

Industria y C

SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-043214- -00000-0000

Fecha: 2013-03-04 16:22:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180 179

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO CORTICOSTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO
DE DOLOR DE ARTICULACIONES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE FLEXION THERAPEUTICS, INC.

DOMICILIO WOBURN, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ción



No. 13-043214- -00000-0000

Fecha: 2013-03-04 16:22:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/046601	Fecha 2011/08/04
Publicación Internacional No.		WO 2012/019009 A1	Fecha 2012/02/09
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
CORTICOSTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR DE ARTICULACIONES			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
FLEXION THERAPEUTICS, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		300 Trade Center, Suite 2460, Woburn, Massachusetts 01801,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Woburn	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Massachusetts	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BODICK		Neil	Estadounidense
2. BLANKS		Robert C.	Estadounidense
3. KUMAR		Anjali	Estadounidense
4: CLAYMAN		Michael D.	Estadounidense
5: MORAN		Mark	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Massachusetts	Boston	224 Marlborough Street, Boston, Massachusetts 02116,
2. Estados Unidos de América	Massachusetts	Auburndale	47 Hancock Street, Auburndale, Massachusetts 02466
3. Estados Unidos de América	Massachusetts	Belmont	57 Tobey Road, Belmont, Massachusetts 02478,
4. Estados Unidos de América	Massachusetts	Gloucester	20 Bayberry Lane, Gloucester, Massachusetts 01930,
5. Estados Unidos de América	California	Orinda	55 Orinda View Road, Orinda, California 94563,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN U.S.A.		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/370,666
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/08/04			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-0019211</u> No. <u>13-0021453</u>	Fecha: <u>2013/02/27</u> Fecha: <u>2013/03/04</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Páez</u> <u>TD#23VVTCJJ</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>128</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>56</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>30</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de nombre del solicitante FLEXION THERAPEUTICS por FLEXION THERAPEUTICS, INC.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 46 reivindicaciones adicionales a 10 por \$1.380.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/019009 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/046601
- (22) International Filing Date:
4 August 2011 (04.08.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/370,666 4 August 2010 (04.08.2010) US
- (63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 61/370,666 (CIP)
Filed on 4 August 2010 (04.08.2010)
- (71) Applicant (for all designated States except US): **FLEXION THERAPEUTICS** [US/US]; 300 Trade Center, Suite 2460, Woburn, MA 01801 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **BODICK, Neil** [US/US]; 224 Marlborough Street, Boston, MA 02116 (US). **BLANKS, Robert, C.** [US/US]; 47 Hancock Street, Auburndale, MA 02466 (US). **KUMAR, Anjali** [US/US]; 57 Tobey Road, Belmont, MA 02478 (US). **CLAYMAN, Michael, D.** [US/US]; 20 Bayberry Lane, Gloucester, MA 01930 (US). **MORAN, Mark** [US/US]; 55 Orinda View Road, Orinda, CA 94563 (US).
- (74) Agents: **ELRIFI, Ivor, R et al.**; Mintz Levin Cohn Ferris Glovsky And Popeo, P.C., One Financial Center, Boston, MA 02111 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

WO 2012/019009 A1

(54) Title: CORTICOSTEROIDS FOR THE TREATMENT OF JOINT PAIN

(57) Abstract: Corticosteroid microparticle formulations are provided for use for treating pain, including pain caused by inflammatory diseases such as osteoarthritis or rheumatoid arthritis, and for slowing, arresting or reversing structural damage to tissues caused by an inflammatory disease, for example damage to articular and/or peri-articular tissues caused by osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Corticosteroid microparticle formulations are administered locally as a sustained release dosage form (with or without an immediate release component) that results in efficacy accompanied by clinically insignificant or no measurable effect on endogenous Cortisol production.

CORTICOSTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR DE ARTICULACIONES

SOLICITUDES RELACIONES

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 61/370,666, presentada en Agosto 4, 2010. Los contenidos de esta solicitud se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] Esta invención se relaciona con el uso de corticosteroides para tratar el dolor, que incluye dolor provocado por enfermedades inflamatorias tal como osteoartritis o artritis reumatoide, y para retardar, detener o reversar el daño estructural a los tejidos provocado por una enfermedad inflamatoria, por ejemplo daño a tejidos articulares y/o periarticulares provocado por osteoartritis o artritis reumatoide. Más específicamente, se administra un corticosteroide localmente como una forma de dosificación de liberación sostenida (con o sin un componente de liberación inmediata) que resulta en eficacia acompañada por efecto no medible o clínicamente insignificante en la producción endógena de Cortisol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Los corticosteroides influyen todos los tejidos del cuerpo y producen diversos efectos celulares. Estos esteroides regulan los carbohidratos, lípidos, metabolismo y biosíntesis de las proteínas, y balance de electrolitos y agua. Los corticosteroides que influyen la biosíntesis celular o el metabolismo se denominan como glucocorticoides mientras aquellos que afectan el balance de agua y

electrolitos son mineralocorticoides. Los glucocorticoides y mineralocorticoides se liberan de la corteza de la glándula suprarrenal.

[0004] La administración de los corticosteroides, particularmente durante periodos extendidos, puede tener una serie de efectos colaterales indeseados. El mecanismo de retroalimentación interdependiente entre el hipotálamo, que es responsable de la secreción del factor de liberación de corticotropina, la glándula pituitaria, que es responsable de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica, y la corteza suprarrenal, que secreta cortisol, se denomina el eje suprarrenal pituitario hipotalámico (HPA). El eje HPA se puede suprimir por la administración de corticosteroides, que conduce a una variedad de efectos colaterales indeseados.

[0005] De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad médica de extender la duración local de acción de corticosteroides, mientras se reducen los efectos colaterales sistémicos asociados con esta administración. Sin embargo, existe una necesidad en la técnica de métodos y composiciones para el tratamiento local sostenido de dolor e inflamación, tal como dolor de articulaciones, con corticosteroides que resulta en supresión del eje HPA no medible y clínicamente insignificante. Adicionalmente, existe una necesidad médica para retardar, detener, revertir o de otra forma inhibir el daño estructural a los tejidos provocado por enfermedades inflamatorias tal como daño de tejidos articulares que resulta de osteoartritis o artritis reumatoide.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Se describen aquí composiciones y métodos para el tratamiento de dolor e inflamación utilizando corticosteroides. Las composiciones y métodos proporcionados aquí utilizan uno o más corticosteroides en una formulación de micropartícula. Las

formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son efectivas para tratar el dolor y/o la inflamación con mínimos efectos colaterales a largo plazo de administración de corticosteroides, que incluye por ejemplo, supresión prolongada del eje HPA. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides son adecuadas para la administración, por ejemplo, administración local por inyección en un sitio en o cerca al sitio de dolor y/o inflamación del paciente. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son efectivas en retrasar, detener, reversar o de otra forma inhibir el daño estructural a los tejidos asociado con enfermedad progresiva con mínimos efectos colaterales a largo plazo de la administración de corticosteroides, que incluye por ejemplo, supresión prolongada del eje HPA. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides son adecuadas para la administración, por ejemplo, administración local mediante inyección a un sitio a o cerca al sitio de daño de tejido estructural. Como se utiliza aquí, la supresión "prolongada" del eje HPA se refiere a niveles de supresión de cortisol mayores de 35 % en el día 14 post-administración, por ejemplo post-inyección. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol están en o por debajo de 35% en el día 14 post-administración, por ejemplo post-inyección. En algunas realizaciones, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes y/o indetectables en el día 14 post-administración, por ejemplo post-inyección. En algunas realizaciones, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes en cualquier momento post-inyección. Sin embargo, las formulaciones de

micropartículas de corticosteroides en estas realizaciones son efectivas en la ausencia de cualquier supresión significativa del eje HPA. La administración de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionada aquí puede resultar en una “absorción rápida” inicial de supresión del eje HPA, por ejemplo, dentro de los primeros pocos días, dentro de los primeros dos días y/o dentro de las primeras 24 horas post-inyección, pero en el día 14 post-inyección, la supresión del eje HPA es menor de 35%.

[0007] En ciertas realizaciones, se administra localmente una forma de liberación sostenida de corticosteroides para tratamiento del dolor e inflamación. Puede ocurrir la administración local de una formulación de micropartículas de corticosteroides, por ejemplo, mediante inyección dentro del espacio intra-articular, el espacio peri-articular, los tejidos blandos, lesiones, espacio epidural, espacio perineural, o el espacio foramenal en o cerca al sitio de dolor de un paciente. En ciertas realizaciones, la formulación contiene adicionalmente un componente de liberación inmediata. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) dentro de un espacio intra-articular para el tratamiento de dolor, por ejemplo, debido a osteoartritis, artritis reumatoide, artritis por gota, bursitis, tenosinovitis, epicondilitis, sinovitis u otro trastorno de las articulaciones. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) dentro de los tejidos blandos o lesiones para el tratamiento de trastornos inflamatorios, por ejemplo, las manifestaciones pruríticas e inflamatorias de dermatosis sensible a los corticosteroides tal como soriasis. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) dentro de un espacio epidural, un espacio perineural, un

espacio foramenal u otro espacio espinal para el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos degenerativos sensibles a los corticosteroides tal como Claudicación Neurogénica. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, se administra una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) dentro de un espacio intra-articular o dentro de los tejidos blandos para retardar, detener, reversar o de otra forma inhibir el daño estructural a los tejidos asociado con enfermedad progresiva tal como, por ejemplo, el daño de un cartílago asociado con la evolución de osteoartritis.

[0008] En ciertas realizaciones de la invención, se administra una combinación de una forma de liberación inmediata y una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) dentro de un espacio intra-articular para el tratamiento de dolor, por ejemplo, debido a osteoartritis, artritis reumatoide u otro trastorno de las articulaciones. En ciertas realizaciones de la invención, se administra una combinación de una forma de liberación inmediata y una forma de liberación sostenida de corticosteroides (por ejemplo, mediante inyección única o como inyecciones secuenciales) dentro de un espacio intra-articular o dentro de los tejidos blandos para retardar, detener, reversar o de otra forma inhibir el daño estructural a los tejidos asociado con enfermedad progresiva tal como, por ejemplo, el daño de un cartílago asociado con la evolución de osteoartritis. Las formulaciones y métodos de las realizaciones de la invención puede lograr alivio inmediato de los síntomas agudos (*por ejemplo, dolor y inflamación*) de estas enfermedades o afecciones y adicionalmente proporcionar una terapia a largo plazo o sostenida (por ejemplo, retrasar, detener, reversar o de otra forma inhibir el daño estructural a los tejidos asociado con enfermedad progresiva), mientras se evitan efectos colaterales sistémicos a largo plazo asociados con la administración de corticosteroides, que incluye supresión de HPA.

[0009] En un aspecto, se proporciona una formulación en donde una matriz de micropartícula (tal como PLGA, PLA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación de micropartícula de corticosteroide proporciona por lo menos dos semanas, preferiblemente por lo menos tres semanas, que incluye hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días de una liberación en estado de equilibrio, sostenida del corticosteroide. En un aspecto, se proporciona una formulación en donde una matriz de micropartícula (tal como PLGA, PLA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación de micropartícula de corticosteroide proporciona por lo menos dos semanas, preferiblemente por lo menos tres semanas, que incluye hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días de una liberación en estado de equilibrio, sostenida del corticosteroide en un índice que no suprime adversamente el eje HPA.

[0010] La formulación de micropartícula de corticosteroide retiene la eficacia sostenida incluso después que el corticosteroide no se encuentra más en el sitio de administración, por ejemplo, en el espacio intra-articular, y/o después que el corticosteroide no se detecta más en la circulación sistémica. La formulación de micropartícula de corticosteroide retiene la eficacia sostenida incluso después que la formulación de micropartícula de corticosteroide no se encuentra más en el sitio de administración, por ejemplo, en el espacio intra-articular, y/o la formulación de micropartícula de corticosteroide no se detecta más en la circulación sistémica. La formulación de micropartícula de corticosteroide retiene la eficacia sostenida incluso después que la formulación de micropartícula de corticosteroide cesa para liberar las cantidades terapéuticamente efectivas de corticosteroide. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el corticosteroide liberado por la formulación de micropartículas retiene eficacia durante por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos tres semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos cinco semanas, por lo

menos seis semanas, por lo menos siete semanas, por lo menos ocho semanas, por lo menos nueve semanas, por lo menos veinte semanas, o más de veinte semanas post-administración. En algunas realizaciones, el corticosteroide liberado por la formulación de micropartículas retiene eficacia durante un periodo que es por lo menos dos veces más largo, por lo menos tres veces más largo, o más de tres veces más largo que el periodo de residencia para el corticosteroide y/o la formulación de micropartícula de corticosteroide. En algunas realizaciones, la liberación en estado de equilibrio, sostenida de corticosteroide no suprimirá adversamente el eje HPA.

