

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 522**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016 PCT/US2016/059544**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2018 WO18080521**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 16794174 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3515404**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y usos de las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2020

73 Titular/es:
**SPINETHERA (100.0%)
15600 Medina Road Suite 247
Plymouth, Minnesota 55447, US**

72 Inventor/es:
**MISSLING, JEFFREY;
ROLFES MEYERING, EMILY R.;
MEYER, HENRY y
ONDICH, CELESTE**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 784 522 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas y usos de las mismas

5 Antecedentes

Los pacientes que sufren ciertas afecciones (por ejemplo, dolor lumbar y molestias relacionadas, incluida la ciática) a veces se tratan con composiciones que se inyectan en un espacio en el cuerpo (por ejemplo, músculo o el espacio epidural). No es raro que los pacientes reciban dos o tres inyecciones durante el periodo de varios meses, lo que aumenta el riesgo de complicaciones médicas y también puede ser costoso, inconveniente y lento. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2013/195933 divulga microesferas que comprenden acetato de dexametasona y un PLGA bloqueado con PEG.

15 Breve descripción de las figuras

Los dibujos ilustran generalmente, a modo de ejemplo, pero no a modo de limitación, diversas realizaciones discutidas en el presente documento.

La figura 1 es un gráfico de ratas de degradación de microesferas hechas de poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA 75:25), una mezcla de PLA y PLGA (85:15) y PLGA (85:15)

La figura 2 es un gráfico del cambio promedio en M_w en función de las microesferas de tiempo hechas de PLA, PLGA (75:25), una mezcla de PLA y PLGA (85:15) y PLGA (85:15).

25 La figura 3 es un gráfico del cambio promedio en M_n en función de tiempo, microesferas hechas de PLA, PLGA (75:25), una mezcla de PLA y PLGA (85:15) y PLGA (85:15).

Descripción detallada de la invención

30 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la materia divulgada, ejemplos de los cuales se ilustran en parte en los dibujos adjuntos. Si bien la materia divulgada se describirá junto con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que la materia ejemplificada no pretende limitar las reivindicaciones a la materia divulgada.

35 La presente divulgación generalmente se relaciona con composiciones inyectables que comprenden microesferas que comprenden al menos un ingrediente farmacéutico activo (API) disperso en el mismo. En algunas realizaciones, las composiciones inyectables comprenden, además, entre otras cosas (por ejemplo, excipientes), un vehículo. En un aspecto, se proporciona una pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas según lo reivindicado en la reivindicación 1.

40 Las microesferas descritas aquí tienen varias características ventajosas. Estas características de microesferas pueden incluir uno o más de los siguientes:

- exhiben un período sostenido de liberación del API;
- 45 • exhiben una liberación sustancialmente controlada y de bajo estallido del API o APIs descritos aquí;
- no se agrega sustancialmente cuando esté suspendido en el vehículo de inyección, incluso después de un período prolongado de tiempo;
- 50 • no son trombogénicos;
- puede proporcionarse por separado del vehículo y reconstituirse, por ejemplo, en el punto de atención;
- se puede combinar fácilmente con el vehículo a mano (por ejemplo, sacudiendo), vórtice u otro equipo (por ejemplo, una jeringa de barril individual o doble) para garantizar una mezcla sustancialmente completa con el vehículo;
- 55 • puede tener una alta carga de fármacos;
- son estables y son de larga duración post inyección, de modo que una inyección permite menos inyecciones repetidas para tratar a un sujeto (por ejemplo, sujetos humanos o animales, como primates, perros, gatos, cerdos, vacas, caballos, ovejas, y similares);
- 60 • son lo suficientemente pequeños para moverse a través de los capilares;
- 65 • permiten el alivio local del dolor, cuando el API o APIs en las microesferas están destinadas a tratar el dolor; y

- son generalmente fáciles de usar.

En algunas realizaciones, las composiciones inyectables descritas aquí son fluidas. Siempre que las microesferas no ocluyan arterias o venas cuando se inyectan, está dentro del alcance de composiciones inyectables fluidas adecuadas.

5 En algunas realizaciones, el vehículo es un vehículo líquido. En otras realizaciones, el vehículo es un polímero biorreabsorbible fluido tal como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poliláctico-co-glicólico, ácido poliláctico-co-caprolactona, polietilenglicol, óxido de polietileno, ácido poliláctico-bloque-polietilenglicol, ácido poliglicólico-bloque-polietilenglicol, poli-lactida-co-glicólido-bloque-polietilenglicol, polietilenglicol-bloque-lípido, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, un glicosaminoglicano, polioctoésteres, polisacáridos, derivados de polisacárido, ácido polihialurónico, ácido polialgínico, quitina, quitosano, derivados de quitosano, celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, polipéptidos, polilisina, ácido poliglutámico, albúmina, polianhídridos, alconoates polihidroxi, valerato de polihidroxi, butirato de polihidroxi, proteínas, ésteres de polifosfato, lípidos y mezclas de los mismos.

15 Las composiciones inyectables descritas aquí, así como las microesferas comprendidas en ellas, son sustancialmente no pirogénicas.

En algunas realizaciones, las composiciones inyectables descritas aquí incluyen: microesferas que comprenden un API sustancialmente disperso en un polímero, en donde la superficie de las microesferas es hidrófila; y un vehículo hidrófilo; en donde las microesferas son sustancialmente dispersables en el vehículo. En realizaciones alternativas, las composiciones inyectables descritas aquí incluyen: microesferas que comprenden un API sustancialmente disperso en un polímero, en donde la superficie de las microesferas es hidrófoba; y un vehículo hidrófobo; en donde las microesferas son sustancialmente dispersables en el vehículo.

25 Como se usa aquí, el término "sustancialmente disperso en un polímero" y "sustancialmente disperso en el polímero" generalmente significa que el API está mezclado con el polímero dentro de la microesfera. El API puede mezclarse de manera uniforme en todo el interior de la microesfera o puede estar presente en bolsillos de fármacos dentro de la microesfera. Estas frases también significan que no hay formas sólidas discernibles (por ejemplo, cristales) del API en ninguna parte de la superficie de cada microesfera. En algunas realizaciones, al menos un API está sustancialmente disperso en el polímero y la composición está de otra manera sustancialmente libre de API que es insoluble en el vehículo de inyección. La microscopía electrónica de barrido (SEM) es al menos un método que se puede usar para evaluar la presencia o falta de presencia de fármaco libre u otros sólidos en la superficie de una microesfera.

35 El vehículo presente en las composiciones inyectables descritas aquí puede ser cualquier vehículo adecuado para la administración de las composiciones inyectables a un sitio o sitios deseados. Los vehículos incluyen, pero no limitándose a, solución salina, agua estéril, soluciones de Ringer y soluciones isotónicas de cloruro de sodio. Los ejemplos de vehículos incluyen, pero no limitándose a, inyección de cloruro de sodio USP (0.9 %), inyección de Ringer USP, inyección de lactato de Ringer USP, inyección de lactato de sodio USP, inyección de dextrosa USP (5 % o 10 %), agua bacteriostática para inyección USP y agua estéril para inyección USP.

40 En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo hidrófilo, líquido que comprende sustancias que son adecuadas y apropiadas para su uso como vehículo líquido. En algunas realizaciones, el vehículo hidrófilo, líquido puede incluir agua.

45 En otras realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo hidrófobo, líquido que comprende sustancias que son adecuadas y apropiadas para su uso como un vehículo líquido. Por ejemplo, el vehículo hidrófobo, líquido puede incluir al menos uno de un aceite derivado de una especie viva (por ejemplo, aceites derivados de plantas, como aceites vegetales que incluyen, pero no limitándose a, aceite de almendras, aceite de babasú, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de sésamo; o animal, como el escualeno), un aceite derivado de un aceite que contiene silicona y un líquido sintético hidrófobo. Otros vehículos hidrófobos incluyen aceite de ricino, escualeno, dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, dipropilenglicol dimetil éter, dietilenglicol, dipropilenglicol, aceite mineral, aceite de silicona, triglicéridos caprílicos/cápricos, alcoholes cetílicos y alcoholes estearílicos.

55 Las composiciones inyectables contempladas aquí pueden, pero no necesariamente, comprender excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen antioxidantes, agentes reguladores, sales, lipoprotectores, agentes antibloqueo, agentes quelantes, agentes dispersantes, electrolitos, emulsionantes, agentes neutralizantes, conservantes, agentes estabilizantes, reductores de tensión superficial, tensioactivos, agentes antiespumantes, agentes de tonicidad, agentes moduladores de viscosidad y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, uno o más de estos componentes pueden actuar de diversas maneras, incluso como ayudas para reducir la aglomeración cuando las microesferas descritas aquí se liofilizan; y/o estabilizar suspensiones de microesferas en las composiciones inyectables, de modo que las microesferas no se sedimenten ni aglomeren de ninguna manera sustancial en el almacenamiento o en uso. En algunas realizaciones, uno o más de estos componentes pueden actuar de diversas maneras, incluyendo hacer que el empaquetado y/o reconstitución sean más fáciles.

Los agentes antiespumantes incluyen siliconas, tales como polidimetilsiloxano, glicol polisiloxano, metilfenol polisiloxano, trialquilo o tetralquilo silanos, antiespumantes de sílice hidrófobos y mezclas de estos; y ciclodextrinas.

5 Los agentes reguladores incluyen HEPES y aquellos preparados a partir de una combinación adecuada de las formas ácidas y/o básicas de acetatos, citratos, fosfatos, carbonatos, succinatos y boratos, como el dihidrato de citrato de sodio y ácido bórico. Los reguladores de fosfato pueden estar compuestos de fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico. Ejemplos incluyen fosfato monosódico, monohidrato, fosfato de sodio dibásico heptahidrato y fosfato de sodio monobásico monohidrato. Los agentes reguladores se pueden proporcionar en cualquiera de las composiciones en una cantidad efectiva para controlar el pH de la composición. Las composiciones inyectables
10 pueden tener cualquier pH adecuado y apropiado. En realizaciones específicas, las composiciones inyectables pueden tener un pH de menos de aproximadamente 8.5. En realizaciones específicas adicionales, las composiciones inyectables pueden tener un pH de aproximadamente 7.0 a aproximadamente 8.5; aproximadamente 3.0 a aproximadamente 6.5; aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.0; aproximadamente 6 a aproximadamente 8.5; aproximadamente 7 a aproximadamente 8; aproximadamente 7 a aproximadamente 7.6; o aproximadamente 7.5 a aproximadamente 8. La inclusión de un regulador puede depender de la química o factores ambientales (pH, etc.) de la fisiología del objetivo deseado.

Los lioprotectores incluyen excipientes añadidos para prevenir o reducir significativamente la inestabilidad química y/o física de las microesferas tras la liofilización y posterior almacenamiento y/o para reducir la agregación de las microesferas durante el proceso de secado y durante las etapas del proceso en los que las microesferas se manejan en forma seca. Los lioprotectores útiles incluyen, pero no limitándose a, azúcares y sus correspondientes alcoholes de azúcar; un aminoácido tal como glutamato monosódico o histidina; sales tales como cloruro de sodio y bicarbonato de sodio; una metilamina como betaína; una sal liotrópica tal como sulfato de magnesio; un poliol tal como alcoholes de azúcar trihídricos o de mayor peso molecular, por ejemplo, glicerina, dextrano, eritritol, glicerol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol; propilenglicol; polietilenglicol; Pluronic®; y combinaciones de los mismos. Ejemplos adicionales de lioprotectores incluyen, pero no limitándose a, glicerina y gelatina, y los azúcares mellibiosa, melezitosa, rafinosa, mannotriosa y estaquiosa. Los ejemplos de azúcares reductores incluyen, pero no limitándose a, glucosa, maltosa, lactosa, maltulosa, iso-maltulosa y lactulosa. Los ejemplos de azúcares no reductores incluyen, pero no limitándose a, glucósidos no reductores de compuestos polihidroxilados seleccionados de alcoholes de azúcar y otros polialcoholes de cadena lineal. Los ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen, pero no limitándose a, monoglucósidos, compuestos obtenidos por reducción de disacáridos tales como lactosa, maltosa, lactulosa y maltulosa. El grupo lateral glucosídico puede ser glucosídico o galactosídico. Ejemplos adicionales de alcoholes de azúcar incluyen, pero no limitándose a, glucitol, maltitol, lactitol e iso-maltulosa.

35 En algunas realizaciones, el al menos un API se dispersó sustancialmente en al menos un polímero y el lioprotector está en una superficie exterior de la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas. Como se usa aquí, "en una superficie exterior" generalmente se refiere a (i) un lioprotector que está en una superficie exterior, en contacto directo con una superficie exterior de la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas; y/o (ii) lioprotector libre presente junto con la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas, pero no está en contacto directo con una superficie exterior de la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas.

Los agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), monohidrato de ácido cítrico, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato sódico, ácido tartárico y edetato trisódico. En algunos casos, el agente o agentes quelantes pueden actuar como sustancias que reducen la tensión superficial de las composiciones inyectables descritas aquí.

