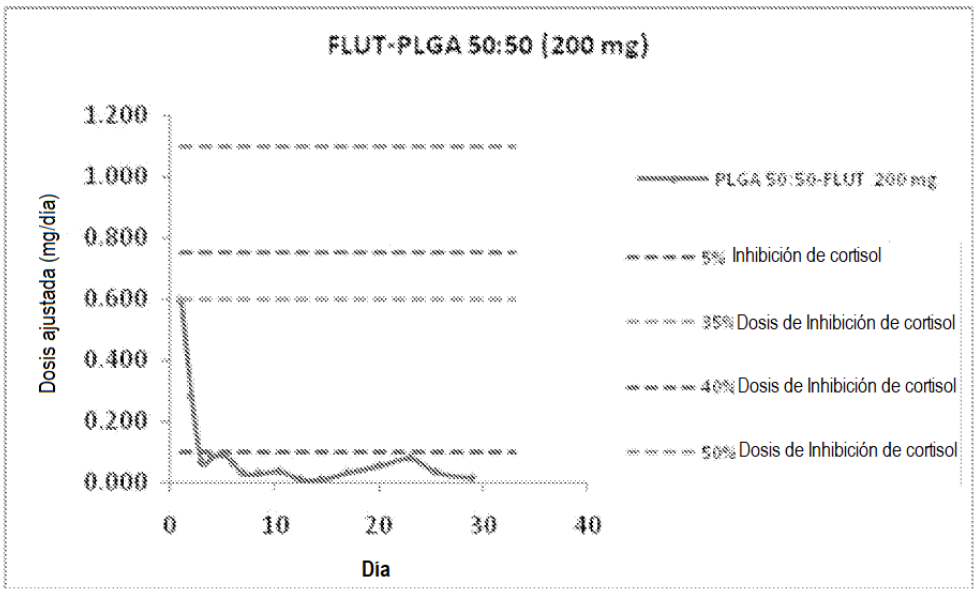


FIGURA 38

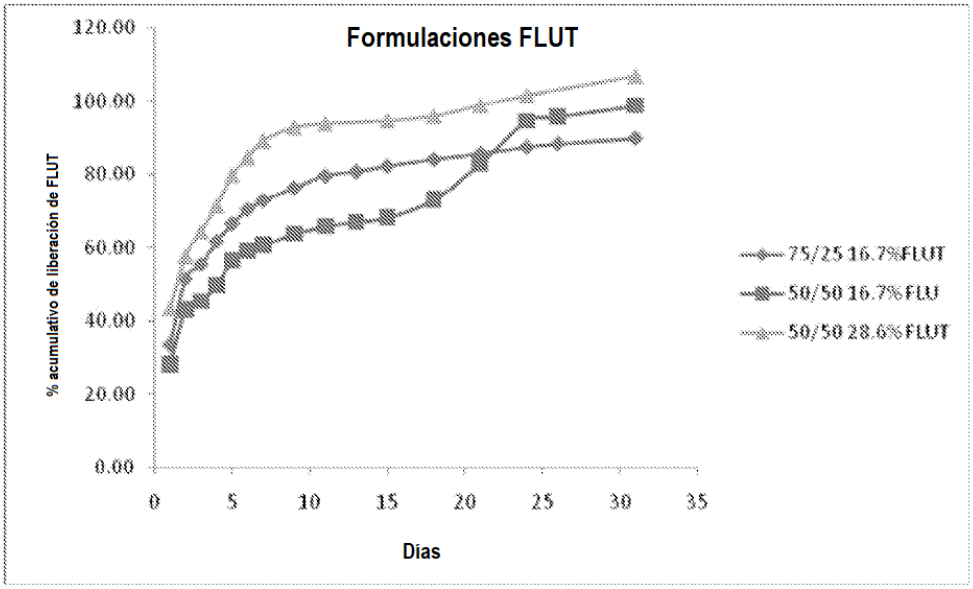


FIGURA 39

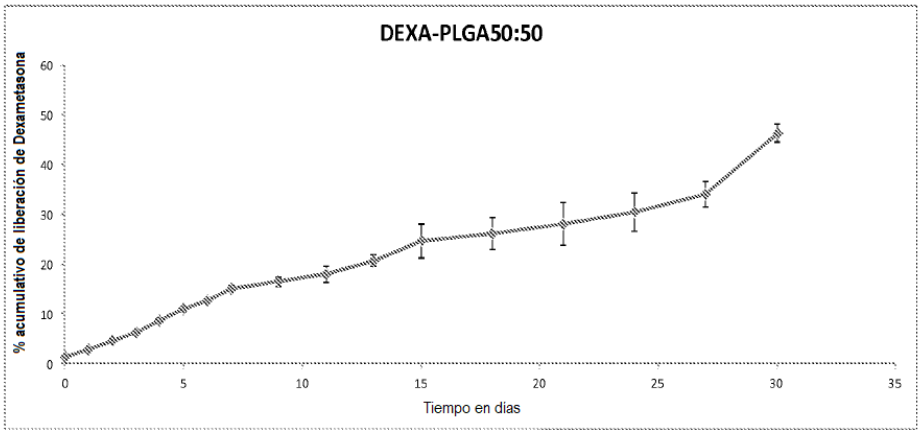


FIGURA 40

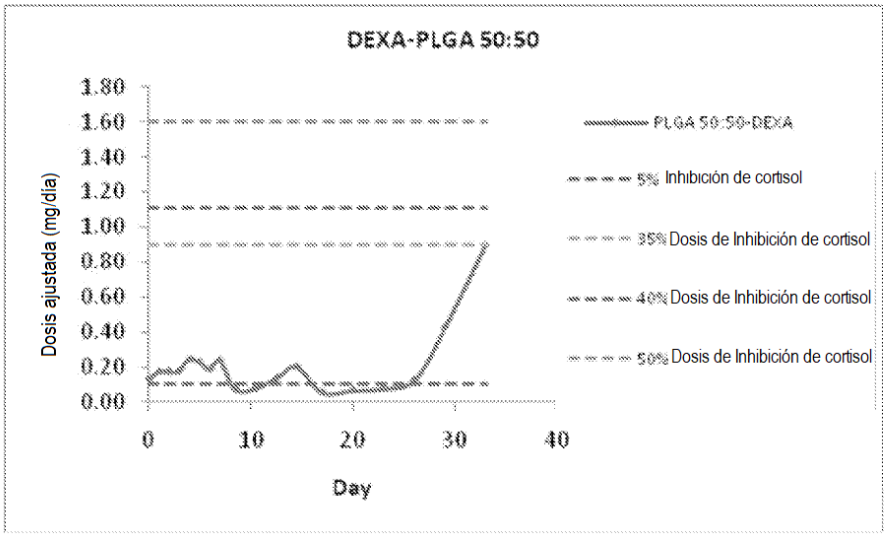