[0011] En algunas realizaciones, se proporciona una formulación de liberación sostenida o controlada en donde una matriz de micropartícula (tal como PLGA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación puede o no exhibir una liberación inicial rápida, también denominado aquí como una “absorción rápida” inicial del corticosteroide para un primer periodo de entre 0 y 14 días, por ejemplo, entre el inicio del día 1 al final del día 14, además de la liberación en estado de equilibrio, sostenida del corticosteroide durante un segundo periodo de por lo menos dos semanas, preferiblemente por lo menos tres semanas, que incluye hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días. Cabe notar que cuando los niveles de corticosteroides se miden in vitro, se puede ver una absorción rápida inicial ocasional de corticosteroides liberados de la formulación de micropartículas, pero esta absorción rápida inicial se puede o no ver in vivo. En otra realización, se proporciona una formulación de liberación sostenida o controlada en donde una matriz de micropartícula (tal como PLGA, hidrogeles, ácido hialurónico, etc.) incorpora un corticosteroide, y la formulación puede o no exhibir una liberación inicial rápida, también denominado aquí como una “absorción rápida” inicial del corticosteroide para un primer periodo de entre 0 y 14 días, *por ejemplo*, entre el inicio del día 1 al final del día 14, además de la liberación en estado de equilibrio, sostenida del corticosteroide durante un segundo periodo de por lo menos dos

semanas, preferiblemente por lo menos tres semanas, que incluye hasta y más allá de 30 días, o 60 días, o 90 días en donde la liberación en estado de equilibrio, sostenida de corticosteroide se libera en un índice que no suprime el eje HPA a un nivel mayor de 50% en el día 14 post-administración. En algunas realizaciones, la liberación en estado de equilibrio, sostenida de corticosteroide no suprimirá adversamente el eje HPA, por ejemplo, el nivel de supresión del eje HPA a o menos de 35% en el día 14 post-administración. En algunas realizaciones, la liberación en estado de equilibrio, sostenida de corticosteroide no suprime significativamente el eje HPA, por ejemplo, el nivel de supresión del eje HPA es insignificante y/o indetectable en el día 14 post-inyección. En algunas realizaciones, la liberación en estado de equilibrio, sostenida del corticosteroide no suprime significativamente el eje HPA, por ejemplo, el nivel de supresión del eje HPA es insignificante en todas las veces post-inyección. En algunas realizaciones, la longitud de la liberación sostenida está entre 21 días y 90 días. En algunas realizaciones, la longitud de la liberación sostenida está entre 21 días y 60 días. En algunas realizaciones, la longitud de la liberación sostenida está entre 14 días y 30 días. En algunas realizaciones, la longitud de la liberación inicial del componente de "absorción rápida" está entre 0 y 10 días, por ejemplo entre el inicio del día 1 al final del día 10. En algunas realizaciones, la longitud de la liberación inicial del componente "absorción rápida" está entre 0 y 6 días, por ejemplo entre el inicio del día 1 al final del día 6. En algunas realizaciones, la longitud del componente inicial de "absorción rápida," está entre 0 y 2 días, por ejemplo entre el inicio del día 1 al final del día 2. En algunas realizaciones, la longitud inicial del componente "absorción rápida" está entre 0 y 1 día, por ejemplo entre el inicio del día 1 al final del día 1.

[00121 Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionada aquí se pueden utilizar en combinación con cualquiera de una variedad de agentes terapéuticos, también denominado aquí como "co-terapias." Por ejemplo, las

formulaciones de micropartículas de corticosteroides se pueden utilizar en combinación con una solución o suspensión de corticosteroides de liberación inmediata, que proporciona altas exposiciones locales entre 1 día y 14 días luego de la administración y que produce exposiciones sistémicas que se pueden asociar con supresión transitoria del eje HPA. Por ejemplo, se co-administra 40 mg de acetónida triamcinolona de liberación inmediata con la formulación de micropartícula de corticosteroide en el espacio intra-articular que se esperaría produzca altas concentraciones locales que finalizan durante aproximadamente 12 días. Estas altas concentraciones locales se asociarían con concentración pico de plasma de acetónida triamcinolona de aproximadamente 10 ng/ml en el día 1, y durante el curso de los primeros 12 días de liberación de la acetónida triamcinolona desde el espacio intra-articular se asociarían con supresión transitoria del eje HPA con un efecto máximo de aproximadamente 60% de supresión de cortisol en el día 1-2 (Derendorf et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration." *Clin Pharmacol Ther.* 39(3) (1986):313-7). En el día 12, la contribución del componente de liberación inmediata a la concentración de plasma sería más pequeña, menor de 0.1 ng/ml, y la contribución a la concentración intra-articular del componente de liberación inmediata sería más pequeña. Sin embargo en el día 12 y más allá, la formulación de micropartícula de corticosteroide continuaría liberando el corticosteroide en el espacio intra-articular en un índice que extiende la duración del efecto terapéutico y no suprime el eje HPA. En algunas realizaciones, se utiliza el mismo corticosteroide en los componentes de liberación sostenida y de liberación inmediata. En algunas realizaciones, el componente de liberación inmediata contiene un corticosteroide que es diferente de aquel del componente de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la liberación en estado de equilibrio, sostenida de corticosteroide no suprimirá adversamente el eje HPA. En algunas realizaciones, el periodo de liberación sostenida está entre 21 días y 90 días. En algunas realizaciones, el periodo de liberación sostenida está entre 21 días y 60 días.

En algunas realizaciones, el periodo de liberación sostenida está entre 14 días y 30 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local que se puede atribuir al componente de liberación inmediata finaliza entre 1 día y 14 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local que se puede atribuir al componente de liberación inmediata finaliza entre 1 día y 10 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local que se puede atribuir al componente de liberación inmediata finaliza entre 1 día y 8 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local que se puede atribuir al componente de liberación inmediata finaliza entre 1 día y 6 días. En algunas realizaciones, la alta exposición local que se puede atribuir al componente de liberación inmediata dura entre 1 día y 4 días.

[0013] Luego de la administración, la formulación de micropartícula de corticosteroide puede proporcionar una liberación inicial de corticosteroide en el sitio de administración, por ejemplo, en el espacio intra-articular y/o el espacio peri-articular. Una vez ha descendido la liberación inicial de corticosteroide, la liberación sostenida o controlada de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides continua proporcionando concentraciones terapéuticas (*por ejemplo*, intra-articular y/o peri-articular) de corticosteroides para suprimir inflamación, mantener analgesia, y/o retrasar, detener o reversar el daño estructural a los tejidos durante adicional de terapia luego de la administración (Fig. 1, trazos superiores). Sin embargo, la exposición sistémica asociada con el componente de liberación sostenida no suprime el eje HPA (Fig. 1, trazos inferiores). Sin embargo, la invención incluye terapias y formulaciones que pueden exhibir una liberación inicial de corticosteroide seguido por liberación sostenida o controlada en donde la terapia comprende un periodo de terapia en donde el corticosteroide se libera del componente de liberación sostenida y los niveles de plasma del corticosteroide no suprimen adversamente el eje HPA.

[0014] En algunas realizaciones, la duración de la liberación sostenida está entre 21 días y 90 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación sostenida está entre 21 días y 60 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación sostenida está entre 14 días y 30 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación de la forma de liberación inmediata es. En algunas realizaciones, la duración de la liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 14 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 10 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 8 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 6 días. En algunas realizaciones, la duración de la liberación de la forma de liberación inmediata está entre 1 día y 4 días.

[0015] La invención proporciona poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en, mezcla, encapsulados o de otra forma asociados con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B está entre 22% a 28% de las micropartículas.

[0016] La invención también proporciona liberación sostenida o controlada la preparación de un corticosteroide Clase B que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase B, en donde el corticosteroide Clase B está entre 22% a 28% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0017] La invención también proporciona formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico,

en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g; (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es ácido carboxílico de extremo romo.

[0018] En algunas realizaciones de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25.

[0019] La invención también proporciona poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en, mezcla, encapsulado o de otra forma asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico de peso molecular mezclado, en donde el corticosteroide Clase B está entre 12% a 28% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye un corticosteroide Clase B y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 75:25 con dos polímeros PLGA, uno de bajo peso molecular y uno de alto peso molecular en una relación dos a uno, respectivamente. El PLGA de bajo peso molecular tiene un peso molecular del rango de 15-35 kDa y un rango de viscosidad intrínseca de 0.2 to 0.35 dL/g y el PLGA de alto peso molecular tiene un rango de 70-95 kDa y un rango de viscosidad intrínseca de 0.5 a 0.70 dL/g. En estas

formulaciones PLGA de micropartículas de corticosteroides TCA/75:25, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10- 90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[00201 La invención también proporciona poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en, mezcla, encapsulados o de otra forma asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene 10-20 % tribloque (PEG-PLGA-PEG) que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.6 a 0.8 dL/g, en donde el corticosteroide Clase B está entre 22% a 28% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye un corticosteroide Clase B y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 75:25 y que contiene 10-20 % tribloque (PEG-PLGA-PEG) que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.6 a 0.8 dL/g. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides PLGA TCA/75:25, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[00211 Estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase B, las preparaciones, y poblaciones de las mismas, cuando se administran a un paciente,

exhiben efectos colaterales indeseados reducidos en el paciente, por ejemplo, efectos indeseables en el cartílago de un paciente u otro tejido estructural, como comparado con la administración, por ejemplo administración dentro del espacio intra-articular de una articulación, de una cantidad equivalente del corticosteroide Clase B ausente de cualquier micropartícula u otro tipo de incorporación, mezcla, o encapsulación.

[0022] En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase B es acetonida triamcinolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide contenida en las micropartículas está en el rango de 10-90 mg, en donde el corticosteroide Clase B está entre 12-28% de la micropartícula, por ejemplo, entre 22-28% de la micropartícula (*es decir*, cuando el corticosteroide es 28% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 35.7-321.4 mgs, y así sucesivamente para valores entre 22-28% de dosis de carga, cuando el corticosteroide es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 40-360 mgs, cuando el corticosteroide es 22% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 45.5-409.1 mgs, cuando el corticosteroide es 12% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 83.3-750 mgs, y así sucesivamente para todos los valores entre 12-28% de dosis de carga). En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase B contenido en las micropartículas es 12-28% de la micropartícula, por ejemplo, entre 22-28% de la micropartícula y la dosis total de corticosteroide está en un rango seleccionado de 10-80 mg, 10-70 mg, 10-60 mg, 10-50 mg, 10-40 mg, 10-30 mg, 10-20 mg, 20-90 mg, 20-80 mg, 20-70 mg, 20-60 mg, 20-50 mg, 20-40 mg, 20-30 mg, 30-90 mg, 30-80 mg, 30-70 mg, 30-60 mg, 30-50 mg, 30-40 mg, 40-90 mg, 40-80 mg, 40-70 mg, 40-60 mg, 40-50 mg, 50-90 mg, 50-80 mg, 50-70 mg, 50-60 mg, 60-90 mg, 60-80 mg, 60-70 mg, 70-90 mg, 70-80 mg, y

80-90 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase B se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0023] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μM a 100 μM , por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20- 100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0024] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0025] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye acetónida triamcinolona (TCA) y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 75:25 que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g y/o un peso molecular en el rango de 40-70 kDa, por ejemplo entre 50-60 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides PLGA TCA/75:25, 1 o las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al

diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0026] Para las formulaciones de micropartículas PLGA TCA/75:25, el rango de porcentaje de carga TCA está entre 22-28%. En una realización, el porcentaje de carga de TCA en las micropartículas es 25%.”

[0027] Las micropartículas en las formulaciones de micropartículas PLGA TCA se pueden formular utilizando polímeros PLGA tienen un rango de pesos moleculares de 40 a 70 kDa, más preferiblemente de 50 a 60 kDa y el rango de viscosidades inherentes de 0.5 a 0.5 dL/g, más preferiblemente de 0.38 a 0.42 dL/g.

[0028] Para las formulaciones de micropartículas PLGA TCA/75:25, la dosis total de corticosteroide contenida en las micropartículas está en el rango de 10-90 mg, en donde TCA está entre 22-28% de la micropartícula (*es decir*, cuando TCA es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 40-360 mgs, cuando TCA es 22% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 45.5-409.1 mgs, cuando TCA es 28% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 35.7-321.4 mgs, y así sucesivamente para todos los valores entre 22-28% de dosis de carga). En algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide contenida en las micropartículas está en un rango seleccionado de 10-80 mg, 10-70 mg, 10-60 mg, 10-50 mg, 10-40 mg, 10-30 mg, 10-20 mg, 20-90 mg, 20-80 mg, 20-70 mg, 20-60 mg, 20-50 mg, 20-40 mg, 20-30 mg, 30-90 mg, 30-80 mg, 30-70 mg, 30-60 mg, 30-50 mg, 30-40 mg, 40-90 mg, 40-80 mg, 40-70 mg, 40-60 mg, 40-50 mg, 50-90 mg, 50-80 mg, 50-70 mg, 50-60 mg, 60-90 mg, 60-80 mg, 60-70 mg, 70-90 mg, 70-80 mg, y 80-90 mg.