Los agentes dispersantes y/o los agentes moduladores de la viscosidad son materiales que pueden controlar la difusión y homogeneidad de las composiciones inyectables. Las composiciones inyectables descritas aquí pueden comprender uno o más agentes dispersantes, incluido dispersado dentro de las microesferas descritas aquí. Pero, en algunas realizaciones, los agentes dispersantes se pueden eliminar de las composiciones inyectables, de las microesferas o de ambas, mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de agentes dispersantes incluyen, pero no limitándose a, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; conocido comercialmente como Plasdone®) y los agentes dispersantes con base en carbohidratos como, por ejemplo, celulosas de hidroxipropilo (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosas (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de magnesio aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA; conocido comercialmente como Mowiol®), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F127, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400,

- carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, como por ejemplo, goma de tragacanto y goma de acacia, goma de guar, xantanos, incluida goma de xantano, azúcares, celulósicos, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, alginatos, quitosanos o combinaciones de los mismos. Los plastificantes como la celulosa o la trietilcelulosa también se usan como agentes dispersantes. Otros agentes dispersantes incluyen dimiristoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolinas (c8-c18), fosfatidiletanolaminas (c8-c18), fosfatidilgliceroles (c8-c18), fosfatidilcolina natural de huevos o soja, fosfatidilglicerol natural de huevos o soja, colesterol y miristato de isopropilo.
- Los conservantes incluyen cloruro de benzalconio, PURITE®, bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercurio, borato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, parabenos de metilo y etilo, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico, feniletanol, hexetidina y componentes de clorito.
- Las sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito. Las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.
- Los agentes de tonicidad incluyen glicerina, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, glicerol, eritritol, manitol, monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, sales, cloruro de potasio y/o cloruro de sodio. Los agentes de tonicidad se pueden proporcionar en una cantidad eficaz para controlar la tonicidad u osmolaridad de las composiciones. La osmolaridad de la composición puede estar en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 350, mOsm/kg respectivamente. En una realización, la composición es isotónica. Una solución isotónica es una solución que tiene la misma concentración de soluto que la que se encuentra dentro de las células normales del cuerpo y la sangre. Una solución isotónica en contacto con una célula no produce flujo neto de agua a través de la membrana celular.
- Los tensioactivos incluyen tensioactivos catiónicos, aniónicos, ion anfotérico y no iónicos. Los tensioactivos catiónicos incluyen, por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio o "CTAB" (por ejemplo, cetrimida), cloruro de benzalconio, DDA (bromuro de dimetil dioctodecil amonio) y DOTAP (dioleoil-3-trimetilamonio-propano), entre otros. Los tensioactivos aniónicos incluyen, por ejemplo, SDS (dodecil sulfato de sodio), SLS (laurilsulfato de sodio), DSS (disulfosuccinato) y alcoholes grasos sulfatados, entre otros. Los tensioactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, PVA (alcohol polivinílico), povidona (también conocida como polivinilpirrolidona o PVP), ésteres de sorbitán, polisorbatos, monoéteres de glicol polioxiethylados, alquilfenoles polioxiethylados y poloxámeros, entre otros.
- Los agentes antiespumantes incluyen excipientes añadidos para reducir la formación de espuma en la suspensión del vehículo de inyección de microesferas. Los agentes antiespumantes pueden ser hidrófobos o hidrófilos y son en gran medida insolubles en el vehículo de inyección. Los agentes antiespumantes útiles incluyen aceites naturales, aceites sintéticos, glicoles, poliglicoles y combinaciones de estos. Los ejemplos específicos de agentes antiespumantes incluyen polidimetilsiloxano, aceite de semilla de algodón, propilenglicol, dipropilenglicol y polietilenglicol.
- Las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para proporcionar una tasa de liberación deseada o requerida del API o APIs. En algunas realizaciones, las composiciones inyectables pueden formularse para proporcionar una liberación sostenida del API o APIs incorporados. En realizaciones adicionales, las composiciones inyectables pueden formularse para proporcionar una liberación más inmediata de API. En realizaciones específicas adicionales, las composiciones inyectables pueden formularse para proporcionar una liberación prolongada de API o APIs. En realizaciones específicas adicionales, las composiciones inyectables pueden formularse para proporcionar una liberación modificada de API o APIs. En realizaciones específicas adicionales, las composiciones inyectables pueden formularse para proporcionar una liberación de combinación (o mezcla o híbrido) de API. En algunas realizaciones, si las composiciones inyectables descritas aquí comprenden dos o más APIs, cada API se puede adaptar para liberar a tasas de liberación similares o variables dependiendo de las condiciones a tratar. Así, por ejemplo, si las composiciones inyectables comprenden dos APIs, un API podría liberarse a una tasa más rápida que la otra.
- Las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para proporcionar una liberación controlada de "estallido" de API en el intervalo de menos del 30 % (por ejemplo, menos de aproximadamente 25 %, menos de aproximadamente 20 %, menos de aproximadamente 15 %, menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 2 % o menos de aproximadamente 1 %; aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %; aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %; aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 %; aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %; aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %; o aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %) después de la administración (por ejemplo, aproximadamente dos horas después de la administración) de las composiciones inyectables a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano o animal). En algunas realizaciones, las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para proporcionar una liberación controlada de "estallido" de API en el intervalo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 % en aproximadamente dos horas después de la administración de las composiciones inyectables a un sujeto. En otras realizaciones, la difusión del fármaco fuera de las microesferas puede retrasarse durante un

período de tiempo antes de que se produzca la liberación de "estallido". La difusión tardía del fármaco puede ser entre 30 minutos y 18 horas; aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas; aproximadamente 2 a aproximadamente 8 horas; o aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas.

5 En una realización alternativa o complementaria, las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para proporcionar una liberación de larga duración del API durante un período de aproximadamente 14 a aproximadamente 120 días (por ejemplo, de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 días; de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 días; o de aproximadamente 45 a aproximadamente 75 días), independientemente del sitio de administración de las composiciones inyectables.

10 En otras realizaciones más, las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para proporcionar una liberación de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 % (por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %; aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 %; aproximadamente 2 % a aproximadamente 15 %; aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %; aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %; o aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 %) de al menos un API, de una pluralidad de microesferas en un vehículo, dentro de 48 horas (por ejemplo, dentro de 6 horas, dentro de 12 horas, dentro de 18 horas, dentro de 24 horas, dentro de 30 horas, dentro de 36 horas o dentro de 42 horas) siguientes a la administración de una composición inyectable a un sujeto; y liberar al menos una API durante un período de aproximadamente 14 a aproximadamente 120 días (por ejemplo, de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 días; de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 días; o de aproximadamente 45 a aproximadamente 75 días).

25 Los sitios para la administración de las composiciones inyectables de las diversas realizaciones descritas aquí incluyen el espacio epidural (por ejemplo, para tratar el dolor de espalda); cavidades llenas de líquido (por ejemplo, sitios oculares y oftálmicos, incluidos sitios sub-retinianos); sitios conjuntivales; sitios donde pueden ocurrir inyecciones intravenosas e intraarteriales accidentales; sitios transnasales para la administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica; sitios intratecales; sitios intramusculares, incluidos los nervios cercanos a los que uno podría querer administrar un antiinflamatorio; intradiscal; sitios a lo largo del canal espinal central; sitios de articulación cigapofisaria; espacios intraarticulares, que incluyen tobillo, codo, cadera, rodilla, hombro, columna vertebral y muñeca; sitios transdérmicos; sitios orales; sitios subcutáneos; sitios intranasales; sitios vaginales; sitios bucales; sitios dentales; sitios intratumorales; sitios intramusculares; sitios intravenosos; o sitios en la cabeza/cráneo. Estos sitios pueden ubicarse en un sujeto humano o animal.

35 Otros sitios para la administración de las composiciones inyectables de las diversas realizaciones descritas aquí incluyen nervios o sitios cercanos a los nervios, incluyendo el nervio o nervios occipitales mayores, el nervio o nervios occipitales menores, el tercer nervio o nervios occipitales, el nervio o nervios auriculares mayores, nervio o nervios cervicales transversos, el nervio o nervios supraclaviculares y/o ramas de cualquiera de estos nervios. Direccional a tales nervios puede ser útil en el tratamiento de cefalea, en general, y en el tratamiento de cefalea por migraña, cefalea en racimo, cefalea por tensión, cefalea crónica diaria, dolor facial y otras afecciones y trastornos médicos, psiquiátricos y neurológicos que incluyen: dolor resultante de una o más afecciones médicas, que incluyen, pero no limitándose a: cefaleas por migrañas, cefaleas por migrañas con aura, cefaleas por migrañas sin aura, migrañas menstruales, variantes de migraña, migrañas atípicas, migrañas complicadas, migrañas hemipléjicas, migrañas transformadas y migrañas crónicas diarias; cefaleas por tensión episódica; cefaleas por tensión crónica; cefaleas de rebote analgésico; cefaleas en racimos episódicos; cefaleas en racimo crónicas; variantes de racimo; hemicrania paroxística crónica; hemicrania continua; cefalea postraumático; dolor de cuello postraumático; neuralgia postherpética que afecta la cabeza o la cara; dolor por fractura de columna secundaria a osteoporosis; dolor de artritis en la columna, cefalea relacionada con enfermedad cerebrovascular y accidente cerebrovascular; cefalea debido a un trastorno vascular; dolor de cuello musculoesquelético; distrofia simpática refleja, cervicalgia; glosodinia, carotidinia; cricoidinia; otalgia por lesión del oído medio; dolor gástrico; ciática; neuralgia maxilar; dolor laríngeo, mialgia de los músculos del cuello; neuralgia trigeminal; cefalea post punción lumbar; cefalea con baja presión del líquido cefalorraquídeo; trastorno de la articulación temporomandibular; dolor facial atípico; neuralgia ciliar; neuralgia paratrigeminal; neuralgia del petroso; síndrome de Eagle; hipertensión intracraneal idiopática; dolor orofacial; síndrome de dolor miofascial que afecta la cabeza, cuello y hombro; neuralgia migrañosa crónica, cefalea cervical; parálisis paratrigeminal; neuralgia del ganglio esfenoopalatino; carotidinia; neuralgia de Vidian; y causalgia; epilepsia, incluidos, pero no limitándose a, trastornos convulsivos generalizados y parciales; enfermedades cerebrovasculares resultantes de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, aterosclerosis, aneurismas, apoplejías y hemorragia cerebral; enfermedades autoinmunes resultantes de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, esclerosis múltiple; trastornos del sueño que resultan de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, apnea del sueño y parasomnias; trastornos autonómicos resultantes de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a: trastornos gastrointestinales, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos de la motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, hipo crónico, enfermedad por reflujo gastroesofágico e hipersecreción de ácido gástrico; insuficiencia autonómica; epiforesis excesiva; rinorrea excesiva; y trastornos cardiovasculares que incluyen, pero no limitándose a, disrritmias y arritmias cardíacas, hipertensión y enfermedad del seno carotídeo; trastornos de la vejiga urinaria como resultado de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, vejiga espástica y flácida; estados metabólicos anormales resultantes de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, hipertiroidismo e hipotiroidismo; trastornos del sistema muscular como resultado de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, distrofia muscular y espasmos del tracto respiratorio superior

y cara; trastornos neuropsiquiátricos resultantes de una o más afecciones médicas que incluyen, pero no limitándose a, depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, trastornos de la personalidad y trastorno obsesivo compulsivo; incontinencia urinaria y fecal; y disfunciones eréctiles u otras disfunciones sexuales.

5 Otros sitios para la administración de las composiciones inyectables de las diversas realizaciones aquí descritas incluyen nervios o sitios cercanos a los nervios, incluidos los nervios sensoriales transgeminales, que incluyen la división oftálmica del nervio transgeminal, división maxilar, división mandibular, rama frontal, nervio supra orbital, nervio supra troclear, nervio infraorbital, nervio lagrimal, nervio nasociliar, nervio alveolar superior, nervio bucal, nervio lingual, nervio alveolar inferior, nervio mental, nervio auriculotemporal, nervio peroneo común, nervios digitales plantares comunes, nervio femoral, nervio plantar lateral, nervio plantar medial, rama comunicante peroneo del nervio musculocutáneo, nervios digitales plantares, nervio cutáneo femoral posterior, nervio safeno, nervio ciático, nervio sural y nervio tibial.

15 Las composiciones inyectables pueden tener cualquier volumen adecuado y apropiado. En diversas realizaciones, puede ser deseable emplear composiciones inyectables que tengan un volumen relativamente bajo, para propósitos de seguridad, cumplimiento y comodidad del paciente. Con ese fin, algunas realizaciones están dirigidas a composiciones inyectables que pueden tener un volumen total de menos de aproximadamente 50 ml (por ejemplo, menos de 20 ml; menos de 15 ml; menos de 10 ml; menos de 5 ml; menos de aproximadamente 1 ml; aproximadamente 1 a aproximadamente 20 ml; aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ml; aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml o aproximadamente 2 a aproximadamente 5 ml). En realizaciones específicas adicionales, las composiciones inyectables pueden tener un volumen total de menos de aproximadamente 5 ml. En algunas realizaciones, las composiciones inyectables pueden tener hasta 500 mg de microesferas (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de microesferas; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg de microesferas; de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de microesferas; aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg de microesferas; o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg de microesferas) por mililitro de vehículo.

25 En algunas realizaciones, las microesferas secas y empaquetadas pueden tener una vida útil de 1 año o más; 2 años o más; 3 años o más; 4 años o más; 5 años o más; aproximadamente 1 año a aproximadamente 5 años; aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años; o aproximadamente 1 año a aproximadamente 3 años, independientemente de cómo se almacenen las microesferas (por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 0 ° C o inferiores; a temperaturas de aproximadamente 0 ° C a aproximadamente 5 ° C; o a temperaturas de desde aproximadamente 20 ° C a aproximadamente 40 ° C).

35 Las composiciones inyectables de las diversas realizaciones descritas aquí comprenden microesferas que comprenden al menos un ingrediente farmacéutico activo (API) y un polímero. En algunas realizaciones, el API se dispersa sustancialmente en un polímero. En algunas realizaciones, las microesferas son microesferas sólidas y no tienen un núcleo hueco. En otras realizaciones, las microesferas son estructuras núcleo-cubierta, en donde el API forma el núcleo de las microesferas y el polímero forma una cubierta que cubre sustancialmente el API.