FIGURA 41A

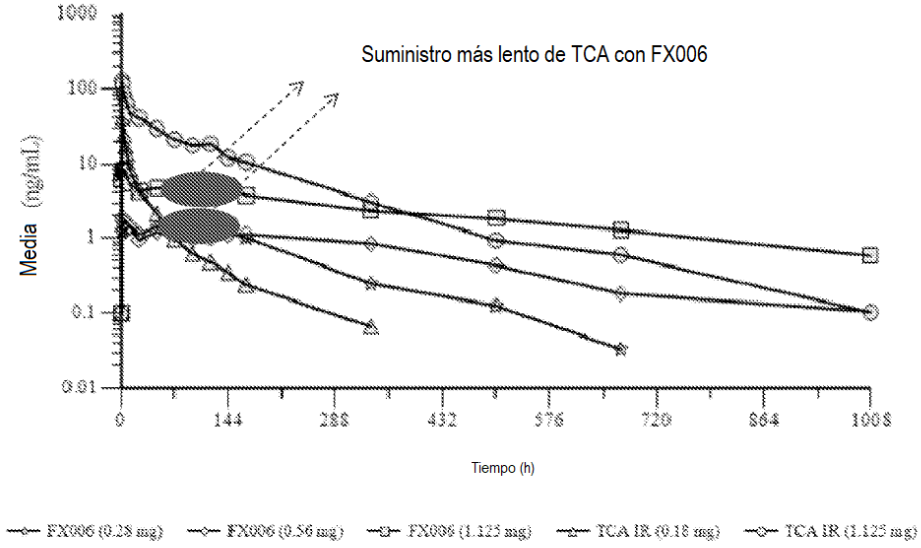


FIGURA 41B

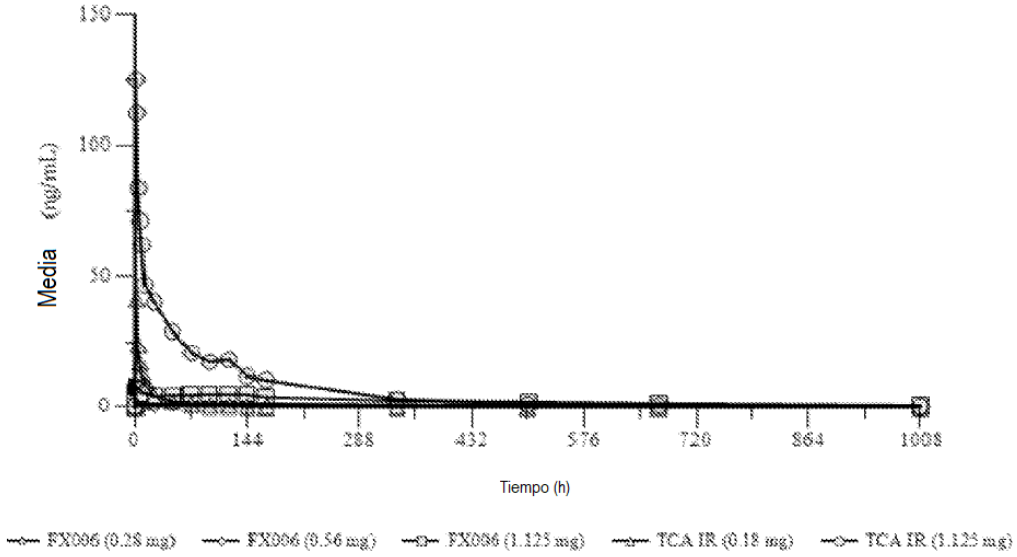


FIGURA 41C

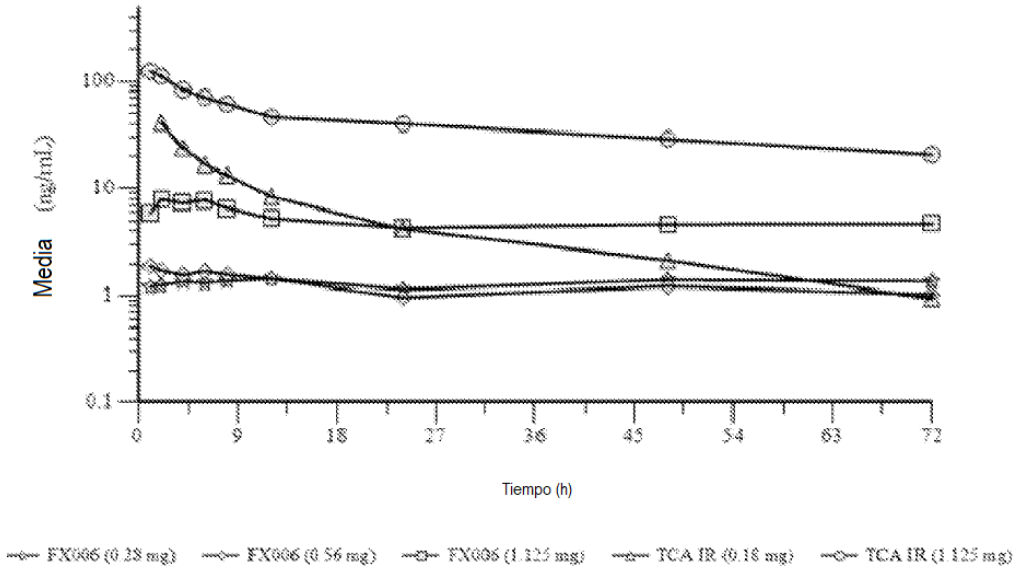