[0029] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartícula PLGA TCA/75:25, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0030] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye acetónida triamcinolona (TCA) y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 75:25 y que contiene 10-20 % tribloque (PEG- 11 PLGA-PEG) que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.6 a 0.8 dL/g. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides PLGA TCA/75:25, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20- 100 μM , 20-90 μM , 30- 100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0031] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye acetónida triamcinolona (TCA) y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 75:25 con dos polímeros PLGA, uno de bajo peso molecular y uno de alto peso molecular en una relación dos a uno, respectivamente. El PLGA de bajo peso molecular has un peso molecular del rango de 15-35 kDa y un rango de viscosidad intrínseca de 0.2 a 0.35

dL/g y el PLGA de alto peso molecular tiene un rango de 70-95 kDa y un rango de viscosidad intrínseca de 0.5 a 0.70 dL/g. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides PLGA TCA/75:25, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0032] Estas formulaciones de micropartícula TCA, las preparaciones, y poblaciones de las mismas, cuando se administran a un paciente, exhiben efectos colaterales indeseados reducidos en el paciente, por ejemplo, efectos indeseables en el cartílago de un paciente u otro tejido estructural, cuando se compara con la administración, por ejemplo administración dentro del espacio intra-articular de una articulación, de una cantidad equivalente de TCA ausente de cualquier micropartícula u otro tipo de incorporación, mezcla, o encapsulación.

[0033] En otra realización, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye un corticosteroide Clase A, C, o D y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 50:50. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el corticosteroide Clase A es prednisolona. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase C es betametasona. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase D es fluticasona o propionato de fluticasona. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase A, C, o D, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las

micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0034] Para las formulaciones de micropartículas de PLGA Clase A y/o Clase C, el rango de porcentaje de carga de corticosteroide está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15%-30%. Para las formulaciones de micropartículas de PLGA Clase D, el rango de porcentaje de carga de corticosteroide está entre 8-20%.

[0035] Las micropartículas en las formulaciones de micropartículas de PLGA Clase A, C o D se pueden formular utilizando polímeros PLGA que tienen un rango de viscosidades inherentes de 0.35 a 0.5 dL/g y pesos moleculares aproximados de 40 kDa a 70 kDa.

[0036] Estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase A, C o D, las preparaciones, y poblaciones de las mismas, cuando se administran a un paciente, exhiben efectos colaterales indeseados reducidos en el paciente, por ejemplo, efectos indeseables en el cartílago de un paciente u otro tejido estructural, como comparado con la administración, por ejemplo administración dentro del espacio intra-articular de una articulación, de una cantidad equivalente del corticosteroide Clase A, C o D ausente de cualquier micropartícula u otro tipo de incorporación, mezcla, o encapsulación.

[0037] La invención proporciona poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en, mezcla, encapsulada o de otra forma asociada con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A está entre 15% a 30% de las micropartículas.

[0038] La invención también proporciona preparaciones de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase A que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase A, en donde el corticosteroide Clase A está entre 10% a 40%, por ejemplo entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0039] La invención proporciona formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que incluyen un corticosteroide Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A está entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es ácido carboxílico de extremo romo.

[0040] En algunas realizaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.

[0041] En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase A es prednisolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis total del corticosteroide Clase A

contenida en las micropartículas está en un rango seleccionado de 10-250 mg, en donde el corticosteroide Clase A está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30% de la micropartícula (*es decir*, cuando el corticosteroide es 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 100-2500 mgs, cuando el corticosteroide es 15% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 66.7-1666.7 mgs, cuando el corticosteroide es 20% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 50-1250 mgs, cuando el corticosteroide es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 40- 1000 mgs, cuando el corticosteroide es 30% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 33.3-833.3 mgs, cuando el corticosteroide es 40% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 25-625 mgs y así sucesivamente para todos los valores entre 10-40% de dosis de carga). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide está en el rango de 10-225 mg, 10-200 mg, 10-175 mg, 10-150 mg, 10-120 mg, 10-100 mg, 10-75 mg, 10- 50 mg, 10-25 mg, 20-250 mg, 20-225 mg, 20-200 mg, 20-175 mg, 20-150 mg, 20-125 mg, 20-100 mg, 20-75 mg, 20-50 mg, 30-250 mg, 30-225 mg, 30-200 mg, 30-175 mg, 30- 150 mg, 30-120 mg, 30-100 mg, 30-75 mg, 30-50 mg, 40-250 mg, 40-225 mg, 40-200 mg, 40-175 mg, 40-150 mg, 40-120 mg, 40-100 mg, 40-75 mg, 50-250 mg, 50-225 mg, 50- 200 mg, 50-175 mg, 50-150 mg, 50-120 mg, 50-100 mg, 50-75 mg, 60-250 mg, 60-225 mg, 60-200 mg, 60- 175 mg, 60-1 50 mg, 60-120 mg, 60- 100 mg, 60-75 mg, 70-250 mg, 70- 225 mg, 70-200 mg, 70-175 mg, 70-150 mg, 70-120 mg, 70-100 mg, 80-250 mg, 80- 225 mg, 80-200 mg, 80-1 75 mg, 80-150 mg, 80- 120 mg, 80- 100 mg, 90-250 mg, 90- 225 mg, 90-200 mg, 90-175 mg, 90-150 mg, o 90-120 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase A se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0042] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm , por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20- 14 100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe

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

[0043] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0044] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye prednisolona y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 50:50 que tienen un peso molecular en el rango de 40 kDa to 70 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides PLGA de prednisolona/50:50, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30- 90 μM , o 10-90 μM .

[0045] Para las formulaciones de micropartícula PLGA de prednisolona/50:50, el rango de porcentaje de carga de prednisolona está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30%.

[0046] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartícula PLGA de prednisolona/50:50, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad

estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluyen una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0047] La invención proporciona poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en, mezcla, encapsulada o de otra forma asociada con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C está entre 10% a 40% de las micropartículas, por ejemplo entre 15% a 30% de las micropartículas.

[0048] La invención también proporciona preparaciones de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase C que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase C, en donde el corticosteroide Clase C está entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0049] La invención proporciona formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que tienen un corticosteroide Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C está entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro

de 60:40 a 45:55; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es ácido carboxílico de extremo romo.

[0050] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.

[0051] En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase C es betametasona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis total del corticosteroide Clase C contenida en las micropartículas está en un rango seleccionado de 2-250 mg, en donde el corticosteroide Clase C está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30% de la micropartícula (*es decir*, cuando el corticosteroide es 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 20-2500 mgs, cuando el corticosteroide es 15% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 13.3-1666.7 mgs, cuando el corticosteroide es 20% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 10-1250 mgs, cuando el corticosteroide es 25% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 8- 1000 mgs, cuando el corticosteroide es 30% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 6.67-833.3 mgs, cuando el corticosteroide es 40% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 5-625 mgs y así sucesivamente para todos los valores entre 10-40% de dosis de carga). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide está en el rango de 2-225 mg, 2-200 mg, 2-175 mg, 2-150 mg, 2-120 mg, 2-100 mg, 2-75 mg, 2-60 mg, 2- 55 mg, 2-50 mg, 2-45 mg, 2-40 mg, 2-35 mg, 2-30 mg, 2-25 mg, 2-

20 mg, 2-15 mg, 2- 10 mg, 4-225 mg, 4-200 mg, 4- 175 mg, 4-1 50 mg, 4- 120 mg, 4-100 mg, 4-75 mg, 4-60 mg, 4-55 mg, 4-50 mg, 4-45 mg, 4-40 mg, 4-35 mg, 4-30 mg, 4-25 mg, 4-20 mg, 4-15 mg, 4- 16 10 mg, 5-225 mg, 5-200 mg, 5-175 mg, 5-150 mg, 5-120 mg, 5-100 mg, 5-75 mg, 5-60 mg 5-55 mg, 5-50 mg, 5-45 mg, 5-40 mg, 5-35 mg, 5-30 mg, 5-25 mg, 5-20 mg, 5-15 mg, 5- 10 mg, 6-225 mg, 6-200 mg, 6- 175 mg, 6-1 50 mg, 6- 120 mg, 6- 100 mg, 6-75 mg, 6-60 mg 6-55 mg, 6-50 mg, 6-45 mg, 6-40 mg, 6-35 mg, 6-30 mg, 6-25 mg, 6-20 mg, 6-15 mg, 6- 10 mg, 8-225 mg, 8-200 mg, 8-175 mg, 8-150 mg, 8-120 mg, 8-100 mg, 8-75 mg, 8-60 mg 8-55 mg, 8-50 mg, 8-45 mg, 8-40 mg, 8-35 mg, 8-30 mg, 8-25 mg, 8-20 mg, 8-15 mg, 8- 10 mg, 10-225 mg, 10-200 mg, 10-175 mg, 10-150 mg, 10-120 mg, 10-100 mg, 10-75 mg, 10-50 mg, 10-25 mg, 20-250 mg, 20-225 mg, 20-200 mg, 20-175 mg, 20-150 mg, 20- 125 mg, 20-100 mg, 20-75 mg, 20-50 mg, 30-250 mg, 30-225 mg, 30-200 mg, 30-175 mg, 30-150 mg, 30-120 mg, 30-100 mg, 30-75 mg, 30-50 mg, 40-250 mg, 40-225 mg, 40-200 mg, 40-175 mg, 40-150 mg, 40-120 mg, 40-100 mg, 40-75 mg, 50-250 mg, 50-225 mg, 50-200 mg, 50- 175 mg, 50-1 50 mg, 50- 120 mg, 50- 100 mg, 50-75 mg, 60-250 mg, 60- 225 mg, 60-200 mg, 60-1 75 mg, 60- 150 mg, 60- 120 mg, 60- 100 mg, 60-75 mg, 70-250 mg, 70-225 mg, 70-200 mg, 70-1 75 mg, 70- 150 mg, 70- 120 mg, 70-100 mg, 80-250 mg, 80- 225 mg, 80-200 mg, 80-1 75 mg, 80- 150 mg, 80- 120 mg, 80- 100 mg, 90-250 mg, 90- 225 mg, 90-200 mg, 90-1 75 mg, 90- 150 mg, o 90-120 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase C se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0052] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm , por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20- 100 μm , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada

puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0053] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0054] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye betametasona y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 50:50 que tiene un peso molecular en el rango de 40 kDa a 70 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de PLGA betametasona/50:50, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30- 90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0055] Para las formulaciones de micropartículas PLGA de betametasona/50:50, el rango de porcentaje de carga de prednisolona está entre 10-40%, por ejemplo, entre 15-30%.

[0056] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartículas PLGA de betametasona/50:50, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0057] La invención proporciona poblaciones de micropartículas que incluyen un corticosteroide Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporado en, mezcla, encapsulado o de otra forma asociado con una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D está entre 8% a 20% de las micropartículas, por ejemplo, entre 10% a 20% de las micropartículas.

[0058] La invención también proporciona la preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase D que incluye una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase D, en donde el corticosteroide Clase D está entre 8% a 20%, por ejemplo, entre 10% a 20% de las micropartículas de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.

[0059] La invención proporciona formulaciones que incluyen (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que tienen un corticosteroide Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D está entre 8% a 20% de las micropartículas, por ejemplo, entre 10% a 20% de las micropartículas, y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o

más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55; y/o (iv) el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es ácido carboxílico de extremo romo.

[0060] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, el copolímero es biodegradable. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.