40 El polímero comprendido en las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí puede ser cualquier polímero biodegradable adecuado. Ejemplos no limitativos de polímeros incluyen poli(caprolactona) (PCL), polímero de etileno y acetato de vinilo (EVA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), copolímero de bloque PLGA-poli(etilenglicol); poli(ácido L-láctico-l-glicólico) (PLLGA), poli(D,L-lactida) (PDLA), poli(D,L-lactida-co-caprolactona), poli(D,L-lactida-co- caprolactona-co-glicólido), poli(D, L-lactida-co-PEO-co-D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-PPO-co-D,L-lactida), polihidroxilalcanoatos, poli(hidroxiacetato) (P4HB), poli-L-lisina (PLL), ácido poli-L-glutámico, poli(hidroxiácidos), polianhídridos, polioésteres, poli(éster amidas), poliamidas, poli(éteres de éster), policarbonatos, polifosfatos, polifosfoésteres, polifosfazinas, polidioxazonas, poliuretanos, celulosas derivatizadas tales como alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcoholes polivinílicos, poliaminoácidos, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(ácido levulínico) y combinaciones de uno o más de los polímeros o copolímeros de bloque mencionados anteriormente de dos o más de los polímeros mencionados anteriormente.

55 En algunas realizaciones (por ejemplo, para formulaciones de liberación prolongada >30 días), el polímero es PLGA. En algunas realizaciones, la proporción de ácido láctico:ácido glicólico en un polímero PLGA es de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 99:1 (por ejemplo, de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 90:10; aproximadamente 70:30 a aproximadamente 90:10; aproximadamente o desde aproximadamente 80:20 a aproximadamente 90:10; aproximadamente 85:15 a aproximadamente 75:25; aproximadamente 85:15; o aproximadamente 75:25). En algunas realizaciones, el PLGA puede tener un peso molecular promedio en peso (M_w) de desde aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 1000 kDa (por ejemplo, de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 500 kDa; aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 300 kDa; o aproximadamente 150 kDa a aproximadamente 250 kDa). En algunas realizaciones, el PLGA puede tener un índice de polidispersidad no mayor que 3, no mayor que 2.5, no mayor que 2, o incluso no mayor que aproximadamente 1.8. En algunas realizaciones, el polímero tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 25 ° C a aproximadamente 65 ° C, de aproximadamente 30 ° C a aproximadamente 55 ° C, o de aproximadamente 35 ° C a aproximadamente 50 ° C.

También se divulgan aquí micropartículas en donde el polímero es PLA. El PLA puede tener un peso molecular promedio en peso (M_w) de desde aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 1000 kDa (por ejemplo, de aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 500 kDa; aproximadamente 60 kDa a aproximadamente 300 kDa; o aproximadamente 80 kDa a aproximadamente 250 kDa. El PLA puede tener un índice de polidispersidad no mayor que 3, no mayor que 2.5, no mayor que 2 o incluso no mayor que aproximadamente 1.8.

En algunas realizaciones, los copolímeros multibloque también se contemplan aquí, incluidos los copolímeros tribloque de los polímeros biodegradables enumerados aquí.

El polímero puede ser un copolímero de bloque PLA/PLGA. En algunas realizaciones, el copolímero de bloque PLA/PLGA puede tener un peso molecular promedio en peso (M_w) de desde aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 300 kDa; aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 200 kDa; o aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 100 kDa. El copolímero de bloque PLA/PLGA puede tener un índice de polidispersidad no mayor que 3, no mayor que 2.5, no mayor que 2 o incluso no mayor que aproximadamente 1.8.

También se divulgan aquí mezclas de dos o más polímeros descritos aquí también se contemplan. Por ejemplo, se contemplan mezclas de PLA y PLGA, donde el PLA se mezcla con el PLGA o el PLGA se mezcla con el PLA en aproximadamente un intervalo de proporciones que incluyen 15:85, 25:75, 50:50, etc. Por ejemplo, se contemplan mezclas de PCL y PLGA, donde el PCL se mezcla con el PLGA o el PLGA se mezcla con el PLA en aproximadamente un intervalo de proporciones que incluyen 15:85, 25:75, 50:50, etc.

En algunas realizaciones, una formulación de liberación prolongada incluye uno o más polímeros biodegradables de la lista que se incluye aquí para permitir el ajuste específico de las características de liberación y degradación. Los polímeros biodegradables pueden estar en cualquier forma, incluidos polímeros no cubiertos, en donde los terminales son terminales de ácido carboxílico; o polímeros cubiertos en donde los términos están parcialmente o incluso completamente cubiertos como ésteres (por ejemplo, como ésteres de alquilo(C_1-C_6), tales como ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo; ésteres de arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_6), tales como ésteres de bencilo y naftilmetilo, y combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, las porciones de alquilo(C_1-C_6) y/o arilo(C_6-C_{14}) de la cubierta pueden sustituirse con uno o más grupos tales como grupos $-NR^1R^2$, donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{14}) y grupos arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_6). En otras realizaciones, las porciones de alquilo(C_1-C_6) y/o arilo(C_6-C_{14}) de la cubierta se pueden sustituir con uno o más grupos tales como grupos $-OR^1$, donde R^1 se selecciona de H, grupos alquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{14}) y arilo(C_6-C_{14})-alquilo(C_1-C_6).

En algunas realizaciones, el polímero puede incluir un copolímero de bloque anfifílico. En realizaciones específicas adicionales, el polímero puede incluir un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (por ejemplo, PLGA). En realizaciones específicas adicionales, el polímero puede incluir al menos uno de PLGA-bloque-PEG y PLGA.

En algunas realizaciones, la superficie de las microesferas puede ser hidrófila (por ejemplo, las microesferas pueden incluir un núcleo de PLGA y una superficie de PLGA-bloque-PEG). En tales realizaciones, el vehículo de portador líquido puede ser hidrófilo. En algunas realizaciones en donde la superficie de las microesferas es hidrófila y el vehículo portador de líquido es hidrófilo, las composiciones inyectables resultantes pueden configurarse para inyección en tejido biológico tal como tejido graso, un espacio epidural, etc.

En realizaciones específicas, la superficie de PLGA-bloque-PEG puede ser poli(D,L-lactida-co-glicólido)-copoliétilenglicol (por ejemplo, con una proporción de ácido láctico a ácido glicólico de desde aproximadamente 50:50 a aproximadamente 95:5 o con una proporción de ácido láctico a ácido glicólico de aproximadamente 85:15).

En algunas realizaciones, los copolímeros de bloque de PLGA y PEG se contemplan aquí, en donde el bloque de PEG puede tener un peso molecular de desde aproximadamente 500 Da a aproximadamente 40,000 Da (por ejemplo, de aproximadamente 1,000 Da a aproximadamente 20,000 Da; o aproximadamente 2,000 Da a aproximadamente 10,000 Da.) Aunque no se desea estar sujeto a ninguna teoría específica, se cree que cuando se usa un copolímero de bloque que contiene PEG para hacer las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí, los bloques que contienen PEG tienden a migrar hacia la superficie de las microesferas, lo que hace que las superficies de tales microesferas sean relativamente más hidrófilas.

Alternativamente, en algunas realizaciones, la superficie de las microesferas puede ser hidrófoba. En tales realizaciones, el vehículo portador de líquido puede ser hidrófobo, y el polímero puede incluir PLGA. Además, en algunas realizaciones en donde la superficie de las microesferas es hidrófoba y el vehículo portador de líquido es hidrófobo, entonces las composiciones inyectables se pueden configurar para inyección en un tejido biológico tal como una articulación, la cavidad sinovial de una articulación, nervios, y ojo, o tejido circundante, el cuerpo vítreo de un ojo o tejido circundante, etc.

Las microesferas incluyen un ingrediente farmacéutico activo y un polímero. El núcleo de las microesferas puede incluir un API (por ejemplo, acetato de dexametasona), que tiene una solubilidad en agua relativamente pobre y un polímero (por ejemplo, poli(lactida-co-glicólido) (PLGA)); y la superficie de la microesfera puede comprender un segundo

polímero (por ejemplo, copolímero de bloque PLGA-co-polietilen-glicol, en donde el bloque PEG puede ser distal a la superficie de la microesfera).

5 En algunas realizaciones, la superficie de la microesfera también puede incluir una cantidad especificada de API que es soluble en el vehículo, cuya cantidad puede optimizarse para controlar la liberación de estallido del fármaco. Puede ser deseable tener una dosis inicial de fármaco en bolo, seguida de una liberación sostenida del API o APIs de las microesferas a una rata controlada a lo largo del tiempo. La Patente de Estados Unidos No. 7,758,778 describe métodos para preparar formulaciones de microesferas que contienen agentes farmacéuticamente activos.

10 La superficie de las microesferas se puede seleccionar o modificar mediante la funcionalización de modo que la superficie pueda ser soluble o miscible en el vehículo de administración; o insoluble o inmisible en el sitio de inyección fisiológica direccionado. En general, las microesferas que incorporan agentes farmacéuticos o farmacológicos y la modificación de la superficie de las partículas se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada No. 2003/0099682, y la Patente de Estados Unidos No. 6,497,729. Se pueden emplear otros métodos sintéticos adecuados conocidos en la técnica.

15 La selección y/o modificación mediante la funcionalización de la superficie de las microesferas puede proporcionar una suspensión de inyección estable y homogénea; puede minimizar la precipitación o la sedimentación de las microesferas; puede mejorar el rendimiento al administrar la solución de inyección; y/o puede permitir que un profesional administre de manera confiable una dosis efectiva del agente farmacológico. Al mismo tiempo, la inmiscibilidad entre la solución o suspensión de inyección y el sitio de inyección fisiológica direccionado puede proporcionar la capacidad para que las microesferas se aglomeren en el sitio de inyección y no dentro del vehículo de inyección, como se describe aquí.

20 En algunas realizaciones, la superficie de la microesfera puede incluir un material sustancialmente polar, miscible en agua o soluble en agua. En realizaciones alternativas, la superficie de la microesfera incluye un material sustancialmente no polar, inmisible en agua o insoluble en agua.

25 En general, y sin querer limitarse a la teoría, se cree que cuando un vehículo portador (por ejemplo, una fase acuosa) que contiene microesferas suspendidas se inyecta en un entorno biológico que tiene una hidrofiliidad o hidrofobicidad sustancialmente diferente a la suspensión o solución en sí, el vehículo formará una fase separada con respecto al medio ambiente. En algunas realizaciones, las microesferas y el vehículo formarán un depósito. Con el tiempo, el vehículo será absorbido por el cuerpo, mientras que las microesferas permanecerán sustancialmente localizadas en el sitio de inyección. Finalmente, el vehículo será absorbido sustancialmente por el cuerpo, dejando una concentración localizada y aglomerada de las microesferas en o sustancialmente cerca del área de inyección. A medida que las microesferas se degradan con el tiempo, y a través de procesos de difusión, el API o APIs contenidos en ellas pueden liberarse en el entorno anatómico inmediato, proporcionando la administración localizada de un API.

30 Como se describe en la técnica, la inyección accidental de microesferas en una anatomía no deseada puede presentar serios riesgos para la salud del paciente. La inyección de partículas en una arteria puede provocar el bloqueo u obstrucción de la arteria, arteriolas o capilares, lo que daña el tejido que depende de la sangre suministrada por la vasculatura bloqueada. Esto es particularmente cierto para las microesferas biodegradables que tienen una dimensión de tamaño superior a aproximadamente 10 μm , ya que las microesferas no pueden pasar fácilmente a través de lechos capilares. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí no tienen una dimensión mayor que aproximadamente 10 μm (por ejemplo, ninguna dimensión mayor que aproximadamente 0.1 μm a aproximadamente 10 μm ; aproximadamente 0.25 μm a aproximadamente 9 μm ; aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 8 μm ; o aproximadamente 1 μm a aproximadamente 7 μm). En algunas realizaciones, las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí son sustancialmente esféricas, de modo que tienen un valor de circularidad de desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1; aproximadamente 0.8 a aproximadamente 0.99; aproximadamente 0.85 a aproximadamente 1; o aproximadamente 0.90 a aproximadamente 0.99 según se determina usando un instrumento Malvern Morphologi G3. En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un valor de circularidad D90[num] de desde aproximadamente 0.90 a aproximadamente 1.0 (por ejemplo, de aproximadamente 0.93 a aproximadamente 0.99; aproximadamente 0.95 a aproximadamente 0.99; aproximadamente 0.90 a aproximadamente 0.99; o aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.0). En algunas realizaciones, las microesferas pueden tener un valor de circularidad D90[num] de desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 (por ejemplo, de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 0.99; de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1; de aproximadamente 0.85 a aproximadamente 1; o de aproximadamente 0.90 a aproximadamente 0.99).

35 Las microesferas empleadas aquí tienen una dimensión adecuada y apropiada. En algunos ejemplos, las microesferas pueden ser ovales, esféricas, elípticas, tubulares, etc. Además de la forma, las microesferas tendrán un tamaño adecuado. Además, las microesferas tendrán una distribución del tamaño de partícula, que puede cuantificarse mediante un "valor D". El término "D50", como se usa aquí, se refiere al número de percentil 50 con base en número o volumen de diámetro medio de partícula, que es el diámetro por debajo del cual se encuentra el 50 % en número o volumen de la población de partículas. Otros porcentajes como D10 (10 %), D90 (90 %), D99 y D100 (100 %) también se usan comúnmente. El término "D99", como se usa aquí, se refiere al percentil 99 de un diámetro de partícula medio

con base en número o volumen, que es el diámetro por debajo del cual se encuentra el 99 % en número de volumen de la población de partículas. La medida del número o volumen se indica con [num] para número o [vol] para volumen.