FIGURA 41D

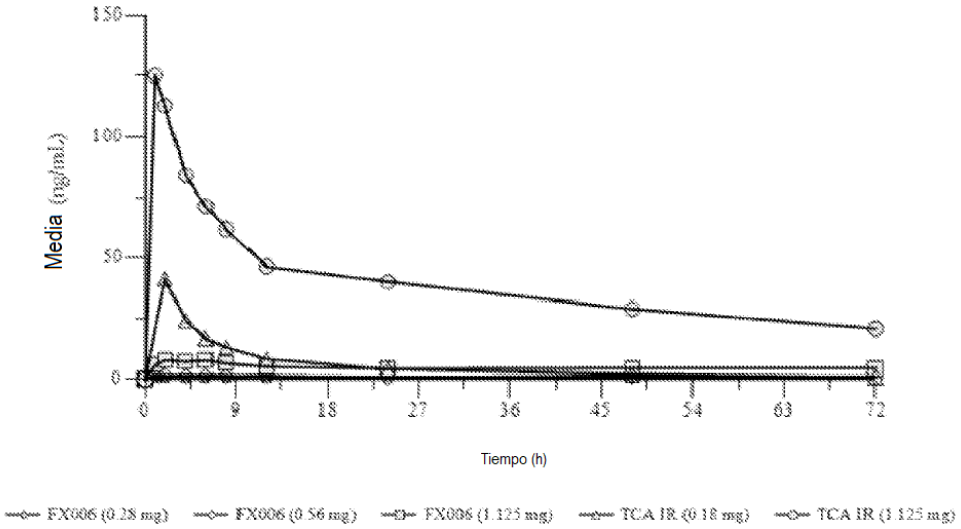


FIGURA 42

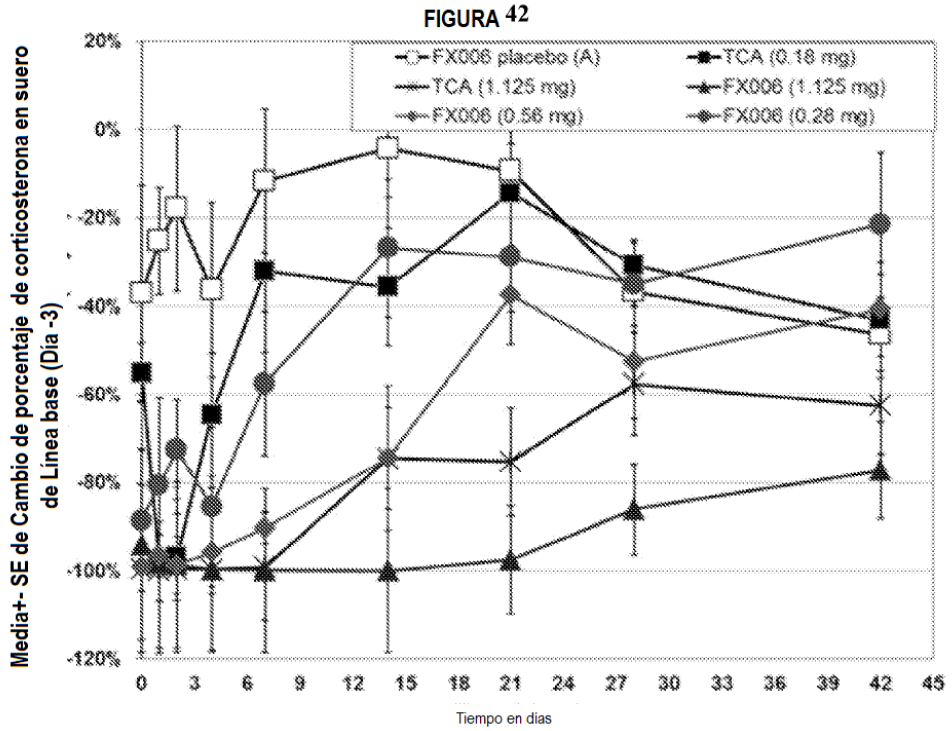


FIGURA 43

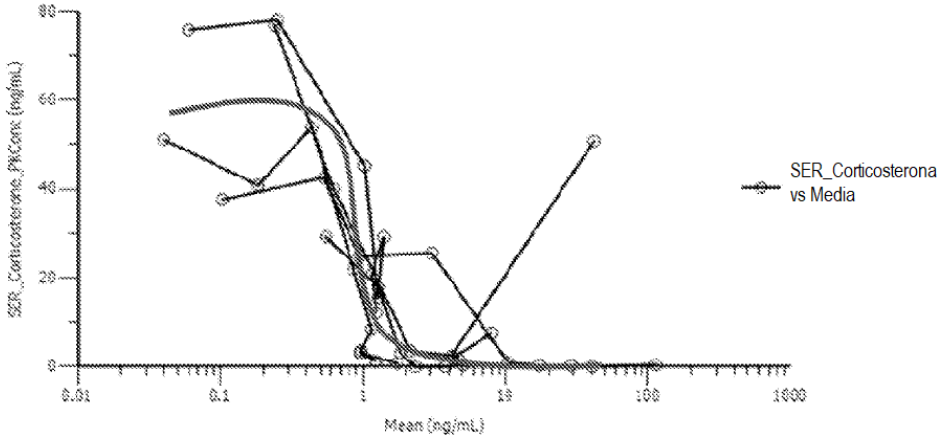


FIGURA 44A