[0061] En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase D es propionato de fluticasona, fluticasona, o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis total del corticosteroide Clase D contenida en las micropartículas está en un rango seleccionado de 1-250 mg, en donde el corticosteroide Clase D está entre 8-20% de la micropartícula (*es decir*, cuando el corticosteroide es 8% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 12.5-3125 mgs, cuando el corticosteroide es 10% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 10-2500 mgs, cuando el corticosteroide es 15% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 6.67-1666.7 mgs, cuando el corticosteroide es 20% de la micropartícula, la micropartícula está en el rango de 5-1250 mgs, y así sucesivamente para todos los valores entre 10-20% de dosis de carga). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de corticosteroide está en el rango de 1-225 mg, 1-200 mg, 1-175 mg, 1-150 mg, 1-120 mg, 1-100 mg, 1-75 mg, 1-60 mg, 1-55 mg, 1-50 mg, 1-45 mg, 1-40 mg, 1-35 mg, 1-30 mg, 1-25 mg, 1-20 mg, 1-15 mg, 1-10 mg, 2-225 mg, 2200 mg, 2-

175 mg, 2-150 mg, 2-120 mg, 2-100 mg, 2-75 mg, 2-60 mg, 2-55 mg, 2-50 mg, 2-45 mg, 2-40 mg, 2-35 mg, 2-30 mg, 2-25 mg, 2-20 mg, 2-15 mg, 2-10 mg, 3-225 mg, 3200 mg, 3-175 mg, 3-150 mg, 3-120 mg, 3-100 mg, 3-75 mg, 3-60 mg, 3-55 mg, 3-50 mg, 3-45 mg, 3-40 mg, 3-35 mg, 3-30 mg, 3-25 mg, 3-20 mg, 3-15 mg, 3-10 mg, 4-225 mg, 4200 mg, 4-175 mg, 4-150 mg, 4-120 mg, 4-100 mg, 4-75 mg, 4-60 mg, 4-55 mg, 4-50 mg, 4-45 mg, 4-40 mg, 4-35 mg, 4-30 mg, 4-25 mg, 4-20 mg, 4-15 mg, 4-10 mg, 5-225 mg, 5200 mg, 5-175 mg, 5-150 mg, 5-120 mg, 5-100 mg, 5-75 mg, 5-60 mg, 5-55 mg, 5-50 mg, 5-45 mg, 5-40 mg, 5-35 mg, 5-30 mg, 5-25 mg, 5-20 mg, 5-15 mg, 5-10 mg, 6-225 mg, 6200 mg, 6-175 mg, 6-150 mg, 6-120 mg, 6-100 mg, 6-75 mg, 6-60 mg, 6-55 mg, 6-50 mg, 6-45 mg, 6-40 mg, 6-35 mg, 6-30 mg, 6-25 mg, 6-20 mg, 6-15 mg, 6-10 mg, 8-225 mg, 8200 mg, 8-175 mg, 8-150 mg, 8-120 mg, 8-100 mg, 8-75 mg, 8-60 mg, 8-55 mg, 8-50 mg, 8-45 mg, 8-40 mg, 8-35 mg, 8-30 mg, 8-25 mg, 8-20 mg, 8-15 mg, 8-10 mg, 10-225 mg, 10-200 mg, 10-175 mg, 10-150 mg, 10-120 mg, 10-100 mg, 10-75 mg, 10-50 mg, 10-25 mg, 20-250 mg, 20-225 mg, 20-200 mg, 20-175 mg, 20-150 mg, 20-125 mg, 20-100 mg, 20-75 mg, 20-50 mg, 30-250 mg, 30-225 mg, 30-200 mg, 30-175 mg, 30-150 mg, 30-120 mg, 30-100 mg, 30-75 mg, 30-50 mg, 40-250 mg, 40-225 mg, 40-200 mg, 40-175 mg, 40-150 mg, 40-120 mg, 40-100 mg, 40-75 mg, 50-250 mg, 50-225 mg, 50-200 mg, 50-175 mg, 50-150 mg, 50-120 mg, 50-100 mg, 50-75 mg, 60-250 mg, 60-225 mg, 60-200 mg, 60-175 mg, 60-150 mg, 60-120 mg, 60-100 mg, 60-75 mg, 70-250 mg, 70-225 mg, 70-200 mg, 70-175 mg, 70-150 mg, 70-120 mg, 70-100 mg, 80-250 mg, 80-225 mg, 80-200 mg, 80-175 mg, 80-150 mg, 80-120 mg, 80-100 mg, 90-250 mg, 90-225 mg, 90-200 mg, 90-175 mg, 90-150 mg, o 90-120 mg. En algunas realizaciones, el corticosteroide Clase D se libera durante entre 14 días y 90 días.

[0062] En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μM a 100 μM , por ejemplo, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender

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

[0063] En algunas realizaciones, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0064] En una realización de estas poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones, la formulación de micropartícula de corticosteroide incluye propionato de fluticasona o fluticasona, y una micropartícula hecha utilizando una formulación PLGA 50:50 que tiene un peso molecular en el rango de 40 kDa a 70 kDa. En estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides de PLGA de fluticasona o propionato de fluticasona/50:50, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 10-100 μM . En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio en el rango de 20-100 μM , 20-90 μM , 30-100 μM , 30-90 μM , o 10-90 μM . Cabe entender que estos rangos se refieren al diámetro medio de todas las micropartículas en una población dada. El diámetro de cualquier micropartícula individual dada puede estar dentro de una desviación estándar por encima o por debajo del diámetro medio.

[0065] Para las formulaciones de micropartículas de PLGA de fluticasona o propionato de fluticasona/50:50, el rango de porcentaje de carga de prednisolona está entre 10-20%.

[0066] En algunas realizaciones de las formulaciones de micropartículas PLGA de fluticasona o propionato de fluticasona/50:50, las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula. En algunas realizaciones de las micropartículas que incluye una unidad estructural de PEG, las poblaciones, las preparaciones y/o formulaciones de la invención no requieren la presencia de PEG para exhibir las cinéticas de liberación sostenida de corticosteroide deseadas y el perfil de biodisponibilidad.

[0067] Estas realizaciones de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides se han seleccionado debido de la combinación de la clase de corticosteroide, el tipo de micropartícula, peso molecular de los polímeros utilizados para crear las micropartículas, relación molar de lacturo:glicoluro, y/o el porcentaje de carga del corticosteroide exhibe las cinéticas de liberación deseadas. Estas realizaciones también exhiben las cinéticas de liberación deseadas con supresión del eje HPA prolongada mínima.

[0068] La invención proporciona métodos para tratamiento del dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una población de micropartículas seleccionada de las siguientes poblaciones: (i) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas; (ii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas; (iii) una población de micropartículas que

comprende un corticosteroide Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas; y (iv) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA). En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol están en o por debajo de 35% en el día 14 post-administración, por ejemplo post-administración. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes y/o indetectables en el día 14 post-administración. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes en cualquier momento post-administración.

[0069] La invención proporciona métodos para tratamiento del dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación sostenida o controlada seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase B que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase B, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (ii)

una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase A que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase A, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (iii) una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase C que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase C, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; y (iv) una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase D que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase D, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (Eje HPA). En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol están en o por debajo de 35% en el día 14 post-administración, por ejemplo post-administración. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes y/o indetectables en el día 14 post-administración. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes en cualquier momento post-administración.

[0070] La invención proporciona métodos para tratamiento del dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.5 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40; (ii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprende un corticosteroide Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55; (iii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55; y (iv) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a

20% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA). En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol están en o por debajo de 35% en el día 14 post-administración, por ejemplo post-administración. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes y/o indetectables en el día 14 post-administración. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes en cualquier momento post-administración.

[0071] En algunas realizaciones, la población de micropartículas, la preparación de liberación controlada o sostenida o la formulación se administra como una o más inyecciones intra-articulares. En algunas realizaciones, el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis aguda por gota, y sinovitis. En algunas realizaciones, el paciente tiene bursitis aguda, bursitis subaguda, tenosinovitis no específica aguda, o epicondilitis.

[0072] En un aspecto, se proporciona un método para tratamiento del dolor y/o inflamación en una articulación de un paciente que incluye administrar intra-articularmente (*por ejemplo*, mediante una o más inyecciones) a un paciente con enfermedad de articulaciones (*por ejemplo*, osteoartritis o artritis reumatoide) una formulación que contiene una o más corticosteroides, tal como aquellas

formulaciones descritas aquí. Las cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más corticosteroides se liberan durante un periodo en un índice que no suprime (por ejemplo, adversamente y/o en forma medible) el eje HPA.

[0073] En otro aspecto, se proporciona un método para tratamiento del dolor y/o inflamación en una articulación de un paciente que incluye administrar intra-articularmente (por ejemplo, mediante una o más inyecciones) una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más corticosteroides en una formulación a un paciente con enfermedad de articulaciones (por ejemplo, osteoartritis o artritis reumatoide). la formulación tiene una formulación de micropartícula de liberación sostenida que puede o no liberar niveles detectables de corticosteroide durante un periodo luego de la administración y que libera una cantidad detectable de corticosteroides luego de la administración, en donde el índice de corticosteroide liberados de la formulación de micropartículas de liberación sostenida no suprimen adversamente el eje HPA. En algunas realizaciones, el corticosteroide liberado de la formulación de micropartículas de liberación sostenida no suprimirá en forma medible el eje HPA.

[0074] De acuerdo con ciertas realizaciones de los métodos anteriores, la formulación comprende una población de micropartículas de polímero biodegradables que contienen los corticosteroides. En algunas realizaciones, los corticosteroides son 2% a 75% (p/p) de las micropartículas, preferiblemente aproximadamente 5% a 50% (p/p) de las micropartículas, y más preferiblemente 5% a 40% o 10% a 30% (p/p) de las micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de masa de entre 10 μm a 100 μm . En algunas realizaciones, las micropartículas se forman de un hidrogel, ácido hialurónico, PLA o PLGA. Por ejemplo, las micropartículas se forman de PLGA con una relación de co-polímero de lacturo a glicoluro de aproximadamente 45:55 a

aproximadamente 80:20. En algunas realizaciones, el corticosteroide es betametasona, dexametasona, acetonida triamcinolona, hexacetona triamcinolona, prednisolona, metilprednisolona, budenosida, mometasona, ciclesonida, fluticasona, sales de los mismos, ésteres de los mismos o combinaciones de los mismos.

[0075] En todavía otro aspecto, se proporciona una composición que incluye una población de micropartículas de polímero biodegradables que contienen corticosteroides. Por ejemplo, el corticosteroide es betametasona, dexametasona, acetonida triamcinolona, hexacetona triamcinolona, prednisolona, metilprednisolona, budenosida, mometasona, ciclesonida, fluticasona, sales de los mismos, ésteres de los mismos o combinaciones de los mismos. Cuando la composición se administra intra-articularmente (*por ejemplo*, mediante una o más inyecciones), se libera una cantidad terapéuticamente efectiva de corticosteroides durante un periodo en un índice que no suprime el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados no suprimirán adversamente el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados no suprimirán en forma medible el eje HPA.

[0076] En todavía un aspecto adicional, se proporciona una composición que incluye una población de micropartículas de polímero biodegradables que contienen corticosteroides. Por ejemplo, el corticosteroide es betametasona, dexametasona, acetonida triamcinolona, hexacetona triamcinolona, prednisolona, metilprednisolona, budenosida, mometasona, ciclesonida, fluticasona, sales de los mismos, ésteres de los mismos o combinaciones de los mismos. Cuando la composición se administra intra-articularmente (*por ejemplo*, mediante una o más inyecciones), las cantidades terapéuticamente efectivas de corticosteroides se liberan luego de la administración de un primer componente para un primer periodo y de un componente de liberación sostenida para un segundo periodo. Adicionalmente,

el índice de corticosteroides liberados del componente de liberación sostenida no suprime el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados del componente de liberación sostenida durante el segundo periodo no suprimirá adversamente el eje HPA. En algunas realizaciones, los corticosteroides liberados del componente de liberación sostenida durante el segundo periodo no suprimirán en forma medible el eje HPA. En algunas realizaciones, el primer componente comprende un corticosteroide que contiene solución o suspensión. En algunas realizaciones, el primer componente contiene un corticosteroide que es diferente de aquel del componente de liberación sostenida. En otras realizaciones, se utiliza el mismo corticosteroide en el primero y los componentes de liberación sostenida.

[0077] De acuerdo con ciertas realizaciones de las composiciones anteriores, los corticosteroides son 2% a 75% (p/p) de las micropartículas, preferiblemente aproximadamente 5% a 50% (p/p) de las micropartículas, y más preferiblemente 5% a 40% (p/p) de las micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas tienen un diámetro medio de masa de entre 10 μm a 100 μm . En algunas realizaciones, las micropartículas se forman de un hidrogel, ácido hialurónico, PLA o PLGA. Por ejemplo, las micropartículas se forman de PLGA con una relación de copolímero de lacturo a glicoluro de aproximadamente 45:55 a aproximadamente 80:20. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden adicionalmente un corticosteroide que contiene solución o suspensión. En algunas realizaciones, el corticosteroide que contiene solución o suspensión contiene un corticosteroide que es diferente de aquel encontrado en las micropartículas.

[0078] La invención también proporciona métodos para retrasar, detener o reversar el daño de tejido estructura progresivo asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una población de micropartículas seleccionada de las

siguientes poblaciones: (i) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas; (ii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas; (iii) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas; y (iv) una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas. En algunas realizaciones, la población de micropartículas libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA).

[0079] La invención también proporciona métodos para retrasar, detener o reversar el daño de tejido estructura progresivo asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una preparación de liberación sostenida o controlada seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase B que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase B, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de la matriz de micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (ii)

una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase A que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase A, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; (iii) una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase C que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase C, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico; y (iv) una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase D que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase D, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico. En algunas realizaciones, la preparación de liberación controlada o sostenida libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA).

[0080] La invención también proporciona métodos para retrasar, detener o reversar el daño de tejido estructura progresivo asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación seleccionada de las siguientes preparaciones: (i) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro

de 80:20 a 60:40; (ii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 50:50; (iii) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 50:50; y (iv) una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (1) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (2) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (3) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 50:50. En algunas realizaciones, la formulación libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA).