Las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí pueden tener un diámetro de partículas D50[num] de menos de aproximadamente 5 μm (por ejemplo, un diámetro de partículas D50[num] de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; aproximadamente 1.5 a aproximadamente 4 μm ; aproximadamente 1.75 a aproximadamente 3.5 μm ; o aproximadamente 2 a aproximadamente 3 μm). En otras realizaciones, las microesferas pueden tener un diámetro de partícula D90[num] de menos de aproximadamente 9 μm (por ejemplo, un diámetro de partícula D90[num] de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 9 μm ; aproximadamente 3 μm a aproximadamente 7 μm ; o aproximadamente 3.5 μm a aproximadamente 6 μm). En otras formas de realización más, las microesferas pueden tener un diámetro de partículas D99[num] de menos de aproximadamente 10 μm (por ejemplo, diámetro de partículas D99[num] de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 10 μm ; aproximadamente 4 μm a aproximadamente 9 μm ; aproximadamente 4.5 a aproximadamente 8 μm ; o aproximadamente 5 μm a aproximadamente 7 μm). En otras realizaciones, las microesferas tienen un diámetro de partícula D100[num] de menos de aproximadamente 15 μm (por ejemplo, un diámetro de partícula D100[num] de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 12 μm , aproximadamente 4 μm a aproximadamente 11 μm ; o aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm).

Los diámetros de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula se pueden determinar por tamaño óptico de partícula individual (SPOS) como se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No. 9,423,335. También se pueden utilizar otros métodos para determinar los diámetros de partículas y las distribuciones de tamaño de partículas, incluidos SEM, microscopía, dispersión de luz, difracción láser, contador Coulter (detección de zonas eléctricas) y análisis de imágenes digitales.

Las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí tendrán, en algunas realizaciones, baja porosidad. El nivel de porosidad puede, en algunos casos, determinarse usando SEM. Si bien no desea estar sujeto a ninguna teoría específica, se cree que las microesferas de baja porosidad pueden ser beneficiosas porque tales microesferas pueden exhibir, entre otras características, el estallido controlado y la liberación sostenida de los APIs contenidos en ellas.

Las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí tendrán una densidad. En algunas realizaciones, la densidad es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 g/cc³ (por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 g/cc³; aproximadamente 0.75 g/cc³ a aproximadamente 1.5 g/cc³; y aproximadamente 1.0 g/cc³ a aproximadamente 1.5 g/cc³).

En general, las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos aquí comprenden microesferas que son muy adecuadas para inyectarse en y alrededor del tejido vascular donde la oclusión de arterias, arteriolas y capilares corriente abajo puede producir graves consecuencias negativas que incluyen, pero no limitándose a, infarto si un profesional inyecta accidentalmente la composición farmacéutica en el tejido vascular. Esta ventaja es proporcionada al menos en parte por el tamaño de las microesferas, de modo que incluso si las microesferas se introducen accidentalmente en un suministro de sangre, pueden pasar a través del lecho capilar sin causar obstrucción. Ver, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada No. 2001/0012522. Por lo tanto, el riesgo de infarto de la médula espinal como resultado de una inyección accidental fuera del área de inyección objetivo (por ejemplo, el espacio epidural) o en las arterias que pasan a través del espacio epidural puede reducirse.

En algunas realizaciones, las microesferas son biodegradables. En realizaciones adicionales, las microesferas son bioerosionables. En realizaciones adicionales, las microesferas son biocompatibles.

Las microesferas pueden estar presentes en cualquier concentración adecuada y apropiada, en las composiciones inyectables de las diversas realizaciones descritas aquí, siempre que las composiciones inyectables de las diversas realizaciones descritas aquí sigan siendo fluidas e inyectables. Sin embargo, debe entenderse que una composición determinada dejará de ser inyectable cuando se alcance una concentración específica de sólidos. En realizaciones específicas, las microesferas pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml en el vehículo (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml; aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml; aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml; o aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml).

Se puede incorporar cualquier ingrediente farmacéutico activo (API) adecuado, o combinaciones de dos o más APIs, en las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí, siempre que las composiciones inyectables resultantes retengan su estabilidad química y física, así como la actividad biológica requerida, durante los largos períodos de tiempo asociados con la fabricación, envío y almacenamiento del producto, como se describe generalmente aquí. En algunas realizaciones, las composiciones inyectables pueden comprender APIs adicionales (por ejemplo, anestésicos locales, tales como lidocaína, ropivacaína, mepivacaína, cocaína, procaína y lidocaína) que están comprendidas en las composiciones inyectables, y pueden ser iguales o diferentes al API o APIs comprendidos en las microesferas.

Aquí también se contemplan combinaciones de microesferas, dentro de una composición inyectable, que comprende diferentes APIs. Así, por ejemplo, una pluralidad de microesferas que comprenden un API (por ejemplo,

dexametasona) y una segunda (tercera, cuarta o más) microesferas de pluralidad pueden comprender un segundo API (bupivacaína), de modo que se puedan administrar dos APIs al mismo tiempo, en el mismo sitio, pero en diferentes microesferas.

- 5 Los APIs adecuados, ya sea incorporados en las microesferas y/o en las composiciones inyectables, separados de las microesferas (por ejemplo, disueltos en el vehículo), se divulgan, por ejemplo, en el Índice de Merck (14^a Ed.) y el Diccionario USP (2011). La selección de API específico (o clase) generalmente dependerá, entre otras cosas, de la enfermedad o trastorno subyacente a tratar. Los ejemplos de clases generales de APIs que se contemplan aquí incluyen API utilizados para: tratar el dolor de espalda (por ejemplo, lumbar, dorsal, ventral, torácico y/o cervical) (por ejemplo, opioides como codeína, oxicodona, hidrocodona y morfina); inyecciones epidurales; terapia de bloqueo nervioso local; tratar la espondilosis anquilosante (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) que incluyen ibuprofeno; flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico; diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, quetoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetin sódico, inhibidores específicos de la COX-2 como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib; y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS), incluyendo sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, hidroxicoloquina, corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona y sus ésteres, metilprednisolona y sus ésteres, dexametasona y sus ésteres; betametasona y sus ésteres; cortivazol y compuestos relacionados, difluprednato; y cortisona), abatacept adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab y tofacitinib; tratar inflamación (por ejemplo, NSAIDS); tratar epilepsia, dolor neuropático, sofocos o el síndrome de piernas inquietas (por ejemplo, gabapentina); tratar esclerosis múltiple (por ejemplo, acetato de glatiramer); promover la cicatrización de heridas (por ejemplo, fenitofina; misoprostol y metronidazol); tratar vasoespasma para el cerebro y líquido cefalorraquídeo (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio, como nimodipina, nicardipina y vermapil; inhibidores de la rho quinasa, como fasudil; estatinas; hormonas, como eritropoyetina y estrógeno; inhibidores de la fosfodiesterasa, como milrinona, papaverina y cilostazol, antagonistas de endotelina-1, como clazosentan y heparina), tratar gravis miofascial (por ejemplo, azatioprina y micofenolato); tratar dolor articular; tratar gota (por ejemplo, inhibidores de xantina oxidasa, incluidos alopurinol y febuxostat); tratar artritis reumatoide (por ejemplo, NSAIDS, DMARDS y corticosteroides); tratar neuralgia trigeminal (por ejemplo, anticonvulsivos que incluyen carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina y fenitofina; antiespasmódicos que incluyen baclofeno; y onabotulinumtoxina A); tratar migraña o cefaleas en racimo (por ejemplo, almotriptán, alperoprída, amitriptilina, amoxapina, atenolol, clonidina, codeína, coproxamol, ciproheptadina, dextropropoxipena, dihidroergotamina, diltiazem, doxepina, ergotamina, eletriptán, fluoxetina, frovatriptán, isometepteno, lidocaína, lisinopril, lisurida, loxapina, metisergida, metoclopramida, metoprolol, nadolol, naratriptán, nortriptilina, oxicodona, paroxetina, pizotifeno, pizotilina, propanolol proclorperazina, propoxifeno, protriptilina, rizatriptan, sertralina, sumatriptán, timolol, ácido tolfenámico, tramadol, verapamil, zolmitriptán, fármacos antiinflamatorios no esteroideos); y tratar cefalea (por ejemplo, aspirina, paracetamol, naproxeno e ibuprofeno).

En algunas realizaciones, las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí comprenden uno o más corticosteroides. En algunas realizaciones, las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí comprenden dos corticosteroides. En algunos ejemplos, los dos corticosteroides tienen diferentes tasas de difusión desde las microesferas hacia el tejido circundante.

En otras realizaciones, las microesferas de las diversas realizaciones aquí comprenden un corticosteroide en combinación con un API utilizado para tratar el dolor neuropático, como gabapentina. En algunas realizaciones, el API usado para tratar el dolor neuropático puede estar comprendido en al menos una de las microesferas y la composición inyectable, como un componente separado de la composición inyectable.

Los APIs contemplados aquí pueden estar en cualquier forma adecuada, incluso como profármacos, hidratos, clatratos o solvatos.

- 50 Una clase específica de APIs que se puede emplear incluye agentes antiinflamatorios, por ejemplo, esteroides glucocorticoides sintéticos. Dentro de los esteroides glucocorticoides sintéticos, un API específico que puede emplearse es la dexametasona y sus ésteres (por ejemplo, acetato de dexametasona, también conocido como 9 alfa-fluoro-11-beta, 17-alfa, 21-trihidroxi-16 alfa-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato).

- 55 Otro API que puede emplearse incluye corticosteroides como la betametasona y sus ésteres (por ejemplo, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona y corticosteroides polifluorados como el difluprednato).

El uso de acetato de dexametasona como agente antiinflamatorio puede ser ventajoso en realizaciones específicas. El acetato de dexametasona tiene una solubilidad en agua relativamente baja, lo que facilita la administración sostenida del fármaco de las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí. Además, se ha demostrado que el fármaco es un corticosteroide relativamente potente que no reduce el contenido de agua del tejido neural.

La dexametasona y sus ésteres (es decir, acetato de dexametasona) tiene una mayor potencia antiinflamatoria que muchos otros corticosteroides, lo que puede reducir la cantidad de dosis o la concentración de dosis necesaria para tratar al paciente. El acetato de dexametasona también tiene una baja solubilidad en agua, < 0.15 mg/ml, que se puede preferir para la formulación de una forma de dosificación de liberación sostenida. Como la difusión y la degradación

del polímero son dos mecanismos principales de liberación del fármaco de las microesferas biodegradables, un agente farmacológico que tiene una solubilidad en agua más baja puede eluirse a una tasa más lenta de las microesferas en comparación con otros agentes con alta solubilidad en agua. Además, se ha demostrado que el acetato de dexametasona logra un efecto antiinflamatorio en el cerebro sin reducir el contenido de agua en los tejidos. Ver, por ejemplo, H. James, "Effects of Steroids on Behavior, Electrophysiology, Water Content and Intracranial Pressure in Cerebral Cytotoxic Edema," *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 9, pp. 653-657, 1978. Por lo tanto, en realizaciones específicas, puede ser ventajoso elegir acetato de dexametasona para el tratamiento del dolor lumbar para evitar la reducción en el contenido de agua de las raíces nerviosas direccionadas.

Si bien no desea estar sujeto a ninguna teoría específica, el uso de un corticosteroide en combinación con otro API puede ser ventajoso porque el corticosteroide puede reducir la respuesta de cuerpo extraño o la respuesta inflamatoria a la presencia de las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí.

La selección del API dependerá en parte de la enfermedad o trastorno subyacente a tratar. En realizaciones específicas donde el API es un agente antiinflamatorio, por ejemplo, un esteroide glucocorticoide sintético, como el acetato de dexametasona, la enfermedad o trastorno a tratar puede incluir al menos uno de: dolor, dolor crónico, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor agudo, dolor neuropático, dolor lumbar, ciática, radiculopatía, radiculopatía lumbar y radiculopatía lumbosacra. En algunas realizaciones, el API es acetato de dexametasona comprendido en microesferas de liberación prolongada destinadas a inyección epidural transforaminal lumbar e indicadas para el tratamiento de radiculopatía lumbar (dolor radiante). Las microesferas se administran como una micro suspensión en un vehículo.

En otras realizaciones, por ejemplo, el API puede administrarse mediante una inyección intravítrea en el ojo. Para tal administración, la composición puede emplearse para tratar, por ejemplo, degeneración macular o edema macular diabético. Los APIs adecuados para el tratamiento de tales enfermedades o trastornos se divulgan, por ejemplo, en el Índice de Merck (14ª edición) y el Diccionario USP (2011). Por ejemplo, en realizaciones donde la composición se emplea para tratar el edema macular diabético, mediante una inyección intravítrea en el ojo, el API puede incluir acetato de dexametasona.

El API puede estar presente en las composiciones inyectables en cualquier cantidad adecuada y apropiada. Por ejemplo, el API puede estar presente en las composiciones inyectables en una cantidad tal que las composiciones inyectables resultantes conserven su estabilidad química y física, así como la actividad biológica requerida, durante los largos periodos de tiempo asociados con la fabricación, envío y almacenamiento del producto.

En realizaciones específicas, puede ser deseable maximizar o aumentar la cantidad de API presente, en relación con la cantidad total de composiciones inyectables. En tales realizaciones, puede ser deseable emplear una composición inyectable que tenga un volumen relativamente bajo, para fines de seguridad, cumplimiento y comodidad del paciente.

Como tal, en realizaciones específicas, el ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en un peso de hasta aproximadamente 50 % en peso del polímero (por ejemplo, de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 50 % en peso; aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 40 % en peso; aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; o aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso del polímero). El polímero que comprende el API se usa para producir las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí. En algunas realizaciones, se pueden producir microesferas a partir de dicho polímero para dar microesferas que tienen una alta carga de API y que todavía exhiben un estallido controlado y liberación sostenida. En realizaciones específicas adicionales, el ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en un peso de hasta aproximadamente 40 % en peso del polímero. En realizaciones específicas alternativas, el ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en un peso de al menos aproximadamente 10 % en peso del polímero. En realizaciones específicas adicionales, el ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en un peso de al menos aproximadamente 20 % en peso del polímero. En realizaciones específicas alternativas, el ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en un peso de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 % en peso del polímero o aproximadamente 20 a aproximadamente 40 % en peso del polímero.