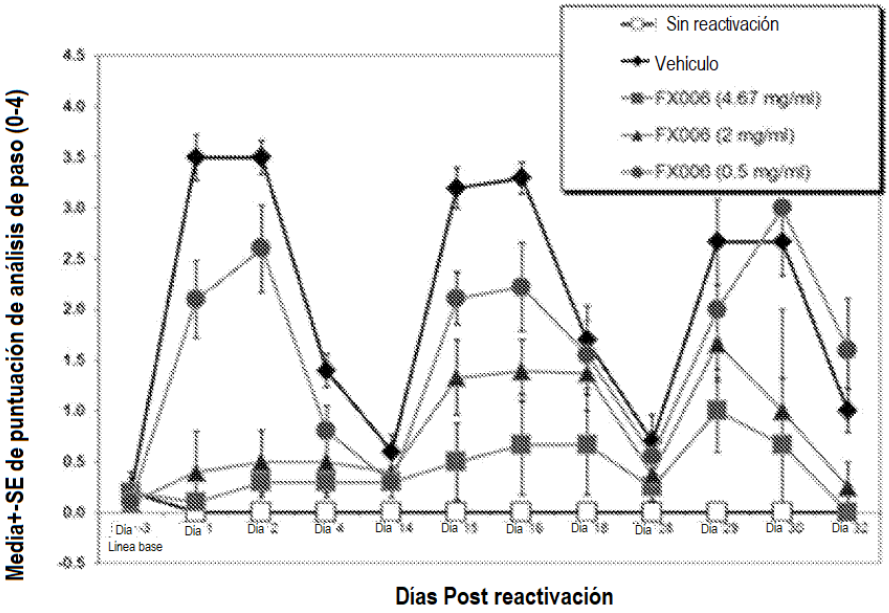


FIGURA 44B

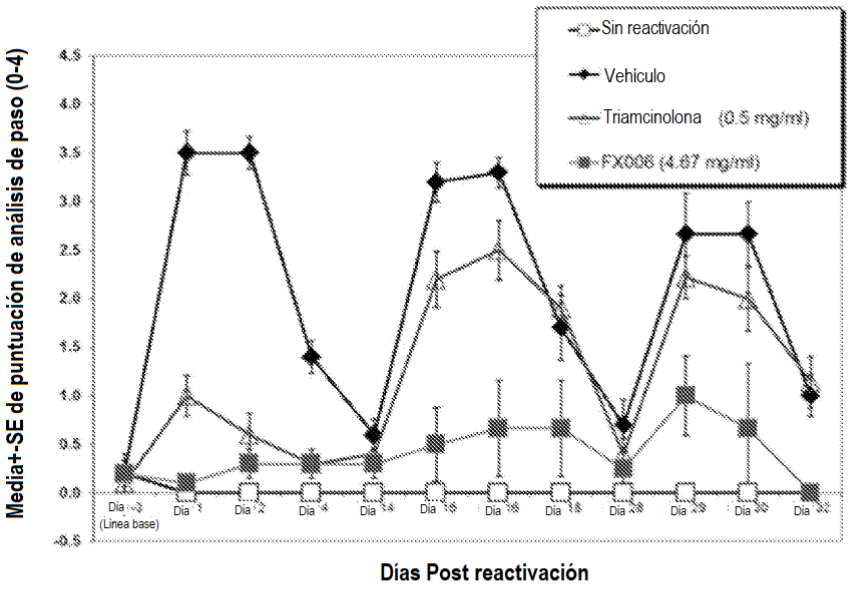


FIGURA 44C

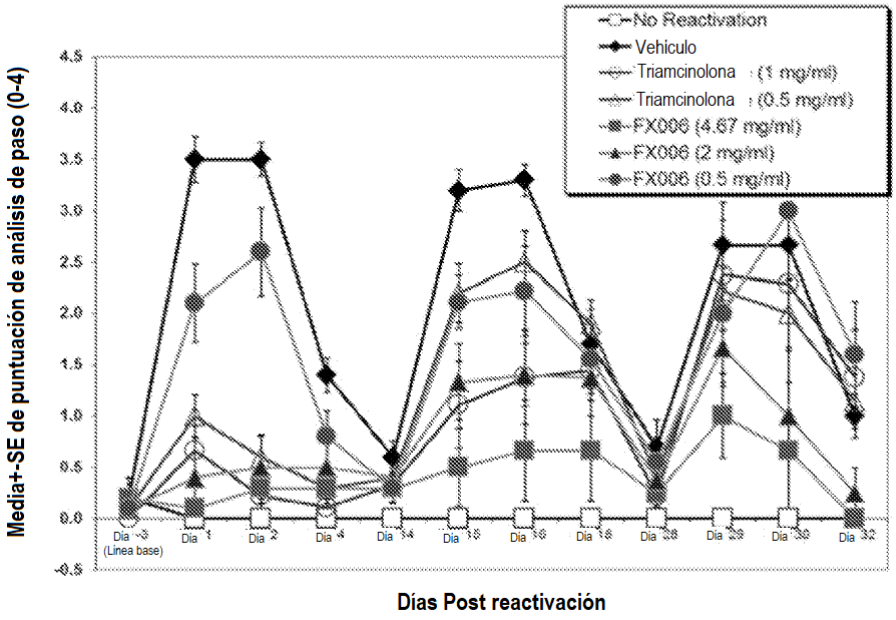


FIGURA 45

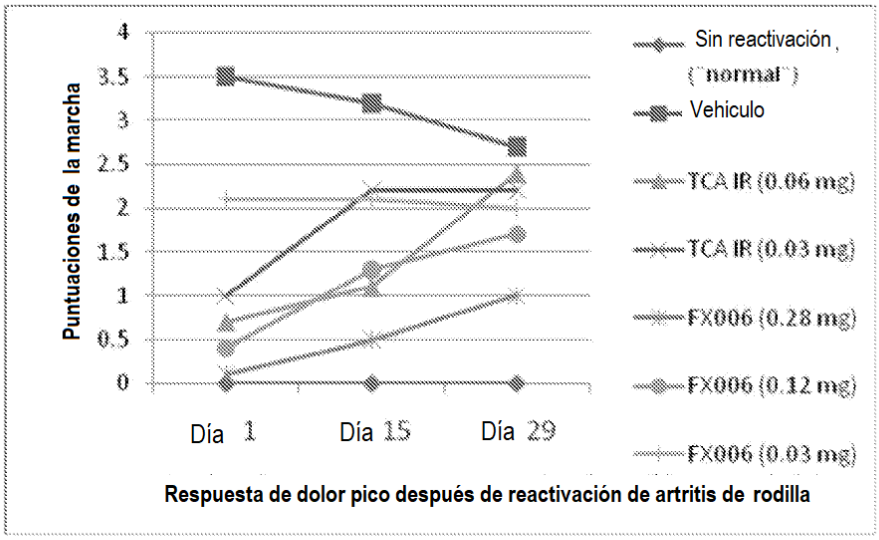