[0081] En algunas realizaciones, la población de micropartículas, la preparación de liberación controlada o sostenida o la formulación se administra como una o más

inyecciones intra-articulares. En algunas realizaciones, el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis aguda por gota, y sinovitis. En algunas realizaciones, el paciente tiene bursitis aguda, bursitis subaguda, tenosinovitis no específica aguda, o epicondilitis.

[0082] La invención también proporciona métodos para retardar, detener, reversar o de otra forma inhibir el daño de tejido estructura progresivo asociado con enfermedad inflamatoria crónica, por ejemplo, daño a cartílago asociado con osteoartritis. En una realización, el método incluye la administración a un paciente, por ejemplo la administración local, de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más corticosteroides en una formulación, en donde la formulación libera los corticosteroides durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA). Los métodos para evaluar el efecto de las formulaciones de corticosteroide en la evolución de la enfermedad incluyen estudios clínicos controlados que evalúan los puntos clínicos finales y/o emplear tecnologías de formación de imágenes tal como, por ejemplo Formación de Imágenes de Resonancia Magnética (MRI), para determinar los efectos en la estructura en tejidos crónicamente inflamados, por ejemplo los efectos en el volumen del cartílago y otras estructuras articulares y peri-articulares en osteoartritis y artritis reumatoide. (Ver por ejemplo, Eckstein F, et al. "Magnetic resonance imaging (MRI) articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment." *Osteoarthritis Cartilage* 14 Suppl A (2006): A46-75; Lo GH, et al. "Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density." *Arthritis Rheum* 52 (2005): 2814-21; y Lo GH, et al. "The ratio of medial to lateral tibial plateau bone mineral density and compartment-specific tibiofemoral osteoarthritis." *Osteoarthritis Cartilage* 14 (2006): 984-90 los contenidos de cada uno se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad.) Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionada aquí parecen exhibir pocos o no

exhibir efectos negativos, por ejemplo, daño de tejido estructural, y de datos y estudios preliminares descritos en los Ejemplos adelante, estas formulaciones de micropartículas de corticosteroides parecen tener un efecto positivo, por ejemplo, retrasar, detener o reversar el daño de tejido estructural.

[0083] La invención también proporciona métodos para tratamiento del dolor y/o inflamación de un paciente al administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más corticosteroides en una formulación, en donde la formulación libera los corticosteroides durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA).

[0084] La invención también proporciona métodos para fabricar las formulaciones de micropartículas de corticosteroides. La formulación de micropartículas proporcionadas aquí se puede fabricar utilizando cualquiera de una variedad de métodos adecuados.

[0085] Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase B, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en los Ejemplos proporcionados adelante. Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase B, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en la Patente Estadounidense No. 7,261,529 y la Patente Estadounidense No. 7,758,778, cuyos contenidos se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad. Por ejemplo, las micropartículas se fabrican utilizando un proceso de evaporación de solvente en donde el corticosteroide Clase B se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y la mezcla se trata para retirar el solvente de la mezcla, produciendo por lo tanto micropartículas.

[0086] En algunas realizaciones, el proceso de evaporación de solvente utiliza un aparato de lecho fluido o de secado por rociado para retirar el solvente y producir micropartículas. En algunas realizaciones, el proceso de evaporación de solvente utiliza un disco de centrifugado. Por ejemplo, el disco de centrifugado es el disco de centrifugado como se describe en la Patente Estadounidense No. 7,261,529 y la Patente Estadounidense No. 7,758,778.

[0087] Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase B, en algunas realizaciones en donde el corticosteroide Clase B es TCA, las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde TCA se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega un solvente acuoso para producir micropartículas.

[0088] Para las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase A, C y/o D, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en los Ejemplos proporcionados adelante. Para Las formulaciones de corticosteroides Clase A, C y/o D, en algunas realizaciones, las micropartículas se fabrican como se describe en la Publicación PCT No. WO 951 13 799, cuyos contenidos se incorporan por la presente mediante referencia en su totalidad. Por ejemplo, las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde el corticosteroide Clase A, el corticosteroide Clase C y/o el corticosteroide Clase D se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega al solvente acuoso para producir micropartículas.

[0089] Se contempla que en donde sea apropiado, cualquier realización de la presente invención se puede combinar con una o más de otras realizaciones de la presente invención, aunque las realizaciones se describen bajo diferentes aspectos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0090] La Figura 1 es una gráfica que describe las concentraciones intra-articulares (línea sólida superior) y las concentraciones sistémicas (línea sólida inferior) del glucocorticoide administrado de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención luego de inyección intra-articular. La concentración sistémica de glucocorticoides asociados con la supresión clínicamente significativa del eje HPA se muestra como la línea punteada inferior. La línea punteada superior representa la concentración intra-articular mínima requerida para mantener eficacia (definida como alivio del dolor e inflamación, o retrasar, detener, o reversar el daño estructural a los tejidos provocado por enfermedades inflamatorias. La liberación sostenida del corticosteroide proporciona suficientes concentraciones intra-articulares para mantener eficacia a largo plazo, y tiene efecto clínicamente insignificante, transitorio en el eje HPA.

[0091] La Figura 2 es una gráfica que describe el cambio en la sensibilidad durante el tiempo para la supresión de la producción endógena de Cortisol EC_{50} (ng/mL) vs. tiempo) para 40 mg de acetónida triamcinolona dado por administración intra-articular.

[0092] La Figura 3 es una gráfica que describe el cambio en la sensibilidad durante el tiempo para la supresión de la producción endógena de Cortisol EC_{50} (ng/mL) vs. tiempo para varios corticosteroides administrados como una inyección intra-articular única en la dosis mencionada.

[0093] La Figura 4 es una gráfica que describe los niveles de plasma de cortisol endógeno durante el tiempo, sin ajuste (Columna 1) para un cambio en la

sensibilidad del eje HPA después de corticosteroides intraarticulares y con ajuste (Columna 2) para un cambio en la sensibilidad del eje HPA después de corticosteroides intra-articular. Estos datos demuestran que la sensibilidad del eje HPA varías con corticosteroide, dosis, y tiempo con implicaciones clínicamente importantes para la selección de dosis para suministro sostenido dentro de un espacio intra-articular.

[0094] La Figura 5 es una gráfica que describe el porcentaje acumulado liberado de una acetonida triamcinolona nominal de 25% (p/p) en micropartículas PLGA 75:25.

[0095] La Figura 6 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días logran menor supresión de cortisol de 35% utilizando micropartículas nominales de PLGA TCA al 25% 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior a la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[0096] La Figura 7 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menor de 35% de supresión de cortisol utilizando micropartículas de PLGA 75:25 nominal al 25%. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[0097] La Figura 8 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado de una segunda preparación de 25% de acetonida triamcinolona nominal en micropartículas de PLGA 75:25 utilizando una preparación alterna.

[0098] La Figura 9 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días que logra menos de 35% de supresión de cortisol utilizando una segunda preparación nominal de micropartículas de PLGA 75:25 al 25% hecha por una preparación alterna. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[0099] La Figura 10 es una gráfica que describe: la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión de cortisol utilizando una segunda preparación nominal de micropartículas de PLGA 75:25 al 25% hecha por una preparación alterna. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00100] La Figura 11 es una gráfica que describe el porcentaje nominal de liberación acumulado de 25% de acetónida triamcinolona en 5% de micropartículas PEG 1450/PLGA 75:25.

[00101] La Figura 12 es una gráfica que describe el porcentaje nominal de liberación acumulado de 25% de acetónida triamcinolona en 10% de micropartículas PEG 3350/PLGA 75:25.

[00102] La Figura 13 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 25% de TCA 5% de PEG 1450/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta

la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00103] La Figura 14 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 25% de TCA 10% de PEG 3350/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00104] La Figura 15 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 25% de TCA 5% de PEG 1450/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00105] La Figura 16 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 25% de TCA 10% de PEG 3350/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[001061] La Figura 17 es una gráfica que describe el porcentaje acumulado de liberación de acetónida triamcinolona de micropartículas nominales de 40%, 25%, 20%, 15% y 10% de TCA que contiene de PLGA 75:25.

[00107] La Figura 18 es una gráfica que describe el porcentaje nominal de liberación acumulado de micropartículas que contienen 25% de TCA PLGA 75:25 (29 kDa) y PLGA 75:25 (54 kDa).

[00108] La Figura 19 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado de acetónida triamcinolona en formulaciones de micropartícula PLGA 50:50.

[00109] La Figura 20 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado nominal de 28.6% de acetónida triamcinolona en PLGA 75:25 más formulaciones de nanopartícula tribloque.

[00110] La Figura 21 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de TCA 10% de Tribloque/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00111] La Figura 22 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de TCA 20% de Tribloque/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior

hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00112] La Figura 23 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de TCA 10% de Tribloque/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00113] La Figura 24 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de TCA 20% de Tribloque/PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00114] La Figura 25 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado nominal de 16.7% de acetónida triamcinolona en peso formulaciones de micropartícula PLGA 75:25 de peso molecular mezclado.

[00115] La Figura 26 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión de cortisol utilizando nominal 16.7% de micropartículas TCA de peso molecular mezclado de PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol,

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

[00116] La Figura 27 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión de cortisol utilizando micropartículas de 16.7% de TCA de peso molecular mezclado nominal de PLGA 75:25. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00117] La Figura 28 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado nominal de 28.6% de acetónida triamcinolona en varias formulaciones de micropartícula de polímero.

[00118] La Figura 29 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado nominal de 28.6% de Prednisolona en formulación de micropartícula de PLGA 50:50.

[00119] La Figura 30 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de PRED PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00120] La Figura 31 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de PRED PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan,

desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00121] La Figura 32 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado nominal de 28.6% de formulación de micropartícula de PLGA de Betametasona 50:50.

[00122] La Figura 33 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de BETA PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00123] La Figura 34 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de BETA PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00124] La Figura 35 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado nominal de 16.7% de formulación de micropartícula de PLGA de Propionato de Fluticasona 50:50.

[00125] La Figura 36 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de

supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 16.7% de FLUT PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00126] La Figura 37 es una gráfica que describe la dosis humana calculada que no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 16.7% de FLUT PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00127] La Figura 38 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado de varias formulaciones de micropartículas de PLGA de Propionato de Fluticasona.

[00128] La Figura 39 es una gráfica que describe el porcentaje de liberación acumulado de la formulación de micropartículas nominal de 28.6% de DEX PLGA 50:50.

[00129] La Figura 40 es una gráfica que describe la dosis humana calculada para lograr supresión transitoria de cortisol y dentro de 14 días lograr menos de 35% de supresión de cortisol y no afecta el eje HPA, menos de 35% de supresión nominal de cortisol utilizando micropartículas de 28.6% de DEX PLGA 50:50. Las líneas punteadas representan, desde la parte superior hasta la inferior de la gráfica, 50% de dosis de inhibición de cortisol, 40% de dosis de inhibición de cortisol, 35% de dosis de inhibición de cortisol y 5% de dosis de inhibición de cortisol.

[00130] Las Figuras 41A-41D son una serie de gráficas que describen los perfiles de concentración media-tiempo de varias dosis de TCA IR y FX006 en plasma de rata luego de dosis intra-articulares únicas. Una formulación de micropartícula de TCA en una formulación de micropartículas de PLGA 75:25, denominado como FX006, dosificado en 1.125 mg que resulta en una absorción muy retrasada de TCA en la circulación sistémica y un C_{max} marcadamente inferior, cuando se compara con TCA IR. Las concentraciones de las primeras 72 hr se presentan en las Figuras 41C y 41D es una escala de tiempo más larga.

[00131] La Figura 42 es una gráfica que describe la inhibición y recuperación de corticosteroides con TCA IR (liberación inmediata) y FX006 (formulación de micropartículas) en ratas.

[00132] La Figura 43 es una gráfica que describe la relación farmacocinética/farmacodinámica (PWPD) de los niveles sistémicos TCA y la inhibición de corticosterona.

[00133] Las Figuras 44A-44C son una serie de gráficas que describen las clasificaciones de análisis de modo de andar, un indicador de dolor, en ratas inyectadas con dosis de acetónida triamcinolona de liberación inmediata (TCA IR) o micropartículas TCA (FX006) en un modelo de osteoartritis. En la Figura 44A, FX006 a 0.28, 0.12 y 0.03 mg (dosis TCA) se expresa como concentraciones TCA de la formulación de dosificación (4.67, 2 y 0.5 mg/ml). En la Figura 44B, FX006 a 0.28 mg (dosis TCA) se expresa como concentraciones TCA de la formulación de dosificación (4.67 mg/ml). De forma similar, TCA IR a 0.03 mg se expresa como triamcinolona a 0.5 mg/ml. En la Figura 44C, FX006 a 0.28, 0.12 y 0.03 mg (dosis TCA) se expresa como las concentraciones TCA de la formulación de dosificación (4.67, 2 y 0.5

mg/ml). De forma similar, TCA IR a 0.06 y 0.03 mg se expresa como triamcinolona a 1 y 0.5 mg/ml.