En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en un peso de hasta aproximadamente 50 % en peso de una pluralidad de microesferas (por ejemplo, de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 50 % en peso; aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 40 % en peso; o aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 30 % en peso de una pluralidad de microesferas), en donde el porcentaje en peso se ajusta para tener en cuenta la presencia de lioprotector u otros materiales que pueden estar presentes en la superficie de las microesferas en la pluralidad de microesferas.

La cantidad específica (medida en unidades de masa) del API o APIs empleados en las composiciones inyectables dependerá típicamente, por ejemplo, de la cantidad de composición a administrar. La cantidad de composición que se administrará normalmente dependerá, por ejemplo, del tamaño, peso, edad y estado de salud del paciente, la enfermedad o trastorno a tratar, la ubicación o el sitio de administración, la duración de la liberación del fármaco, la potencia del API o APIs, así como el API específico empleado.

También se divulgan aquí kits que incluyen todas las herramientas, soluciones, compuestos deseados, incluidos recipientes para mezclar, utensilios y dispositivos de inyección, para tratar a un paciente de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos aquí. Un kit puede incluir microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí. Las microesferas se pueden empacar en forma estéril como un polvo seco en un recipiente adecuado (por ejemplo, uno sustancialmente impermeable al agua) como una jeringa, un vial (por ejemplo, el vial puede incluir un sello Septum y/u ondulado; y el vial puede opcionalmente comprender una atmósfera inerte, como una atmósfera de nitrógeno o aire seco) o una bolsa (por ejemplo, una bolsa que comprende una barrera contra la humedad; y la bolsa puede comprender opcionalmente una atmósfera inerte, como una atmósfera de nitrógeno o aire seco). El kit también puede incluir un desecante. El desecante puede incluirse en la bolsa o integrarse en las capas del material de la bolsa. En algunas realizaciones, las microesferas pueden empacarse de manera estéril en vehículo congelado. Como se mencionó anteriormente, el vehículo puede ser cualquier vehículo adecuado, incluidos los vehículos fluidos (por ejemplo, un vehículo líquido) como un polímero biorreabsorbible fluido, solución salina, agua estéril, soluciones de Ringer y soluciones isotónicas de cloruro de sodio. Los ejemplos de vehículos incluyen, pero no limitándose a, inyección de cloruro de sodio USP (0.9 %), inyección de Ringer USP, inyección de lactato de Ringer USP, inyección de lactato de sodio USP, inyección de dextrosa USP (5 % o 10 %), agua bacteriostática para inyección USP y agua estéril para inyección USP. En algunos ejemplos, las microesferas se pueden suspender en agua; precargado en un recipiente, como una jeringa; y congelado

El kit puede incluir al menos un elemento de mezcla estático, como uno que está conectado a una jeringa. En algunas realizaciones, el usuario proporciona un elemento de mezcla estático para administrar las microesferas.

El kit también puede incluir perlas que sirven, entre otras cosas, para desagregar cualquier aglomeración de microesferas que pueda ocurrir cuando las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí se reconstituyen con un vehículo. Las perlas pueden ser suficientemente más grandes que las microesferas, de modo que las microesferas pueden administrarse selectivamente al sitio de inyección, mientras que las perlas permanecen en el dispositivo de inyección (por ejemplo, una jeringa). Por ejemplo, las perlas pueden tener al menos una dimensión de aproximadamente 1 mm. Las perlas pueden ser de cualquier forma adecuada, incluyendo forma esférica y ovalada. Las perlas también pueden tener cualquier textura adecuada. Por ejemplo, las perlas pueden tener una textura suave y/o una textura áspera. Las perlas también pueden estar hechas de cualquier material adecuado, incluyendo vidrio, cerámica, metal (por ejemplo, acero inoxidable), polimérico (por ejemplo, ePTFE o polipropileno) y materiales compuestos. Las perlas se pueden incluir en el kit en un recipiente separado; en el mismo contenedor que las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí; o el usuario puede proporcionar perlas de tamaño, forma, textura y/o materiales adecuados en el punto de atención.

El kit también puede incluir un vehículo de inyección descrito aquí, tal como agua estéril o solución salina estéril (por ejemplo, en el caso donde el área de inyección objetivo sea sustancialmente hidrófoba o lipófila) u otro vehículo adecuado, incluido un vehículo no acuoso (por ejemplo, un vehículo líquido, hidrófobo descrito aquí). Antes de la administración, las microesferas pueden agregarse al vehículo de inyección para formar una suspensión y agitarse (por ejemplo, mezclarse, agitarse o someterse a vórtice) para maximizar la homogeneidad. Las microesferas pueden venir en el kit, suspendidas en un vehículo, como un vehículo no acuoso (por ejemplo, un vehículo líquido, hidrófobo descrito aquí).

El kit puede incluir además una aguja hipodérmica u otro dispositivo de administración, como una cánula, catéter u otro tubo adecuado. El kit puede incluir además instrucciones, tablas de dosificación y otra información pertinente para un profesional.

El kit puede incluir uno o más APIs adicionales (por ejemplo, un anestésico local) ya sea en el mismo recipiente que las microesferas de las diversas realizaciones descritas aquí o en un recipiente separado, de modo que el API en un recipiente separado se pueda combinar con las microesferas y vehículo para proporcionar un bolo de un API tras la administración (por ejemplo, inyección) de las microesferas. El usuario puede proporcionar uno o más APIs adicionales que se pueden combinar con las microesferas de las diversas realizaciones aquí, en el punto de atención. En un ejemplo específico, un kit comprende microesferas de PLGA que comprenden acetato de dexametasona y un polvo que comprende fosfato de sodio de dexametasona. Las microesferas de PLGA y el polvo, en algunas realizaciones, se reconstituyen con un vehículo adecuado (por ejemplo, solución salina o agua estériles) que suspende las microesferas de PLGA y disuelve el polvo.

Los kits incluirán instrucciones o indicaciones impresas, para proporcionar instrucciones para reconstituir el contenido de los paquetes múltiples, y/o para la administración de la composición resultante (por ejemplo, las composiciones inyectables). Por ejemplo, instrucciones en las indicaciones impresas pueden instruir la inyección en el tejido biológico, incluido al menos uno de tejido graso, tejido epidural y en o cerca de un nervio direccionado.

Las microesferas descritas aquí pueden almacenarse, por ejemplo, como un polvo liofilizado en un recipiente sellado y seco. Antes de la inyección, las partículas se pueden mezclar con un vehículo de inyección, y se puede recolectar una parte alícuota de la suspensión resultante para inyección en el paciente. En escenarios típicos, este procedimiento se puede hacer aspirando la suspensión en una aguja para inyección subcutánea. Sin embargo, se pueden usar otros métodos para administrar la suspensión a una inyección deseada. En una realización, se puede usar una aguja espinal

Quincke de calibre 22 y 3.5 pulgadas. En otra realización, se puede usar una aguja de Touhy. Otros métodos serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica y dependen de la ubicación de la inyección prevista. Ver, por ejemplo, Cohen et al, "Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Response, and Preclinical Safety Study of Transforaminal Epidural Etanercept for the treatment of Sciatica," *Anesthesiology* 110: 1116-1126 (2009).

5 Un problema con las formulaciones de microesferas existentes es la sedimentación de las microesferas en el vehículo de administración, lo que puede afectar la dosificación del paciente. Se puede lograr una suspensión uniforme pero inestable de microesferas biodegradables, en sistemas y métodos de la técnica anterior, mezclando o agitando las microesferas en el vehículo de administración. Luego se hace necesario, en la mayoría de los casos, cargar inmediatamente la suspensión en el dispositivo de administración (por ejemplo, una aguja hipodérmica) inmediatamente después de mezclar, ya que las microesferas comenzarán a asentarse después de un período de tiempo. La concentración de microesferas en la suspensión puede variar usando este tipo de metodología, ya que la cantidad de tiempo entre mezclado, cargado de la aguja e inyección depende de las variables dependientes del profesional.

15 En contraste, las ventajas de la invención incluyen el uso de una microesfera/suspensión de vehículo de administración que tiene un alto grado de estabilidad, proporcionando así la capacidad de realizar una dosificación precisa sin colocar límites al profesional, poco prácticos o inconvenientes, del tiempo entre mezclado y cargado del dispositivo de administración.

20 Las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para administración, mediante inyección, a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano o animal).

25 Como se describe aquí, las composiciones inyectables pueden formularse para proporcionar una tasa de liberación deseada o requerida del API. En realizaciones específicas, las composiciones inyectables pueden tener un perfil de liberación sustancialmente de primer orden. En realizaciones específicas alternativas, las composiciones inyectables pueden tener un perfil de liberación de orden sustancialmente cero.

30 Dependiendo de la selección de polímero, microesfera, API, etc., el API puede liberarse en el área del sitio objetivo de inyección durante un período de tiempo específico. Por ejemplo, el polímero, microesfera y APIs pueden seleccionarse independientemente para la liberación del API en el área objetivo de inyección durante un período de días, semanas o meses. Este proceso puede ocurrir, por ejemplo, por difusión del API fuera de las microesferas; o por las microesferas que se disuelven o descomponen con el tiempo, lo que puede liberar el API en el sitio de inyección. En una realización, las microesferas son capaces de liberar el API durante períodos seleccionables que varían de aproximadamente 14 días a aproximadamente 170 días. Por lo tanto, un paciente puede recibir una dosificación sustancialmente continua del API durante períodos prolongados, si lo desea, lo que puede reducir la necesidad de recibir tratamientos de inyección repetidos.

35 40 Las composiciones inyectables descritas aquí pueden formularse para administración, mediante inyección, a un mamífero (por ejemplo, humano), durante un periodo de tiempo adecuado, apropiado y efectivo. En realizaciones específicas, la administración puede llevarse a cabo no más de una vez por aproximadamente 14 días. En realizaciones específicas adicionales, la administración puede llevarse a cabo no más de una vez por aproximadamente 42 días o no más de una vez por aproximadamente 56 días. En realizaciones específicas adicionales, la administración puede llevarse a cabo no más de una vez por aproximadamente 84 días. En realizaciones específicas adicionales, la administración puede llevarse a cabo no más de una vez por aproximadamente 126 días. En realizaciones específicas adicionales, la administración puede llevarse a cabo no más de una vez por aproximadamente 170 días.

45 50 En realizaciones específicas, la administración se lleva a cabo con fluoroscopia. En realizaciones específicas alternativas, la administración se lleva a cabo sin fluoroscopia.

En realizaciones específicas, la administración se lleva a cabo con ultrasonido. En realizaciones específicas alternativas, la administración se lleva a cabo sin ultrasonido.

55 60 Los valores expresados en un formato de intervalo deben interpretarse de manera flexible para incluir no solo los valores numéricos expresados explícitamente como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos incluidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo fueran explícitamente recitados. Por ejemplo, un intervalo de "aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 5 %" o "aproximadamente 0.1 % a 5 %" debe interpretarse que incluye no solo aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 5 %, sino también los valores individuales (por ejemplo, 1 %, 2 %, 3 % y 4 %) y los subintervalos (por ejemplo, 0.1 % a 0.5 %, 1.1 % a 2.2 %, 3.3 % a 4.4 %) dentro del intervalo indicado. La declaración "aproximadamente X a Y" tiene el mismo significado que "aproximadamente X a aproximadamente Y", a menos que se indique lo contrario. Del mismo modo, la declaración "aproximadamente X, Y o aproximadamente Z" tiene el mismo significado que "aproximadamente X, aproximadamente Y o aproximadamente Z", a menos que se indique lo contrario.

65

5 En este documento, los términos "un" "uno/una" o "el/la" se utilizan para incluir uno o más de uno, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "o" se utiliza para referirse a un no exclusivo "o" a menos que se indique lo contrario. Además, debe entenderse que la fraseología o terminología empleada aquí, y que no se define de otra manera, es solo para fines descriptivos y no limitantes. Cualquier uso de encabezados de sección está destinado a facilitar la lectura del documento y no debe interpretarse como limitativo. Además, la información que es relevante para un encabezado de sección puede aparecer dentro o fuera de esa sección en particular.

10 En los métodos descritos aquí, las etapas pueden llevarse a cabo en cualquier orden sin apartarse de los principios de la invención, excepto cuando se recita explícitamente una secuencia temporal u operativa. Además, las etapas específicas se pueden llevar a cabo simultáneamente, a menos que el lenguaje explícito de la reivindicación recite que se lleven a cabo por separado. Por ejemplo, una etapa reivindicada de hacer X y una etapa reivindicada de hacer Y se pueden realizar simultáneamente dentro de una sola operación, y el proceso resultante caerá dentro del alcance literal del proceso reivindicado.

15 El término "aproximadamente", como se usa aquí, puede permitir un grado de variabilidad en un valor o intervalo, por ejemplo, dentro del 10 %, dentro del 5 % o dentro del 1 % de un valor establecido o de un límite establecido de un intervalo.

20 El término "sustancialmente" como se usa aquí se refiere a una mayoría de, o principalmente, como en al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, 99.9 %, 99.99 %, o al menos aproximadamente 99.999 % o más.

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos ilustrativos se proporcionan para facilitar las pruebas, determinar la dosificación efectiva y describir los métodos preferidos para el uso de las composiciones farmacéuticas descritas aquí. Los siguientes ejemplos no son limitantes con respecto a las reivindicaciones.

30 **Materiales y métodos**

35 Las microesferas y las composiciones que comprenden esas microesferas, de las diversas realizaciones descritas aquí, se analizan usando métodos USP conocidos en la técnica para determinar, entre otras cosas, el pH de las composiciones, la liberación in vitro de API y las impurezas presentes. La Tabla 1, a continuación, muestra los diversos métodos utilizados para analizar las microesferas, y composiciones que comprenden esas microesferas, de las diversas realizaciones descritas aquí.