FIGURA 46

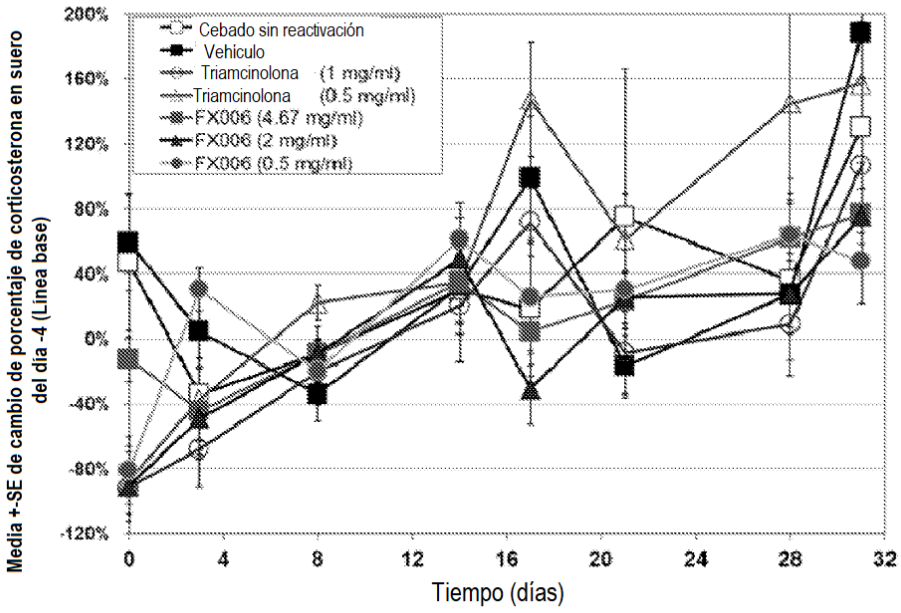


FIGURA 47A

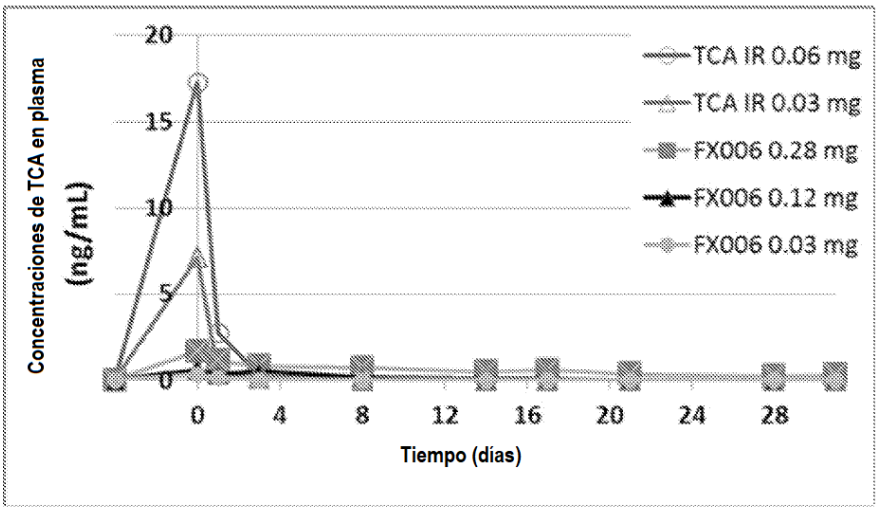


FIGURA 47B

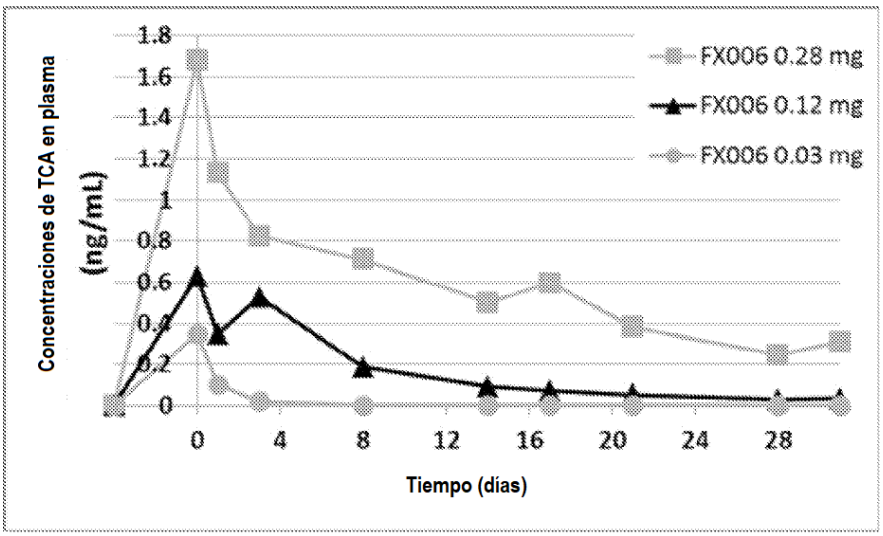


FIGURA 48