[00134] La Figura 45 es una gráfica que describe la respuesta pico de dolor luego de reactivaciones repetidas de artritis en la rodilla derecha. Todos los tratamientos se administran como una dosis única IA en la rodilla derecha en el Día 0.

[00135] La Figura 46 es una gráfica que describe el curso de tiempo de recuperación de corticosterona para varios grupos en el estudio de ratas en un modelo de osteoartritis.

[00136] Las Figuras 47A-47B son una serie de gráficas que describen los datos de tiempo-concentración de plasma TCA para varios grupos en el estudio de ratas en un modelo de osteoartritis. Solo los grupos que recibieron las inyecciones de micropartículas TCA (grupos FX006) se muestran en la Figura 47B sobre una escala expandida.

[00137] La Figura 48 es una gráfica que describe las clasificaciones de histopatología de estudio final para varios grupos de tratamiento en el estudio de ratas en un modelo de osteoartritis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00138] La invención proporciona composiciones y métodos para el tratamiento de dolor e inflamación utilizando corticosteroides. Las composiciones y métodos proporcionados aquí utilizan uno o más corticosteroides en una formulación de micropartícula. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son efectivas para tratar el dolor y/o la inflamación con

supresión del eje HPA prolongada mínima y/o otros efectos colaterales a largo plazo de la administración de corticosteroides. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son efectivas en retrasar, detener, reversar o de otra forma inhibir el daño estructural a los tejidos asociados con enfermedad progresiva con la supresión prolongada mínima del eje HPA y/o otros efectos colaterales a largo plazo de la administración de corticosteroides. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y en una forma de liberación sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol están en o por debajo de 35% en el día 14 post-inyección. En algunas realizaciones, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí suministran el corticosteroide en una dosis y en una forma de liberación controlada o sostenida de tal manera que los niveles de supresión de cortisol son insignificantes y/o indetectables en el día 14 post-inyección. Sin embargo, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides en estas realizaciones son efectivas en la ausencia de cualquier supresión significativa del eje HPA. La administración de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí puede resultar en una "absorción rápida" inicial de supresión del eje HPA, por ejemplo, dentro de los primeros pocos días, dentro de los primeros dos días y/o dentro de las primeras 24 horas post-inyección, pero en el día 14 post-inyección, la supresión del eje HPA es menor de 35%.

[00139] Se conoce el uso de micropartículas para administrar corticosteroides (Ver, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense. No. 200803 17805). Adicionalmente, se sabe que los corticosteroides son útiles para el tratamiento sintomático de inflamación y dolor.

[00140] También los nuevos datos sugieren que la sinovitis se puede asociar con el daño estructural, por ejemplo, el deterioro del cartílago y otro deterioro peri-articular

asociado con la evolución de osteoartritis y artritis reumatoide. (Ver por ejemplo, Hill CL, et al. "Sinovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 66 (2007): 1599-603; van den Berg WB, et al. "Synovial mediators of cartilage damage and repair in osteoarthritis." In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. Second ed. Oxford: Oxford University Press (2003): 147-55; Ayrál X, et al. "Sinovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis -- results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients." *Osteoarthritis Cartilage* 13 (2005): 361-7; y Kinvan JR, et al. "Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis." *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006356).

[00141] La administración de corticosteroides, particularmente durante periodos extendidos, puede tener un número de efectos colaterales indeseados. El eje HPA, el mecanismo de retroalimentación interdependiente entre el hipotálamo, la glándula pituitaria y la corteza suprarrenal, se puede suprimir por la administración de corticosteroides, lo que conduce a una variedad de efectos colaterales indeseados. El grado de supresión del eje HPA, y la inhibición relacionada de la producción endógena de Cortisol, se ha atribuido a la potencia del corticosteroide, la dosis, concentración sistémica, unión de proteína, índice de eliminación (Meibohm et al. "Mechanism-based PWP model for the lymphocytopenia induced by endogenous and exogenous corticosteroids." *Int J Clin Pharmacol Ther.* 37(8) (1999):367-76) y, para un corticosteroide, un cambio en la sensibilidad del eje HPA (Derendorf et al. "Clinical PWP modelling as a tool in drug development of corticosteroids." *Int J Clin Pharmacol Ther.* 35(10) 1997: 48 1-8). Adicionalmente, las dosis de corticosteroides intra-articulares asociadas con solo el beneficio limitado de analgésicos a corto plazo y anti-inflamatorios (Hepper et al. "The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies." *J*

Am Acad Orthop Surg. 17(10) 2009: 638-46) se ha asociado con supresión del eje HPA (Habib, "Systemic effects of intra-articular corticosteroids." Clin Rheumatol. 28(7) (2009): 749-56).

[00142] Los cambios en la sensibilidad a los efectos de los corticosteroides durante el tiempo deben alterar la dosificación clínica de los esteroides, pero antes de la invención actual, esto no se había comprendido.

[00143] Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en la descripción que acompaña adelante. Aunque cualesquier métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí se pueden utilizar en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la especificación, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por una persona medianamente experta en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, regirá la presente especificación.

[00144] Definiciones

[00145] Los términos adelante tienen los siguientes significados a menos que se indique de otra forma.

[00146] Una cantidad de un corticosteroide que no "suprime el eje suprarrenal-hipotalámico pituitario (eje HPA)" se refiere a la cantidad de corticosteroide de liberación sostenida suministrada localmente para aliviar el dolor debido a

inflamación, que proporciona una concentración sistémica que no tendrá un efecto clínicamente significativo o "efecto adverso" en el eje HPA. La supresión del eje HPA se manifiesta de manera general por una reducción en la producción endógena de glucocorticoide. Es útil considerar la producción basal y aumentada de glucocorticoides endógenos. Bajo condiciones ordinarias, "sin estrés", la producción de glucocorticoides ocurre a un nivel normal, basal. Existe alguna variación natural de producción durante el curso del día de 24 horas. Bajo condiciones extraordinarias, "con estrés" asociadas con, por ejemplo, infección o trauma y similares, ocurre producción endógena aumentada de glucocorticoides. La producción endógena de Cortisol se puede determinar al medir las concentraciones de glucocorticoides en plasma, saliva, orina o mediante cualesquier otros medios conocidos en la técnica. Se sabe que las concentraciones sistémicas de corticosteroides pueden suprimir el eje HPA. Por ejemplo, en el día 3 después de una inyección intra-articular se han observado niveles en plasma de 20 mg de hexacetonida triamcinolona, de aproximadamente 3-4 ng/mL. Esto resulta en una supresión del eje HPA del 75% transitoria pero estadísticamente altamente significativa (Derendorf et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration." Clin Pharmacol Ther. 39(3) (1986): 3 13-7) que, sin embargo, no anuncia necesariamente la falla completa de HPA (Habib, "Systemic effects of intra-articular corticosteroids." Clin Rheumatol 28 (2009): 749-756, ver p752 col. 1, para 2, sentencia final). Aunque dicha supresión transitoria se considera de manera general que es aceptable sin efecto clínicamente significativo, supresión más persistente, es decir, semanas, lo que parecería clínicamente perjudicial. En realizaciones de la presente invención, la administración de la formulación puede resultar en una supresión de HPA clínicamente aceptable, particularmente durante el periodo de liberación inicial de la terapia. En algunas realizaciones de la presente invención, la administración de la formulación no resultará en ningún nivel significativo de supresión HPA, que no incluye supresión detectable HPA,

particularmente durante el periodo de liberación inicial de la terapia. Durante el periodo posterior o de liberación sostenida de la terapia, se pueden liberar corticosteroides adicionales dentro del plasma. Sin embargo, los niveles de plasma durante este periodo serán de manera general menores de aquellos durante el periodo de liberación inicial, si ocurre cualquier liberación de corticosteroides, y no se asociará con la supresión del eje HPA. Adicionalmente, los eventos adversos asociados con la administración exógena de corticosteroides, por ejemplo, hiperglicemia, hipertensión, humor alterado, etc. no se observará de manera general. Preferiblemente, el número de eventos adversos clínicos durante este periodo no excederá sustancialmente el número logrado por una formulación de liberación inmediata sola o por KENALOGTM o su bioequivalente y, preferiblemente, será menor que durante el periodo de liberación inicial anterior de la terapia, si ocurre cualquier liberación de corticosteroides. Alternativamente, uno puede determinar la supresión de la formulación en HPA al medir la producción endógena de Cortisol. Sin embargo, la formulación se puede considerar como que evita la supresión clínicamente significativa (o adversa) del eje HPA en donde el nivel endógeno de cortisol es sustancialmente igual en el estado constante entre una población de pacientes que reciben una cantidad terapéuticamente benéfica de una formulación de liberación inmediata y aquellas que reciben una cantidad terapéuticamente benéfica de una formulación de liberación sostenida. Dicha formulación podría parecer que no tiene efecto clínicamente significativo en el eje HPA. Alternativamente o adicionalmente, una reducción pequeña pero medible en la producción de glucocorticoides en estado de equilibrio puede resultar de la formulación durante el periodo de liberación sostenida de la terapia con conservación adecuada de la necesidad de respuesta al estrés aumentada durante infección o trauma puede parecer una supresión clínicamente insignificante del eje HPA. Se puede evaluar la producción endógena de glucocorticoides al administrar varias dosis de la hormona adrenocorticotropina o mediante otras pruebas conocidas por aquellos expertos en la técnica. Las

realizaciones de la invención actual proporcionan el control de la liberación de corticosteroides, como se puede desear, para no lograr el efecto medible en la producción endógena de glucocorticoides o un efecto objetivo, o un efecto medible que es, sin embargo, sin consecuencia clínica adversa. A este respecto, se ha encontrado que las dosis de corticosteroides intra-articulares que suprime la producción de cortisol en 20-35%, y algunas veces más, proporcionan actividad analgésica e anti-inflamatoria sostenida muy útil. Estos beneficios se logran sin riesgos agudos de hipoadrenalismo y sin riesgos excesivos, después de dosificación intra-articular sostenida, de desarrollar una falta de respuesta suprarrenal en momentos de estrés o para desarrollar una franca falla suprarrenal.

[00147] Como se muestra adicionalmente adelante, los estudios presentados aquí han demostrado que la sensibilidad del eje HPA parece disminuir con el tiempo, esteroides, y dosis. A este respecto, se ha determinado que las dosis estándar de corticosteroides familiares, cuando se examina desde el punto de vista de supresión de eje HPA en estado de equilibrio (es decir, después que ha ocurrido desensibilización), proporciona puntos de referencia clínicamente útiles. Por ejemplo, aunque la prednisolona oral dada a 20 mg de QD produce 73% de supresión de cortisol, incluso 5 mg de QD (considerada una "dosis baja") se asocia con 40% de supresión de la producción endógena de Cortisol. Las dosis en o por debajo de 5 mg de prednisolona por día se considera de manera general que son bien tolerados y no se asocian con la supresión del eje HPA clínicamente significativo (La Rochelle et al., "Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisolone." Am. J. Med. 95 (1993): 258-264). Por lo tanto, hasta aproximadamente 40% de supresión será clínicamente bien tolerada y muy poco probable se asocia con eventos clínicos importantes adversos tal como hipoadrenalismo o cambios en los tejidos blandos o cambios óseos o metabólicos indicadores de exceso de glucocorticoides a largo plazo.

[00148] "Paciente" se refiere a un humano diagnosticado con una enfermedad o afección que se puede tratar de acuerdo con las invenciones descritas aquí. En algunas realizaciones se contempla que las formulaciones descritas aquí también se pueden utilizar en caballos.

[00149] "Suministro" se refiere a cualesquier medios utilizados para colocar el fármaco en un paciente. Dichos medios pueden incluir sin limitación, colocando matrices en un paciente que liberan el fármaco en un área objetivo. Una persona medianamente versada en la técnica reconoce que las matrices se pueden suministrar por una amplia variedad de métodos, por ejemplo, inyección por una jeringa, colocación en un sitio de punción, catéter o ensamble de cánula, o inyección enérgica por un aparato tipo pistola o mediante colocación en un sitio quirúrgico en un paciente durante cirugía.

[00150] Los términos "tratamiento" y "tratar" un paciente se refieren a reducir, aliviar, detener, bloquear, o evitar los síntomas de dolor y/o inflamación en un paciente. Como se utiliza aquí, "tratamiento" y "tratar" incluye el alivio parcial de los síntomas así como también como el alivio completo de los síntomas durante un periodo. El periodo puede ser horas, días, meses, o incluso años.

[00151] Una cantidad "efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un fármaco o agente farmacológicamente activo significa una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado, por ejemplo, analgesia. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar por un experto en la técnica utilizando experimentación de rutina.