Tabla 1

pH	USP <791>
Identificación (HPLC) acetato de dexametasona	USP <621>
ID PLGA	USP <197>
Liberación In Vitro (IVR)	USP <711 >, aceptación Tabla 2

(continuación)

pH	USP <791>
Contenido de agua	USP <921>
Uniformidad del contenido	USP <905>
Impurezas	USP <621 >; véase también acetato de dexametasona USP Monográfica
Disolvente residual	USP <467> por GC
Esterilidad	USP <71>
Endotoxinas bacterianas (LAL)	Biologico, USP<85> método Gel Clot o método LAL
Metales traza	USP <233>

La distribución del tamaño de partícula de las diversas formulaciones de microesferas puede determinarse mediante dimensionamiento óptico de partículas individuales (SPOS) y caracterizarse por microscopía electrónica de barrido. La estabilidad de una suspensión de microesferas dentro de un vehículo portador se puede determinar observando los tiempos de sedimentación. Estos datos pueden confirmarse ensayando partes alícuotas de las ubicaciones superior, media e inferior de la suspensión a intervalos de tiempo seleccionados, por ejemplo, 1 hora, 2 horas, 8 horas, etc.

10 Estudios de degradación de polímeros

Para preparar las microesferas, se preparó una fase orgánica que contenía acetato de etilo, acetato de dexametasona, PLGA y PLGA-PEG. La fase acuosa era una solución de PVA al 1 % en agua. Las fases acuosa y orgánica se bombearon juntas a través de un mezclador estático a ratas de flujo establecidas para crear la emulsión. El agua de endurecimiento se unió al mezclador estático para endurecer las microesferas. Las microesferas se prepararon usando un sistema de lotes continuo. Una vez concentrado, se retiraron algunas gotas de suspensión del recipiente de recolección para medir el tamaño de partícula. Se agregaron volúmenes iguales de agua USP al recipiente de recolección y el lote de partículas se concentrará nuevamente al volumen original del concentrado. Esta etapa se repitió tres veces. Se midió el tamaño final de partícula y el contenido de sólidos. Antes de la liofilización, se añadió 10 % p/p de NaCl a la suspensión en función de los resultados del contenido de sólidos. El lote se transfirió luego a placas SS (volumen de 100 ml por placa) y se liofilizó a sequedad.

Los tamaños de partícula de las muestras se midieron usando Accusizer 780 SIS (Sistema de dimensionamiento de partículas). Las partículas se midieron en modo de extinción con un umbral de tamaño de 1.5 µm. Para partículas en suspensión: la suspensión se diluyó con agua USP para lograr una concentración de 4,000 a 9,000 partículas/mL.

Se usó la titulación de precipitación para medir el contenido de sal en las muestras.

El peso molecular del polímero se midió usando cromatografía de permeación en gel (GPC). Las muestras se analizaron en tres columnas PLgel MIXED-C a 30 ° C utilizando THF como disolvente que funciona a una rata de flujo de 1 ml/min. Se usó un volumen de muestra de inyección de 100 µl con un tiempo de ejecución de 45 minutos. Los cálculos del peso molecular se hicieron con base en estándares de poliestireno que se analizaron en la misma fecha, sin correcciones por diferencias entre el poliestireno y las muestras. También se analizó un control negativo de la muestra de THF para confirmar la respuesta de línea base, especialmente a pesos moleculares más bajos.

El regulador utilizado para la degradación contenía Tween-80 al 0.05 % en regulador de fosfato 1/30 M (pH 7.0). Para cada lote de prueba, se suspendieron 30 grupos (3 tubos x 10 puntos de tiempo) de partículas de 100 mg en 5 ml de regulador en tubos de polipropileno de 15 ml o viales de centelleo de vidrio. Estos tubos se incubaron a 37 ° C en incubadora. En cada punto de tiempo, se retiraron 3 tubos de partículas de la incubadora a 37 ° C, se centrifugaron a 3500 rpm durante 20 minutos o hasta que el sobrenadante fue transparente y el regulador se decantó. Antes del análisis, todas las muestras se disolvieron en tetrahidrofurano (THF) a una concentración de aproximadamente 4 mg/g y se filtraron a través de filtros de PTFE de 0.2 micras. Los puntos de tiempo para el análisis de la muestra in vitro fueron los siguientes: 0, 10, 20, 30, 50, 90, 120, 180 y 220 días desde la fecha de inicio del estudio.

45 Preparación de microesferas y prueba de formas de dosificación

Procedimiento [A1]: microesfera que tiene una superficie hidrófila creada por copolímero de bloque-vehículo acuoso

En este ejemplo, las microesferas que contienen un API activo se pueden preparar usando la siguiente técnica de emulsión de aceite en agua. Primero, se puede preparar una fase orgánica disolviendo un API y un polímero adecuado (por ejemplo, PEG-bloque-PLGA, tal como PLGA iniciado con mPEG 5000 con proporción molar de 75/25 ácido

- láctico/ácido glicólico) en un disolvente orgánico adecuado (opcionalmente prefiltrado para eliminar partículas), como acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano o combinaciones de dos o más disolventes. En algunas realizaciones, la concentración del polímero y/o el API en el disolvente orgánico puede ser de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico puede estar saturado con el API y/o el polímero. En algunas realizaciones, se usa un tensioactivo. Se puede preparar una fase acuosa disolviendo un agente tensioactivo adecuado (por ejemplo, un tensioactivo divulgado aquí, tal como alcohol polivinílico hidrolizado (PVA)) en agua (por ejemplo, agua desionizada, opcionalmente prefiltrada para eliminar partículas). El agua (por ejemplo, agua desionizada) puede estar, en algunas realizaciones, saturada con el disolvente orgánico.
- En algunas realizaciones, la concentración total de sólidos en la fase orgánica y/o la fase acuosa puede ser de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 40 % (por ejemplo, aproximadamente 0.75 % a aproximadamente 25 %; aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %; o aproximadamente 1.5 % a aproximadamente 15 %).
- A continuación, la fase orgánica se puede agregar a la fase acuosa y se puede formar una emulsión (por ejemplo, agitando con un mezclador de inmersión rotativa de alto cizallamiento). La proporción de la fase acuosa a la fase orgánica puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1. En algunas realizaciones, la fase orgánica y/o la fase acuosa se pueden filtrar para eliminar cualquier partícula.
- La emulsión resultante de aceite en agua puede procesarse adicionalmente a través de un microfluidizador de alto cizallamiento para reducir el tamaño de la gotita de aceite, luego agitarse para permitir que las porciones hidrófilas del polímero (por ejemplo, cadenas de PEG) se orienten a la superficie de la gotita de aceite. La emulsión resultante puede agregarse a un exceso de agua (por ejemplo, agua desionizada o agua que comprende una sal, tal como cloruro de sodio) y agitarse continuamente para endurecer las microesferas poliméricas. A continuación, después de aproximadamente 60 minutos, las microesferas resultantes se pueden aislar progresivamente a través de filtros de 50 μm , 10 μm y 1 μm , opcionalmente bajo presión positiva. Las partículas recolectadas en el filtro de 1 μm se pueden lavar con agua (por ejemplo, agua desionizada) y con cualquier otro disolvente adecuado. En algunas realizaciones, las partículas se lavan para eliminar sustancialmente cualquier tensioactivo que quede de la técnica de emulsión.
- En algunas realizaciones, las microesferas se pueden resuspender en agua y centrifugar antes de la liofilización (por ejemplo, centrifugar a 1500 G de fuerza durante 4 minutos). La centrifugación se puede realizar una o más veces para eliminar el tensioactivo residual. Sin desear limitarse a ninguna teoría específica, se cree que la eliminación del tensioactivo puede ayudar a reducir la aglomeración de microesferas antes, durante y/o después de la administración a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano o animal).
- En algunas realizaciones, las microesferas se liofilizan para secarlas, opcionalmente en presencia de un lioprotector.
- En algunas realizaciones, las microesferas son molidas por chorro. Las microesferas secas (es decir, liofilizadas) se alimentan al molino a una tasa de alimentación controlada. Dentro del molino, las microesferas se ponen en contacto con una corriente de aire seco de alta presión a alta velocidad que acelera las partículas agregadas. Las colisiones entre las microesferas agregadas resultan en desagregación. La presión de inyección del molino de chorro y la tasa de alimentación de microesfera se pueden seleccionar de modo que las microesferas se desagreguen, pero no se dañen o alteren de otra manera por el proceso de molienda. El aire seco y las microesferas salen del molino de chorro donde se puede usar un ciclón para recuperar las microesferas molidas por chorro de la corriente de escape. Las microesferas molidas por chorro se empaacan y almacenan en recipientes sellados (por ejemplo, un vial o bolsa) bajo refrigeración, bajo una atmósfera inerte y/o bajo una atmósfera de baja humedad. Los viales sellados pueden irradiarse con rayos gamma antes del análisis o la administración.
- En algunas realizaciones, algunas o todas las etapas descritas aquí (por ejemplo, incluyendo la etapa de empaquetado) se pueden realizar a temperatura ambiente o a temperaturas reducidas (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente -25 ° C a aproximadamente 15 ° C; desde aproximadamente -10 ° C a aproximadamente 10 ° C; o de aproximadamente 1 ° C a aproximadamente 8 ° C).
- Se puede predecir que las microesferas preparadas de acuerdo con el procedimiento [A1] tienen un diámetro promedio de aproximadamente 2 μm y un diámetro máximo de aproximadamente 10 μm .
- Procedimiento [A2]: microesfera que tiene una superficie hidrófila creada por copolímero de bloque-vehículo acuoso
- Una metodología alternativa incluye las etapas del procedimiento A1, pero, cuando el polímero es PEG-bloque-PLGA, se puede agregar PLGA adicional a la fase orgánica para reducir el contenido general de PEG de la microesfera resultante.
- Procedimiento [A3]: Microesfera que tiene una superficie hidrófila creada por copolímero de bloque-vehículo acuoso
- Una metodología alternativa incluye las etapas del procedimiento [A1], pero la emulsión no está microfluidizada y las microesferas endurecidas pueden aislarse progresivamente a través de filtros de 100 μm y 20 μm .

5 Sin desear limitarse a la teoría, se cree que cuando el polímero es PEG-bloque-PLGA, el copolímero de bloque PEG-co-PLGA puede asociarse con varias superficies o interfaces: a) la superficie de las gotitas de fase orgánica en la emulsión actuando como un tensioactivo; b) los bloques hidrófobos con la fase orgánica; y c) los bloques de PEG hidrófilos con la fase acuosa circundante. Al endurecerse, la superficie de las microesferas puede incluir PEG-co-PLGA en la superficie.

10 Se puede predecir que las microesferas preparadas de acuerdo con el procedimiento [A1] tienen un diámetro promedio de aproximadamente 2 µm y un diámetro máximo de aproximadamente 10 µm. Se puede predecir que las microesferas preparadas de acuerdo con el procedimiento [A3] aquí tienen un diámetro promedio de aproximadamente 40 µm y un diámetro máximo de aproximadamente 100 µm.

15 En general, sin querer limitarse a la teoría, el porcentaje en peso (% en peso) de API activo contenido dentro de microesferas preparadas por los métodos descritos aquí puede ser aproximadamente igual o ligeramente menor que el % en peso del agente con respecto al polímero en fase oleosa. En los ejemplos presentados aquí, si el API es acetato de dexametasona, el acetato de dexametasona puede estimarse en un 25 % en peso de la microesfera. Se entenderá que la cantidad de API contenido en la microesfera se puede ajustar variando la proporción de fármaco a polímero en la fase oleosa. Además, el API puede incorporarse a la fase orgánica como una suspensión si se usa un disolvente que solubiliza el polímero, pero no el agente.

20 Se puede esperar que las microesferas preparadas de acuerdo con los métodos descritos aquí formen una suspensión estable en agua sobre un intervalo razonable de contenido sólido, por ejemplo, 1-30 % peso/volumen. Dicha suspensión puede ser estable durante más de 2 horas, que suele ser lo suficientemente larga como para permitir que un médico u otro profesional forme y administre la suspensión a un paciente.

25 Sin desear limitarse a la teoría, se puede esperar razonablemente que el acetato de dexametasona se libere continuamente durante aproximadamente 84 días in vitro, con aproximadamente el 20 % del fármaco liberado en 3 días, el 50 % en 25 días y el 90 % en 60 días. Se entenderá que el perfil de liberación puede ajustarse mediante uno o más de los siguientes, incluidas las combinaciones: aumentar o disminuir la proporción fármaco a polímero; aumentar o disminuir el peso molecular del polímero; aumentar o disminuir el tamaño de partícula; aumentar o disminuir el tiempo de degradación del polímero (disminuyendo o aumentando el contenido de ácido glicólico); o aumentar o disminuir la hidrofiliidad de la superficie de la microesfera.

Procedimiento [AX] Microesferas que tienen una superficie hidrófila-vehículo acuoso

35 Las microesferas se pueden preparar mediante una técnica de emulsión de aceite en agua. Se puede preparar una fase orgánica disolviendo entre 2 % y 4 % peso/volumen de acetato de dexametasona, entre 3 y 8 % peso/volumen de ácido poliláctico-co-glicólico, y entre 0.05 y 0.5 % en peso de polietilenglicol-bloque-poli-ácido láctico-co-clidólico en acetato de etilo. Se puede preparar una fase acuosa disolviendo entre 0.1 y 4 % de alcohol polivinílico en agua purificada estéril. Las fases acuosa y de agua se pueden combinar en una conexión en T usando bombas dosificadoras para ambos fluidos en proporciones entre 5:1 y 1.25:1. El efluente del T puede emulsionarse haciendo pasar la mezcla a través de un mezclador estático. La emulsión se puede mezclar adicionalmente con agua purificada que tiene una temperatura entre 0 ° C y 15 ° C y la mezcla se ejecuta a través de un sistema de tubos para endurecer las microesferas. El sistema de tubos puede dimensionarse opcionalmente para producir un flujo con un número de Reynolds entre 1000 y 12000 y tener suficiente espacio de tiempo para endurecer las microesferas, que pueden ser del orden de 30 a 120 segundos.