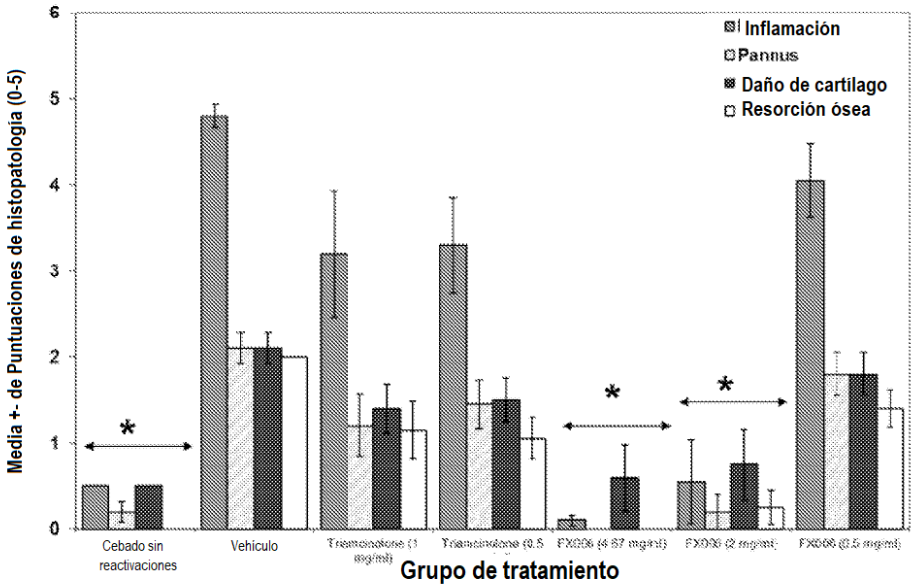

Media +- de Puntuaciones de histopatología (0-5)
Inflamación
Pannus
Daño de cartílago
Resorción ósea
Cebado sin reactivaciones
Vehículo
Grupo de tratamiento