[00152] "Sitio de dolor de un paciente" se refiere a cualquier área dentro del cuerpo que provoca dolor, *por ejemplo*, una articulación de la rodilla con osteoartritis, dolor de nervio ciático provocado en la raíz del nervio, fibras nerviosas que crecen en los desgarros anulares en los discos que provocan dolor de espalda, dolor de articulación temporo-mandibular (TMJ), *por ejemplo* dolor TMJ asociado con trastorno de articulación temporo-mandibular (TMD) o dolor irradiado de los espacios epidurales o perineurales. El dolor percibido por el paciente puede resultar de respuestas inflamatorias, estímulos mecánicos, estímulos químicos, estímulos térmicos, así como también alodinia.

[00153] Adicionalmente, el sitio de dolor de un paciente puede comprender un sitio o sitios múltiples en la médula, tal como entre la vértebra cervical, torácica, o lumbar, o puede comprender un sitio o múltiples sitios ubicados dentro del área inmediata de las articulaciones inflamadas o lesionadas tal como el hombro, la cadera, u otras articulaciones.

[00154] Un material "biocompatible" se refiere a un material que no es tóxico para el cuerpo humano, este no es carcinogénico y debe inducir inflamación limitada o no inflamación en los tejidos corporales. Un material "biodegradable" se refiere a un material que se degrada mediante los procesos corporales (*por ejemplo*, enzimático) para productos fácilmente desechados por el cuerpo o absorbidos en el tejido corporal. Los productos biodegradados también deben ser biocompatibles con el cuerpo. En el contexto de los sistemas de suministro de fármaco intra-articular para los corticosteroides, se pueden utilizar dichos polímeros para fabricar, sin limitación: micropartículas, micro-esferas, matrices, matrices de micropartícula, matrices de microesfera, cápsulas, hidrogeles, barras, obleas, píldoras, liposomas, fibras, gránulos, u otras composiciones de suministro farmacéuticas apropiadas que puede administrar un médico en la articulación. Los polímeros biodegradables se degradan

en residuos no tóxicos que el cuerpo retira fácilmente o degrada o disuelve en forma lenta y se expulsan del cuerpo intactos. Los polímeros se pueden curar ex-vivo formando una matriz sólida que incorpora el fármaco para liberación controlada a una región inflamada. Los polímeros biodegradables adecuados pueden incluir, sin limitación material biocompatible biodegradable natural o sintético. Los polímeros naturales incluyen, pero no se limitan a, proteínas tal como albúmina, colágeno, poli(aminoácidos), gelatina sintética y prolaminas; glicosaminoglicanos, tal como ácido hialurónico y heparina; polisacáridos, tal como alginatos, chitosan, almidón, y dextranos; y otros polímeros biodegradables que ocurren en forma natural o químicamente modificados. Los materiales biocompatibles biodegradables sintéticos incluyen, pero no se limitan, poli(lacturo-coglicoluro) (PLGA), polilacturo (PLA), poliglicoluro (PG), ácido polihidroxibutírico, poli(trimetileno carbonato), policaprolactona (PCL), polivalerolactona, poli(ácidos alfa hidroxí), poli(lactonas), poli(amino-ácidos), poli(anhídridos), policetales poli(arilatos), poli(ortoésteres), poliuretanos, politioésteres, poli(ortocarbonatos), poli(fosfoésteres), poli(éster-co-amida), poli(lacturo-co-uretano, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), PVA-g-PLGA, copolímero PEGT-PBT (poliactivo), metacrilatos, poli(N-isopropilacrilamida), PEO-PPO-PEO (pluronic), copolímeros de PEO-PPO-PAA, y mezclas de PLGA-PEO-PLGA y copolímeros de los mismos y cualesquiera combinaciones de los mismos. El material biocompatible biodegradable puede incluir una combinación de materiales biocompatibles biodegradables. Por ejemplo, el material biocompatible biodegradable puede ser un tribloque, u otra formación multi-bloque en donde se unen una combinación de polímeros biocompatibles biodegradables. Por ejemplo, el tribloque puede ser PLGA-PEG-PLGA.

[00155] **Enfermedades Que Se Pueden Tratar Utilizando Formulaciones de Esta Invención**

[00156] Se dan adelante descripciones de diversas realizaciones de la invención. Aunque estas realizaciones se ejemplifican con referencia para tratamiento del dolor de articulaciones asociado con osteoartritis, artritis reumatoide y otro trastorno de las articulaciones, se debe inferir que la invención es solo para estos usos. Más bien, se contempla que las realizaciones de la presente invención serán útiles para tratar otras formas de dolor de articulaciones mediante administración en los espacios articular y periarticular. Adicionalmente, se entenderá que para algunas realizaciones la inyección cerca a una articulación puede ser equivalente a las inyecciones en esta articulación. También se contempla que las realizaciones de la presente invención pueden ser útiles para inyección o administración en los tejidos blandos o lesiones. Cualquiera y todos los usos de las palabras y referencias específicas son simplemente para detallar diferentes realizaciones de la presente invención.

[00157] La administración local de una formulación de micropartículas de corticosteroides puede ocurrir, por ejemplo, mediante inyección dentro del espacio intra-articular, el espacio peri-articular, los tejidos blandos, lesiones, espacio epidural, espacio perineural, o el espacio foramenal en o cerca al sitio de dolor de un paciente y/o el daño de tejido estructural. La inyección local de las formulaciones descritas aquí en los espacios articular o periarticular puede ser útil en el tratamiento de, por ejemplo, artritis reumatoide juvenil, ciática y otras formas de dolor radicular (*por ejemplo*, brazo, cuello, lumbar, tórax), artritis soriática, artritis aguda por gota, neuroma de Morton, bursitis aguda y subaguda, subtenosinovitis no específica aguda y subaguda y epicondilitis, carditis reumática aguda y espondilitis anquilosante. La inyección de las micropartículas descritas aquí en los tejidos blandos o lesiones puede ser útil en el tratamiento de, por ejemplo, alopecia areata, lupus discoide, eritematoso; queloides, lesiones hipertróficas localizadas, lesiones inflamatorias infiltradas de granuloma anular, liquen plano, liquen simple crónico (neurodermatitis), soriasis y placas soriáticas; necrobiosis lipóidica diabetorum, y artritis soriática. La

inyección de las micropartículas descritas aquí dentro de los espacios epidurales se puede utilizar en el tratamiento de, por ejemplo, claudicación neurogénica. También pueden ser útiles inyecciones intramusculares o de otros tejidos blandos o en lesiones para proporcionar exposiciones sistémicas que son efectivas en el control de afecciones alérgicas incapacitantes (que incluyen pero no se limitan a asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, rinitis alérgica primaveral o estacionaria, enfermedad del suero, reacciones a la transfusión), dermatitis herpetiformis vesicular, dermatitis exfoliante, micosis fungoides, pemfigo, eritema severo multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria en conjunto con mineralocorticoides cuando sean aplicables; hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer, tiroiditis no supurativa, exacerbaciones de enteritis regional y colitis ulcerativa, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia de Blackfan Diamond), aplasia de glóbulos rojos puros, casos seleccionados de trombocitopenia secundaria, triquinosis con implicación del miocardio o neurológica, meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoide o bloqueo inminente cuando se utiliza concurrentemente con quimioterapia antituberculosa apropiada, manejo paliativo de leucemias y linfomas, exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, edema cerebral asociado con tumor cerebral primario o metastásico o craneotomía, para inducir diuresis o remisión de proteinuria en síndrome nefrótico idiopático, o para inducir diuresis o remisión de proteinuria en lupus eritematoso, beriliosis, sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar diseminada o fulminante (cuando se utiliza concurrentemente con quimioterapia antituberculosa apropiada), neumonías eosinófilas idiopáticas, sarcoidosis sintomática, dermatomiositis, polimiositis, y lupus eritematoso sistémico, dolor post-operatorio y inflamación.

[00158] En una realización, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son útiles para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la evolución de ciática. En una realización, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son útiles para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la evolución de trastorno de articulación temporo-mandibular (TMD).

[00159] En una realización, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí son útiles en tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la evolución de claudicación neurogénica secundaria a estenosis espinal lumbar (LSS). El LSS implica estrechamiento del canal espinal con posible compresión neural posterior (clasificado por anatomía o etiología). La claudicación neurogénica (NC) es un síntoma de contraste de estenosis lumbar, en el que la columna de la médula espinal (o los canales que protegen las raíces nerviosas) se estrecha en la espalda inferior. Este estrechamiento también puede ocurrir en los espacios entre las vértebras en donde los nervios dejan la espina para viajar a otras partes del cuerpo.

[00160] Las micropartículas de la invención se utilizan para tratar, aliviar un síntoma de, mejorar y/o retrasar la evolución de pacientes que sufren de NC secundario a LSS. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides se pueden administrar, por ejemplo, mediante inyección epidural de esteroides (ESI).

[00161] La administración de una formulación de micropartículas de corticosteroides, por ejemplo, una formulación de micropartículas TCA, a un paciente que sufre de una enfermedad inflamatoria tal como osteoartritis o artritis reumatoide, se considera exitosa si se alcanza cualquiera de una variedad de resultados laboratorios o clínicos. Por ejemplo, la administración de una formulación de micropartículas de corticosteroides se considera exitosa si uno o más de los síntomas asociados con la

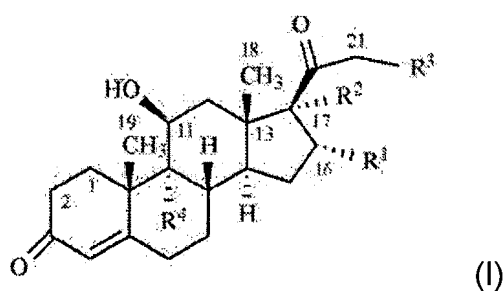
enfermedad se alivia, reduce, inhibe o no progresa a un estado adicional, es decir, peor. La administración de una formulación de micropartículas de corticosteroides se considera exitosa si la enfermedad, por ejemplo, una enfermedad artrítica u otra enfermedad inflamatoria, entra en remisión o no evoluciona a un estado adicional, es decir, un estado de empeoramiento.

[00162] También, cualquiera y todas las alteraciones y modificaciones adicionales de la invención, como ocurrirían para una persona medianamente experta en la técnica, pretenden estar dentro del alcance de la invención.

[00163] **Selección de Corticosteroides y Dosificación del Fármaco**

[00164] Los corticosteroides asociados con las realizaciones de la presente invención pueden ser cualquier hormona esteroide sintética o que ocurre en forma natural. Los corticosteroides que ocurren en forma natural se secretan por la corteza suprarrenal o generalmente el cuerpo humano.

[00165] Las moléculas de corticosteroides tienen la siguiente estructura básica:



[00166] Los corticosteroides se han clasificado en cuatro grupos diferentes (A, B, C, y D). (Ver por ejemplo, Foti et al. "Contact Allergy to Topical Corticosteroids: Update and Review on Cross-Sensitization." Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovey 3 (2009): 33-39; Coopman et al., "Identification of cross-reaction patterns in

allergic contact dermatitis to topical corticosteroids." Br J Dermatol 121 (1989): 27-34). Los corticosteroides Clase A son tipos de hidrocortisona sin modificación del anillo D o los ésteres de cadena corta o C20-C21 en C20-C21. Los ejemplos principales de corticosteroides Clase A incluyen prednisolona, hidrocortisona y metilprednisolona y su acetato de éster, fosfato y succinato de sodio, cortisona, prednisona, y pivalato de tixocortol. Los corticosteroides Clase B son los tipos acetonida triamcinolona (TCA) con modificaciones cis/cetálicas o diólicas en C16-C17. Los ejemplos principales de corticosteroides Clase B incluyen acetonida triamcinolona (TCA), fluocinolona acetonida, amcinonida, desonida, fluocinonida, halcinonida, budesonida, y flunisolida. Los corticosteroides Clase C son los tipos betametasona con una mutilación -CH₃ en C16, pero sin esterificación en C17-C21. Los ejemplos principales de los corticosteroides Clase C incluyen betametasona, dexametasona, desoximetasona, fluocortolona, y halometasona. Los corticosteroides Clase D son los tipos esterificados clobetasona o hidrocortisona con una cadena larga en C17 y/o C21 y sin grupo metilo en C16. Los ejemplos principales de los corticosteroides Clase D incluyen fluticasona, butirato clobetasona, propionato clobetasol, hidrocortisona- 17-aceponato, hidrocortisona- 17-butirato, dipropionato beclometasona, betametasona- 17-valerato, dipropionato betametasona, aceponato metilprednisolona, y prednicarbato.