50 Las microesferas endurecidas pueden concentrarse ejecutando un ciclo de centrifugación a 1500 G de fuerza durante aproximadamente 5 minutos. La microesfera concentrada puede lavarse opcionalmente combinando la suspensión de microesferas concentrada con agua purificada estéril, luego reconcentrar usando el mismo ciclo de centrifugación. La etapa de lavado se puede repetir varias veces para reducir la concentración de tensioactivo, disolvente y otros productos químicos residuales del proceso.

55 La suspensión de microesferas lavadas y concentradas se puede preparar para almacenamiento a largo plazo por liofilización. La suspensión concentrada se puede llenar en bandejas de liofilización o directamente en viales. Opcionalmente, aproximadamente 0.1 a 1 % vol./vol. Se puede agregar una solución de lioprotector que consiste en aproximadamente 0.2 g/ml de cloruro de sodio para evitar la agregación durante la liofilización y etapas de procesamiento posteriores en los que se manejan las microesferas secas. Se aplica un ciclo de liofilización adecuado para producir microesferas secas con menos del 5 % de humedad residual.

60 Las microesferas secas pueden desagregarse mediante un proceso de molienda por chorro. Las microesferas secas se alimentan al molino a una tasa de alimentación controlada. Dentro del molino, las microesferas secas se ponen en contacto con una corriente de aire seco a alta presión a alta velocidad, acelerando las partículas agregadas. Las colisiones entre las partículas agregadas resultan en la desagregación de las microesferas. La presión de inyección del molino de chorro y la tasa de alimentación de la microesfera seca se pueden seleccionar de modo que las microesferas secas se desagreguen, pero no se dañen o alteren de otra manera por el proceso de molienda. El aire

seco y las microesferas salen del molino de chorro donde se puede usar un ciclón para recuperar las microesferas secas desagregadas de la corriente de escape.

5 Las microesferas secas y desagregadas pueden empaquetarse en un vial de un tamaño adecuado y sellarse con un tapón de baja transmisión de vapor y una tapa de aluminio ondulada. El vial sellado puede empacarse adicionalmente en una bolsa de aluminio flexible de baja transmisión de vapor que contiene un desecante. Las microesferas empaquetadas tienen una protección adecuada contra la humedad y el oxígeno, con una vida útil de al menos 1 año.

10 Procedimiento [B1]: microesferas que tienen una superficie hidrófoba-vehículo a base de aceite

10 Las microesferas se pueden preparar mediante una técnica de emulsión de aceite en agua. Se puede preparar una fase orgánica disolviendo acetato de dexametasona y 75/25 ácido poliláctico-co-glicólico en diclorometano o acetato de etilo. Se puede preparar una fase acuosa disolviendo alcohol polivinílico en agua desionizada. El agua desionizada se puede saturar con diclorometano y acetato de dexametasona. La fase orgánica se puede agregar a la fase acuosa con agitación con un mezclador de inmersión rotativo de alto cizallamiento para formar una emulsión. La emulsión resultante de aceite en agua puede procesarse adicionalmente a través de un microfluidizador de alto cizallamiento para reducir el tamaño de la gotita de aceite. La emulsión resultante puede añadirse a un exceso de agua desionizada y agitarse continuamente para endurecer las microesferas poliméricas. Después de 60 minutos, las microesferas resultantes se pueden aislar a través de filtros de 50 μm , 10 μm y 1 μm . Las partículas recolectadas en el filtro de 1 micra pueden lavarse con agua desionizada, liofilizarse y luego almacenarse en recipientes sellados bajo refrigeración para su posterior análisis. Los viales sellados pueden irradiarse con rayos gamma antes del análisis o administración.

25 Las suspensiones inyectables se pueden preparar en agua (agua estéril para inyección) y en aceite de silicona. Se espera que las partículas se sedimenten en menos de 1 hora en agua pero que permanezcan como una suspensión estable en aceite de silicona. No se espera que el aceite de silicona disuelva las microesferas poliméricas.

Estudios in vivo

30 Administración epidural en sujetos caninos usando inyección guiada fluoroscópicamente

30 Esta metodología es una versión modificada de la descrita por Cohen (vide supra). Los beagles machos y hembras pueden aclimatarse y someterse a exámenes de línea base neurológicos y de química clínica. Antes del tratamiento, los perros pueden ser anestesiados con propofol. Se puede afeitar el sitio de inyección y se puede insertar una aguja de Touhy epidural de calibre 19 en el espacio intermedio L6-7 o L7-S1. Un catéter de calibre 22 se puede enhebrar 8-10 cm hasta aproximadamente el nivel L2-L3. La posición del catéter puede verificarse mediante inyección de medios de contraste bajo fluoroscopia. Se pueden inyectar dos (2) ml de una suspensión acuosa de microesferas, preparada de acuerdo con los diversos procedimientos descritos aquí, durante un período de aproximadamente 2 minutos. Después de aproximadamente 10 minutos, se puede retirar el catéter. Antes y después de cirugía, se pueden obtener medidas de línea base del sujeto, que incluyen, por ejemplo, temperatura y medidas de comportamiento específicas (tolerancia al dolor, reflejo, movilidad, etc.). Antes de la inyección, y cada 2 días después de la inyección durante 84 días, se pueden registrar frecuencia cardíaca, presión arterial en la cola, reflejos espinales, respuestas sensoriales y de dolor, propiocepción, marcha y movimiento, función del nervio craneal y datos del examen fundoscópico para observar la seguridad de la composición farmacéutica inyectada. Se pueden recolectar muestras de sangre antes de la inyección, luego a intervalos de 1, 2, 4, 8, 24 y 72 horas después de la inyección, y luego cada 7 días para analizar el agente farmacéutico y sus formas metabolizadas. A intervalos programados, se pueden realizar la necropsia e histopatología según lo descrito por Cohen, vide supra, en un subconjunto de animales.

50 Sin desear limitarse a la teoría, no se espera que las composiciones farmacéuticas del tipo descrito aquí provoquen un grado significativo o apreciable de respuesta inflamatoria o causen necrosis. El examen histológico puede revelar que las microesferas se localizan y aglomeran dentro del espacio epidural en el sitio de inyección sin evidencia de la presencia del vehículo de inyección después de aproximadamente 2 días. El contenido del bolsillo epidural tratado puede recuperarse mediante disección. Se puede esperar razonablemente que el acetato de dexametasona se libere continuamente durante aproximadamente 45 días bajo condiciones in vitro de regulador C-TAB al 1 % a pH 3.5, con < 20 % del fármaco liberado en 1 día, 30-60 % en 7 días, 60-85 % en 28 días y no menos del 85 % en 45 días, con degradación completa del polímero de microesferas en aproximadamente 16 semanas/112 días.

Administración epidural en conejos usando inyección guiada fluoroscópicamente

60 Las composiciones farmacéuticas del tipo descrito aquí pueden usarse para reducir el riesgo de complicaciones médicas derivadas de infarto. Los conejos se pueden preparar para el tratamiento como se describe aquí. Una ubicación de inyección direccionada para las microesferas se puede verificar con medios de contraste antes de la administración. A tres conejos se les puede administrar una inyección de 0.05-0.2 mL de una composición farmacéutica preparada por el procedimiento [A3] aquí que tiene un tamaño de partícula promedio > 10 μm , directamente en la arteria carótida común (CCA) o la arteria carótida interna (ICA) que directamente alimenta el cerebro. Alternativamente, los conejos pueden recibir un fármaco con corticosteroides que es cristalino y no esférico, como Depo-Medrol o Kenalog. Por ejemplo, una composición farmacéutica con un tamaño de partícula < 10 μm como

5 se preparó mediante el procedimiento [A1], puede usarse para comparación. Antes de la inyección y cada 6 horas después de cada inyección, se puede medir la frecuencia cardíaca, la puntuación del déficit neurológico, los reflejos espinales y la temperatura corporal. Después de 72 horas, se puede realizar una necropsia/histopatología como se describe aquí para determinar el grado de infarto, si lo hay, presente en sujetos inyectados con la composición de microesferas más grande.

10 Se puede esperar razonablemente que los animales inyectados con microesferas que tengan un tamaño promedio de menos de 10 μm no muestren una diferencia en el comportamiento o la vitalidad durante el período de 72 horas, ni sus signos vitales cambiarán drásticamente. En contraste, los animales inyectados con las composiciones de microesferas más grandes o los fármacos cristalinos pueden presentar signos de parálisis o muerte.

Inyecciones intravítreas en conejo

15 Los conejos Dutch Belted anestesiados de Nueva Zelanda se pueden utilizar en este estudio; se pueden aplicar gotas antibióticas tópicas a los ojos tratados, y 0.1 ml de la composición de microesferas preparada en el procedimiento [B1] se puede inyectar con una aguja de calibre 25 en el cuerpo vítreo ya sea en un vehículo acuoso, [C-a] o aceite de silicona [C-s]. Antes del tratamiento, se pueden tomar fotos del fondo de línea de base y se puede realizar un examen oftálmico. A horas programadas, los animales pueden ser sacrificados y el cuerpo vítreo de los ojos tratados puede eliminarse mediante disección. Las microesferas pueden aislarse del fluido vítreo. El contenido de fármaco del fluido vítreo y las microesferas aisladas se puede ensayar usando técnicas conocidas en la técnica. En una segunda población de conejos, los ojos enteros pueden enuclearse y congelarse. Se pueden tomar secciones de criomicrotomo de los ojos congelados para determinar la ubicación y el dominio del tamaño del contenido de la inyección.

20 Se espera que las microesferas de la inyección [C-a] se dispersen en diversas regiones del vítreo después de 7 días. En contraste, se espera que las microesferas de la formulación [C-s] se encuentren localizadas en el sitio de inyección durante más de 60 días.

25 Si bien en la especificación anterior esta invención se ha descrito en relación con ciertas realizaciones específicas de la misma, y se han expuesto muchos detalles con fines ilustrativos, será evidente para las personas experimentadas en la técnica que la presente invención es susceptible a realizaciones adicionales, y que algunos de los detalles descritos aquí pueden variar considerablemente sin apartarse de los principios básicos de la presente invención.

30 La presente invención proporciona las siguientes realizaciones, cuya numeración no debe interpretarse como niveles de designación de importancia:

35 La realización 1 se relaciona con una pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas que comprenden: al menos un API sustancialmente disperso en al menos un polímero y un lioprotector en una superficie exterior de la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas, en donde la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas tiene: un D99[num] diámetro de partícula de menos de aproximadamente 10 μm ; un valor de circularidad D90[num] de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0; y comprenden API en un peso de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 % en peso del polímero.

40 La realización 2 se relaciona con las microesferas de la realización 1, en donde las microesferas tienen un diámetro de partículas D50[num] de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 4 μm .

45 La realización 3 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-2, en donde las microesferas tienen un diámetro de partícula D100[num] de menos de aproximadamente 15 μm .

50 La realización 4 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-3, en donde las microesferas tienen un valor de circularidad D90[num] de aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.0.

55 La realización 5 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-4, en donde la pluralidad de microesferas tiene baja porosidad.

La realización 6 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-5, en donde el al menos un API trata dolor.

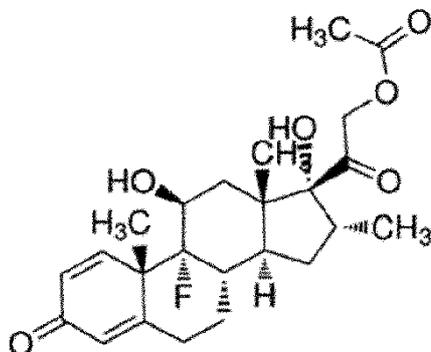
60 La realización 7 se relaciona con las microesferas de la realización 6, en donde el al menos un API es al menos uno de un opioide, un antiinflamatorio, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la xantina oxidasa, un antibiótico o una hormona.

La realización 8 se relaciona con las microesferas de la realización 7, en donde el antiinflamatorio es al menos uno de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un inhibidor específico de COX-2, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), o un corticosteroide o un éster del mismo.

65 La realización 9 se relaciona con las microesferas de la realización 7, en donde el antiinflamatorio es un esteroide glucocorticoide sintético.

La realización 10 se relaciona con las microesferas de la realización 9, en donde el esteroide glucocorticoide sintético es acetato de dexametasona, 9 alfa-fluoro-11-beta, 17-alfa, 21-trihidroxi-16 alfa-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 21-acetato.

5



La realización 11 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-10, en donde el al menos un polímero comprende un copolímero de bloque anfifílico.

10

La realización 12 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-11, en donde el al menos un polímero es un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA).

15

La realización 13 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-12, en donde el al menos un polímero comprende al menos uno de PLGA-bloque-PEG y PLGA.

La realización 14 se relaciona con las microesferas de las realizaciones 1-13, en donde las microesferas son al menos una de biodegradable, bioerosionable y biocompatible.

20

La realización 15 se relaciona con una composición inyectable que comprende la pluralidad de microesferas de las realizaciones 1-14 y un vehículo.

25

La realización 16 se relaciona con la composición de la realización 15, en donde el al menos un API está sustancialmente disperso en el polímero y la composición está sustancialmente libre de API que es insoluble en el vehículo.

30

La realización 17 se relaciona con la composición inyectable de las realizaciones 15-16, en donde la pluralidad de microesferas libera aproximadamente del 2 % a aproximadamente el 30 % del API dentro de las 48 horas siguientes a la administración de la composición inyectable a un sujeto; y libera el al menos un API durante un período de aproximadamente 14 a aproximadamente 120 días.