FIGURA 49

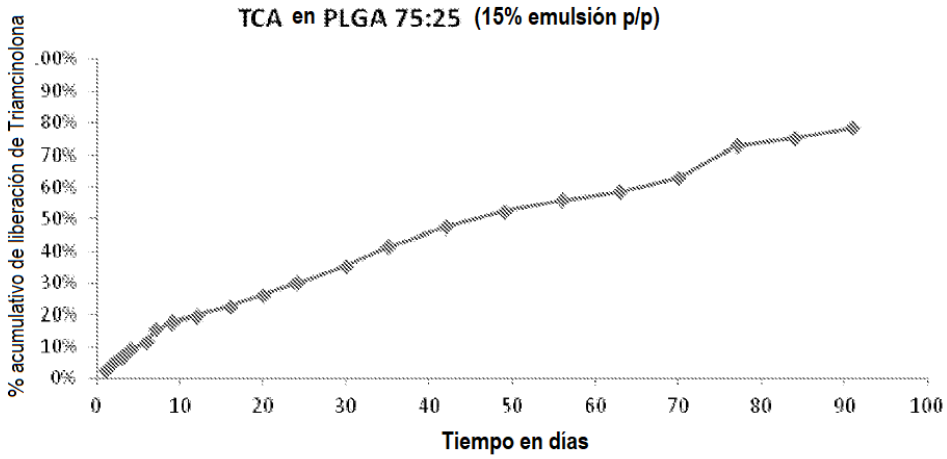


FIGURA 50

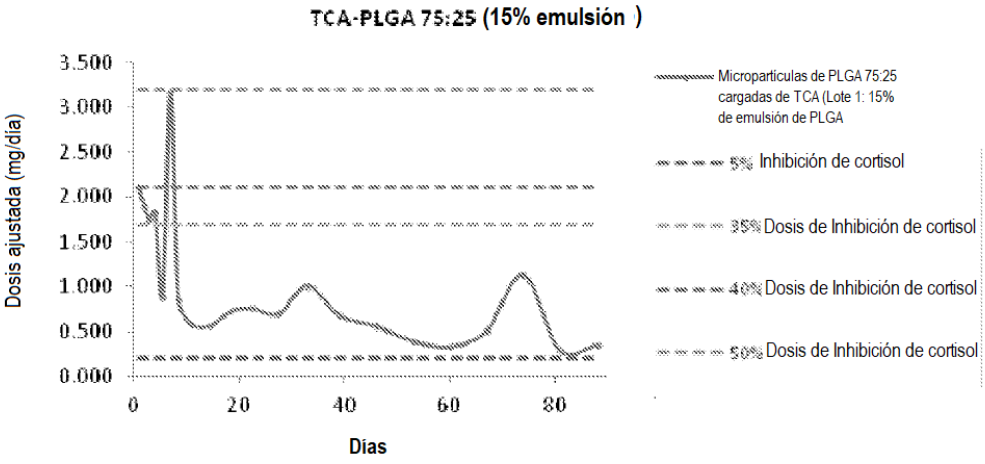


FIGURA 51

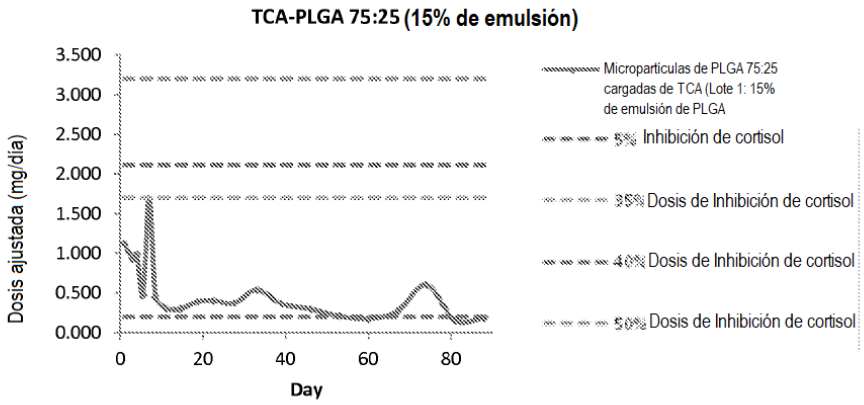


FIGURA 52

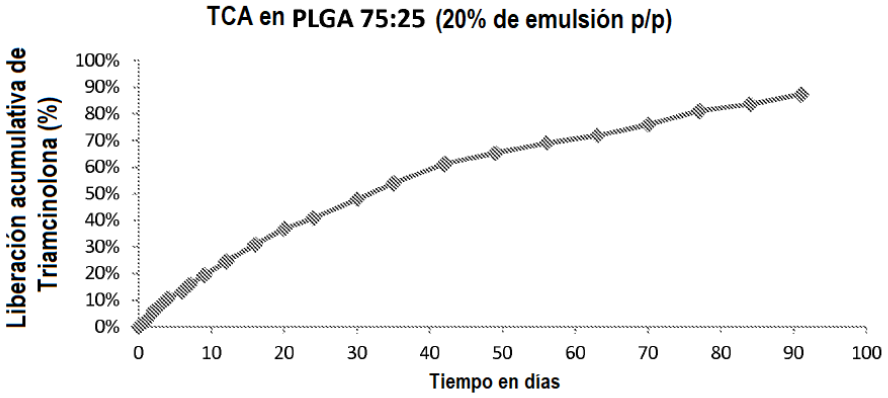


FIGURA 53

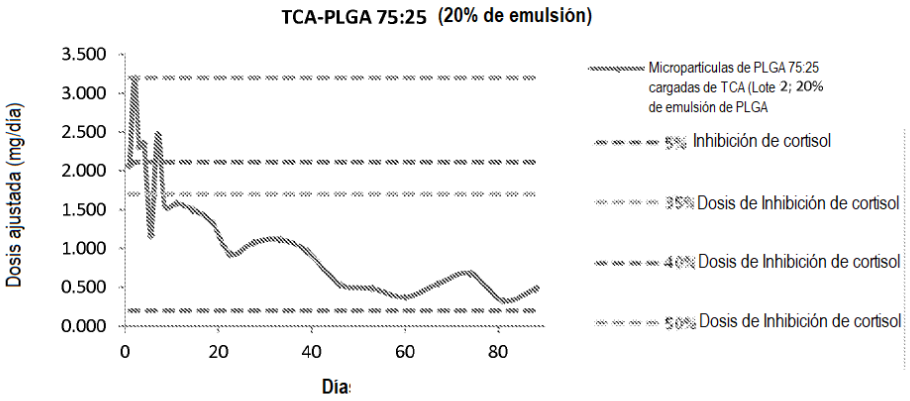


FIGURA 54

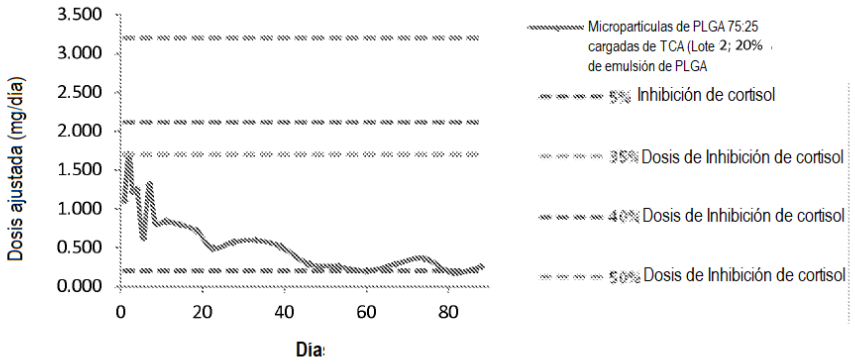


FIGURE 55

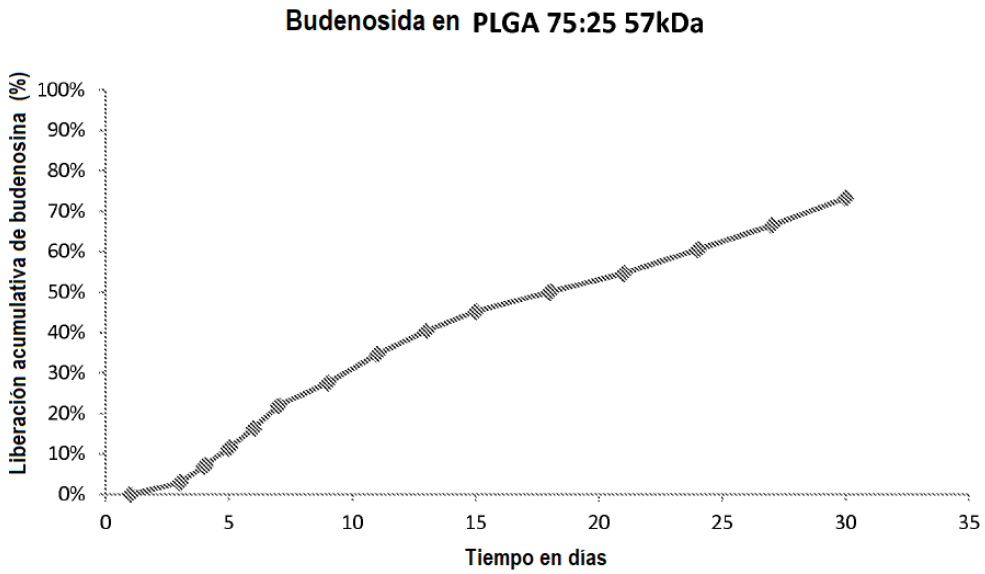


FIGURE 56

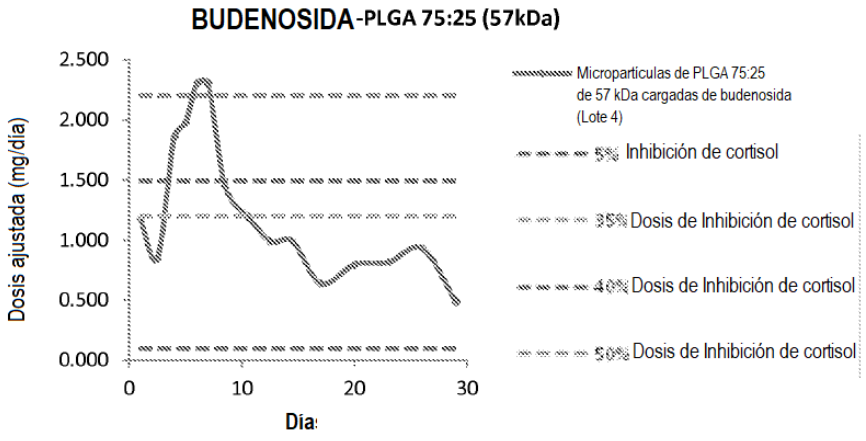
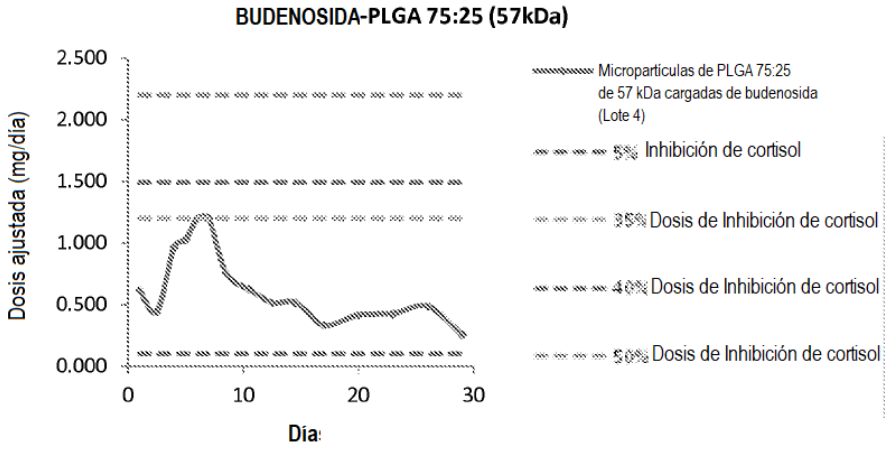


FIGURA 57


BUDENOSIDA-PLGA 75:25 (57kDa)
Dosis ajustada (mg/día)
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
0
10
20
30
Día
Microparticulas de PLGA 75:25 de 57 kDa cargadas de budenosida (Lote 4)
Inhibición de cortisol
Dosis de Inhibición de cortisol
Dosis de Inhibición de cortisol
Dosis de Inhibición de cortisol