La realización 18 se relaciona con la composición inyectable de las realizaciones 15-17, en donde el vehículo es un vehículo líquido.

35

La realización 19 se relaciona con la composición inyectable de las realizaciones 15-18, en donde el vehículo es un vehículo acuoso.

40

La realización 20 se relaciona con la composición inyectable de las realizaciones 15-19, en donde la composición inyectable comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45

La realización 21 se relaciona con la composición inyectable de las realizaciones 15-20, en donde la pluralidad de microesferas están presentes en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml en el vehículo.

50

La realización 22 se relaciona con un método para tratar cefalea, radiculopatía, dolor de espalda, espondilosis anquilosante, inflamación, epilepsia, dolor neuropático, sofocos, síndrome de piernas inquietas, esclerosis múltiple, vasoespasmio, gravis miofascial, dolor en las articulaciones, gota, artritis reumatoide, neuralgia del trigémino o prolapso de órganos de la pelvis que comprende administrar la composición inyectable de las realizaciones 15-21.

La realización 23 se relaciona con el método de la realización 22, en donde la administración se lleva a cabo no más de una vez por aproximadamente 14 días.

La realización 24 se relaciona con el método de la realización 23, en donde la administración se lleva a cabo no más de una vez por aproximadamente 56 días.

5 La realización 25 se relaciona con una composición inyectable de las realizaciones 15-21 para usar en un método para tratar cefalea, radiculopatía, dolor de espalda, espondilosis anquilosante, inflamación, epilepsia, dolor neuropático, sofocos, síndrome de piernas inquietas, esclerosis múltiple, vasoespasmo, gravís miofascial, dolor articular, gota, artritis reumatoide, neuralgia del trigémino o prolapso de órganos de la pelvis.

La realización 26 se relaciona con la composición inyectable de la realización 25, en donde la composición se administra no más de una vez por aproximadamente 14 días.

10 La realización 27 se relaciona con la composición inyectable de la realización 25, en donde la composición se administra no más de una vez por aproximadamente 56 días.

REIVINDICACIONES

1. Una pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas que comprenden:

5 al menos un API sustancialmente disperso en al menos un polímero, en donde el al menos un polímero comprende al menos uno de PLGA-bloque-PEG y PLGA, y un lioprotector, que es una sal, en una superficie exterior de la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas, en donde la pluralidad de microesferas sustancialmente esféricas tiene:

10 un diámetro de partícula D99[num] de menos de aproximadamente 10 μm ;

un valor de circularidad D90[num] de desde aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0; y

comprenden API en un peso de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 % en peso del polímero.

15 2. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un diámetro de partícula D50[num] de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 4 μm .

20 3. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un diámetro de partícula D100[num] de menos de aproximadamente 15 μm .

4. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde las microesferas tienen un valor de circularidad D90[num] de desde aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.0.

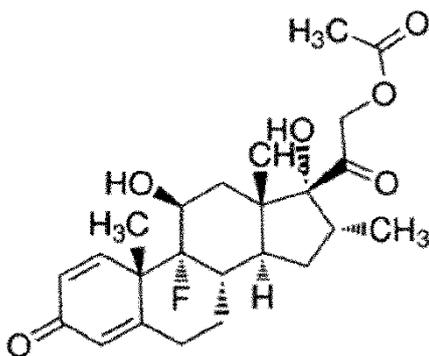
25 5. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde el al menos un API trata dolor.

6. Las microesferas de la reivindicación 5, en donde el al menos un API es al menos uno de un opioide, un antiinflamatorio, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la xantina oxidasa, un antibiótico o una hormona.

30 7. Las microesferas de la reivindicación 6, en donde el antiinflamatorio es al menos uno de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), un inhibidor específico de COX-2, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) o un corticosteroide o éster del mismo.

35 8. Las microesferas de la reivindicación 6, en donde el antiinflamatorio es un esteroide glucocorticoide sintético.

9. Las microesferas de la reivindicación 8, en donde el esteroide glucocorticoide sintético es acetato de dexametasona, 9 alfa-fluoro-11-beta, 17-alfa, 21-trihidroxi-16 alfa-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 21-acetato



40 10. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde el al menos un polímero comprende un copolímero de bloque anfifílico.

45 11. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde el al menos un polímero es un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA).

12. Las microesferas de la reivindicación 1, en donde las microesferas son al menos una de biodegradable, bioerosionable y biocompatible.

50 13. Una composición inyectable que comprende la pluralidad de microesferas de la reivindicación 1 y un vehículo.

14. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde el al menos un API está sustancialmente disperso en el polímero y la composición está sustancialmente libre de API que es insoluble en el vehículo.

- 5 15. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde la pluralidad de microesferas libera aproximadamente del 2 % a aproximadamente el 30 % del API dentro de las 48 horas posteriores a la administración de la composición inyectable a un sujeto; y liberar el al menos un API durante un período de desde aproximadamente 14 a aproximadamente 120 días.
16. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde el vehículo es un vehículo líquido.
17. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde el vehículo es un vehículo acuoso.
- 10 18. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde la composición inyectable comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 19. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde la pluralidad de microesferas está presente en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml en el vehículo.
- 20 20. La composición inyectable de la reivindicación 13 para usar en un método para tratar cefalea, radiculopatía, dolor de espalda, espondilosis anquilosante, inflamación, epilepsia, dolor neuropático, sofocos, síndrome de piernas inquietas, esclerosis múltiple, vasoespasmo, gravis miofascial, dolor en las articulaciones, gota, artritis reumatoide, neuralgia del trigémino o prolapso de órganos de la pelvis.
- 25 21. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde la composición inyectable se administra no más de una vez por aproximadamente 14 días.
22. La composición inyectable de la reivindicación 13, en donde la composición inyectable se administra no más de una vez por aproximadamente 56 días.

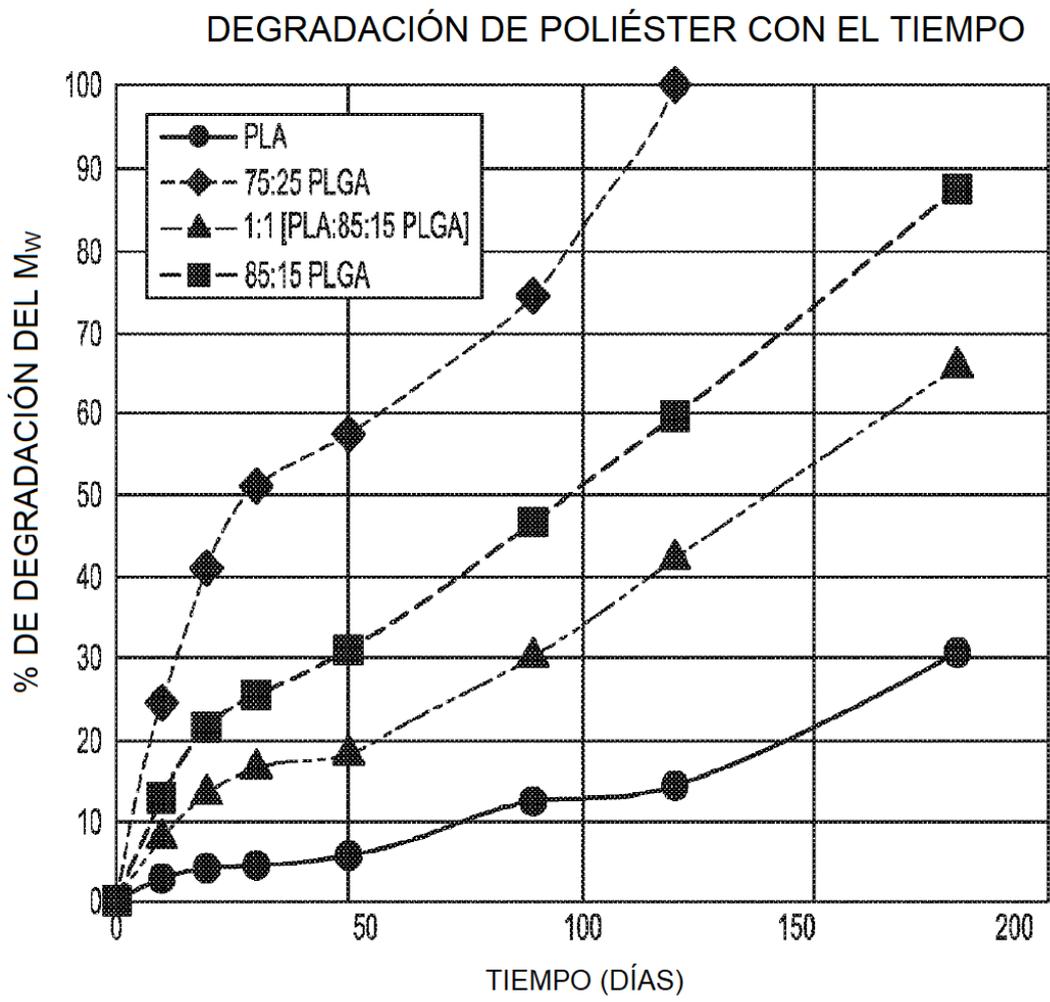


FIG. 1

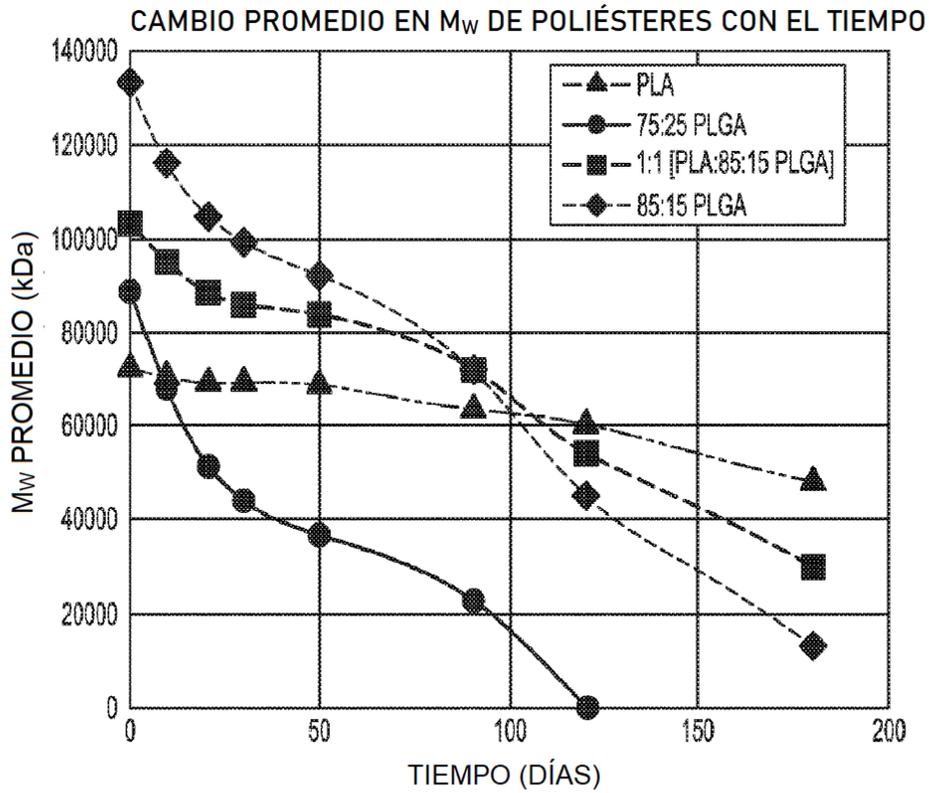


FIG. 2

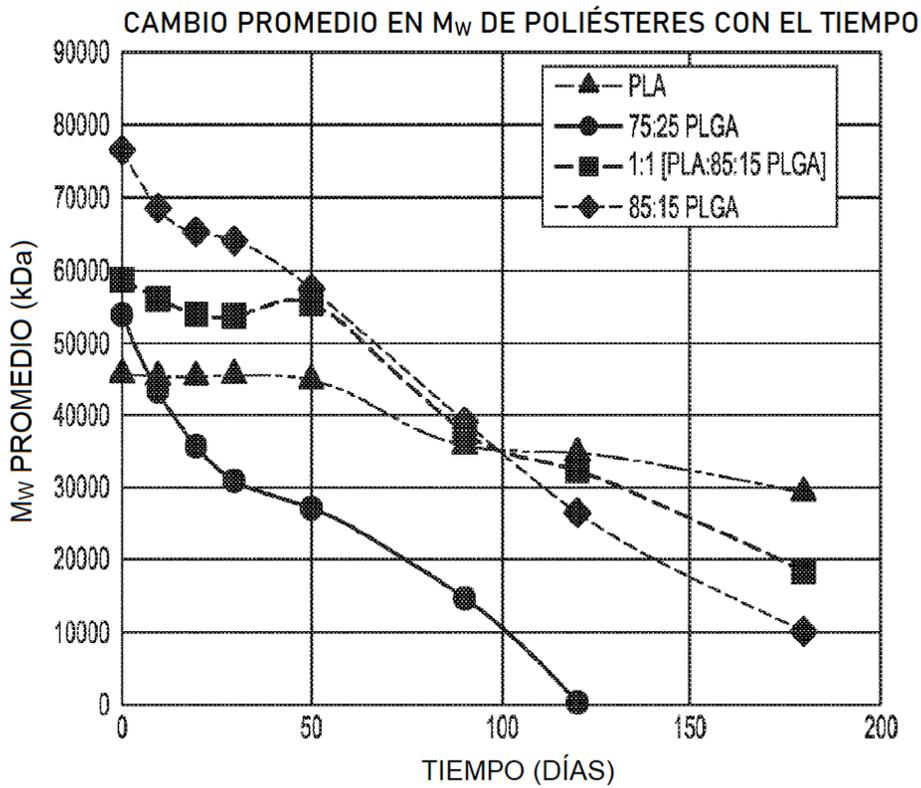


FIG. 3