[00167] Para la presente invención ejemplos no limitantes de corticosteroides pueden incluir: betametasona, acetato de betametasona, dipropionato de betametasona, betametasona 17- valerato, cortivazol, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de sodio dexametasona, hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, probutato de hidrocortisona, fosfato de sodio de hidrocortisona, succinato de sodio de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succionato de sodio de

metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, metasulfobenzoato de prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona, esteagato de prednisolona, tebutato de prednisolona, triamcinolona, acetonida triamcinolona, acetonida triamcinolona - palmitato, benetonida triamcinolona, diacetato de triamcinolona, triamcinolona hexacetona, alclometasona, dipropionato de alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, monohidrato de dipropionato de beclometasona, budesonida, butixocort, propionato butixocort, ciclesonida, ciprocinonida, clobetasol, propionato de clobetasol, clocortolona, clobetasona, butirato de clobetasona, pivalato de clocortolona, cloprednol, cortisona, acetato de cortisona, deflazacort, domoprednato, deprodona, propionato de deprodona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, acetato de desoxicortona, diclorisona, diflorasona, diacetato de diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, acetonida fluclorolona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, pivalato de flumetasona, flunisolida, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, fluocortin, fluocortolona, fluorometolona, fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, acetato de fluorometolona, fluoximesterona, fluperolona, fluprednidenol, acetato de fluprednidenol, fluprednisolona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, halopredona, acetato de halopredona, hidrocortamato, isoflupredona, acetato de isoflupredona, itrocinonida, loteprednol etabonato, mazipredona, meclorisona, dibutirato de meclorisona, medrisona, meprednisona, mometasona, furoato de mometasona, monohidrato de furoato de mometasona, nivacortol, parametasona, acetato de parametasona, prednazolina, prednicarbato, prednisolona, prednilideno, procinonida, rofleponida, rimexolona, timobesona, tipredano, tixocortol, pivalato de tixocortol y tralonida.

[00168] Las realizaciones de la invención incluyen utilizar corticosteroides de liberación sostenida suministrados para tratamiento del dolor en dosificaciones que

75

no suprimen adversamente el eje HPA. Dichas cantidades que se suministran localmente para aliviar dolor debido a inflamación, proporcionarán una concentración sistémica que no tiene un efecto adverso medible en el eje HPA (las diferencias si ninguna es significativa debido a cualesquiera diferencias están dentro de la variabilidad normal del ensayo) o, según se desee, pueden tener efecto medible pero clínicamente insignificante en el eje HPA (el cortisol basal se suprime a algún grado medible pero se conservan en forma adecuada las respuestas al estrés). Las realizaciones adicionales de la invención incluyen dosis durante un segundo periodo seleccionado para ajustar un cambio en la sensibilidad del eje HPA para la supresión luego de exposición durante un primer periodo al corticosteroide (Figura 1).

[00169] Las realizaciones adicionales incluyen dosis durante el primer y/o segundo periodos seleccionados para ajustar los cambios específicos de corticosteroides (o dosis potencialmente específicas y corticosteroides) en el índice de cambio de la sensibilidad del eje HPA para la supresión que empieza con exposición inicial. Para los corticosteroides clínicamente efectivos, el índice de cambio de la sensibilidad del eje HPA a corticosteroides exógenos es no uniforme y no lineal (Figura 2). El índice y patrón de cambio en dicha sensibilidad varía ampliamente como una función del corticosteroide particular que se selecciona (Figura 3).

[00170] Finalmente, es posible caracterizar completamente el cambio en la sensibilidad vs. tiempo matemáticamente como el “decaimiento” (no lineal, exponencial) de la sensibilidad desde el valor inicial al final, en donde se han determinado los parámetros de decaimiento (Tabla 1) a partir de los datos adicionales descritos aquí.

Tabla 1. Parámetro de Decaimiento en Cambio en la Sensibilidad del Eje HPA vs. Corticosteroide y Dosis*

27
76

<u>Corticosteroide</u>	<u>Parámetro 6 de Decaimiento (tiempo⁻¹)</u>
Fosfato/Acetato de Betametasona (7 mg)	0.024
Acetonida triamcinolona (40 mg)	0.005
Hexacetonida triamcinolona (20 mg)	0.070

* La inhibición de la síntesis endógena de cortisol se puede relacionar con concentración de corticosteroide exógena mediante las siguientes ecuaciones:

1. $E = \frac{E_{max} \cdot C^n}{(EC_{50})^n + C^n}$ en donde E = efecto, E_{max} = efecto máximo, C = concentración de corticosteroide exógeno, EC₅₀ = concentración a $\frac{1}{2} E_{max}$, y n = el factor Hill ("forma", o "pendiente"); y

[00171] Utilizar este método permite la determinación de "δ", el parámetro que describe el decaimiento exponencial desde el EC₅₀ inicial hasta el final. Se utiliza la minimización de mínimos cuadrados para obtener el mejor ajuste δ.

[00172] Estos nuevos hallazgos con respecto al índice y patrón de cambio de sensibilidad a la inhibición y la carencia de predicibilidad de dichos índices y patrones sobre la base de, por ejemplo, potencia esteroide, tienen implicaciones significativas para la selección de la dosis clínicamente apropiada. Aquellos expertos en la técnica apreciarán la importancia de un cambio en la sensibilidad a la supresión del eje HPA y también apreciará la complejidad y aspectos contra-intuitivos de varios de estos nuevos hallazgos (Tabla 1).

[00173] Como un resultado de estos hallazgos clínicos, se ha determinado el rango de dosis para lograr analgesia clínicamente útil, con modulación mínima o controlada del eje HPA, en concentraciones en estado de equilibrio de varios corticosteroides (Tabla 2). En particular, parece que las dosis diarias de corticosteroides en concentraciones en estado de equilibrio, son aproximadamente 3- a 7- veces mayor que aquellas predichas por la técnica anterior (Meibohm, 1999).

77

Tabla 2. Dosis (mg/d), ajustada para características de corticosteroide individual intra-articular, para la supresión esperada de la producción endógena de Cortisol en estado de equilibrio.

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

Tabla 2A. Dosis total Suministrada (mg/mes), ajustada para características de corticosteroide individual intra-articular, para la supresión esperada de la producción endógena de Cortisol en estado de equilibrio.

Corticosteroide	Inhibición de Cortisol			
	10%	20%	35%	50%
betametasona	6.0	15.0	30.0	54.0
budesonida	6.0	18.0	36.0	66.0
des-ciclesonida	189.0	429.0	921.0	1710.0
dexametasona	6.0	12.0	27.0	48.0
flunisonida	15.0	36.0	78.0	144.0
fluticasona	3.0	9.0	18.0	33.0
mometasona	12.0	27.0	60.0	111.0
metilprednisolona	21.0	48.0	105.0	195.0
prednisolona	24.0	57.0	120.0	225.0
Acetonida de triamcinolona	12.0	24.0	51.0	96.0
hexacetonida triamcinolona	6.0	12.0	27.0	48.0

[00174] Se pueden administrar dosis mayores de corticosteroides exitosamente mediante inyección intra-articular, maximizando la probabilidad de observar respuestas anti-inflamatorias y analgésicas mientras que se minimizan o eliminan los eventos adversos de la supresión del eje HPA o de otra forma la exposición excesiva

78

de tejido, es de consecuencia clínica profunda para mejorar el tratamiento de pacientes con artritis.

[00175] Adicionalmente, con estas dosis diarias continuas de corticosteroides intra-articulares, es posible determinar las concentraciones de nivel de plasma sistémicas relacionadas (Tabla 3) que produciría la inhibición objetivo de cortisol y no más allá, mientras esto retiene la actividad analgésica y anti-inflamatoria clínicamente importante dentro de la articulación. Estas concentraciones de plasma se predicen sobre la base de los datos de exposición a corto plazo (es decir, menor de 8 días) a los corticosteroides. Con exposición mayor a los corticosteroides, el "decaimiento" (es decir, declinación) de la sensibilidad a los corticosteroides puede continuar resultando en valores mayores que aquellos enumerados en la Tabla 3. Los niveles calculados en la Tabla 3 son cálculos puramente hipotéticos con base en datos humanos con dosis de nivel de liberación inmediatas de la literatura. Con dosificaciones de liberación sostenida, la mayor parte del fármaco puede ser capaz de ser suministrado sin observar un nivel aumentado de inhibición de cortisol después del periodo inicial de adsorción rápida. Un nivel dado de concentración de plasma actualmente puede proporcionar menos inhibición que se prediciría o calcularía utilizando los niveles humanos IR de la literatura.

Tabla 3. Concentraciones de corticosteroide en plasma asociadas con niveles objetivo de inhibición de cortisol en estado de equilibrio.

Concentración de Corticosteroide en Plasma asociada con los Niveles					
Objetivos de Inhibición de Cortisol (%)					
Corticosteroide	5%	10%	20%	35%	50%
Betametasona (ng/mL)	0.33	0.70	1.57	3.38	6.27
budesonida (ng/mL)	0.60	1.27	2.85	6.14	11.40
des-ciclesonida (ng/mL)	0.55	1.16	2.61	5.63	10.45
dexametasona (ng/mL)	0.21	0.44	1.00	2.15	3.99
flunisonida (ng/mL)	0.18	0.38	0.86	1.84	3.42
fluticasona (ng/mL)	0.04	0.08	0.19	0.4 1	0.76
mometasona (ng/mL)	0.15	0.32	0.7 1	1.54	2.85
metilprednisolona (ng/mL)	0.68	1.44	3.23	6.96	12.92

80
79

prednisolona (ng/mL)	1.64	3.46	7.79	16.79	31.16
acetonida triamcinolona (ng/mL)	0.19	0.40	0.90	1.95	3.61
hexacetonida triamcinolona (ng/mL)	0.10	0.21	0.48	1.02	1.90

[00176] Los estudios presentados aquí demuestra durante el primer tiempo el descubrimiento del curso de tiempo de cambios en la sensibilidad del eje HPA a corticosteroides exógenos. Adicionalmente, las dosis medias y los niveles medios de plasma mostrados en las Tablas 2 y 3 anteriores son aquellos alcanzados después del estado constante, que requiere aproximadamente 4 a 24 días dependiendo del corticosteroide en cuestión. El compañero post-dosis pero transitorio en estado de pre-equilibrio para varios corticosteroides se ha descrito en las Figuras 2, 3, y 4. También es importante observar que los datos sugieren que los beneficios cuidadosamente controlados de la liberación sostenida intra-articular de un corticosteroide de interés persistirá más cuando continua la liberación.

[00177] En una realización preferida, una formulación de liberación sostenida de componente único la formulación libera una dosis (en mg/día) que suprime el eje HPA mediante no más de entre 5 - 40% en estado de equilibrio como se muestra en la Tabla 2, más preferiblemente no más de entre 10 - 35% en estado de equilibrio como se muestra en la Tabla 2. Estas dosis son terapéuticamente efectivas sin efectos colaterales adversos.

[00178] En otra realización preferida, la formulación de liberación sostenida de componente único libera una dosis (en mg/día) que no suprime en forma medible el eje HPA en estado de equilibrio. Estas dosis son terapéuticamente efectivas sin efectos colaterales adversos.

81
80

[00179] En otra realización en donde un componente de liberación inmediata y un componente de liberación sostenida de la formulación están presentes, la liberación inmediata sería como se muestra en la Tabla 4 y la dosis de liberación sostenida sería una dosis (en mg/día) que suprime el eje HPA en no más de entre 5 - 40% como se muestra en la Tabla 2, más preferiblemente no más de entre 10 - 35% como se muestra en la Tabla 2. Adicionalmente, se espera que las dosis de liberación sostenida descritas previamente seguirán dosis de liberación inmediata como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Dosis relativas de liberación inmediata (mg)

Corticosteroide	Dosis de liberación inmediata
	O
Betametasona ¹	5-20
budesonida ²	7-28
des-ciclesonida ²	177-713
dexametasona ²	5-20
flunisonida ²	15-60
fluticasona ²	3-12
mometasona ²	11-44
Metilprednisolona ¹	40-160
prednisolona ²	25-100
acetonida triamcinolona ¹	10-40
hexacetonida triamcinolona ¹	10-40

¹ dosis clínicas ² dosis calculadas

[00180] Plataformas de Suministro de Liberación Sostenida

[00181] Se conoce en la técnica la fabricación de micropartículas o métodos para elaborar micropartículas de polímero biodegradables. Las micropartículas de cualquiera de los polímeros biodegradable mencionados adelante pueden estar hechas por, pero no limitadas a, secado por rociado, evaporación de solvente,

separación de fase, secado por rociado, recubrimiento de lecho fluidizado o combinaciones de los mismos.

[00182] En ciertas realizaciones de la invención, las micropartículas están hechas de un polímero biodegradable que puede incluir, sin limitación, materiales biocompatibles sintéticos o naturales. Los polímeros naturales incluyen, pero no se limitan a, proteínas tal como albúmina, colágeno, poli(aminoácidos) de gelatina sintética, y prolaminas; glicosaminoglicanos, tal como ácido hialurónico y heparina; polisacáridos, tal como alginatos, chitosan, almidón, y dextranos; y otros polímeros biodegradables químicamente modificados o que ocurren en forma natural. Los materiales biocompatibles biodegradables sintéticos incluyen, pero no se limitan al grupo que comprende de, poli(lacturo-co-glicoluro) (PLGA), polilacturo (PLA), poliglicoluro (PG), ácido polihidroxibutírico, poli(trimetileno carbonato), policaprolactona (PCL), polivalerolactona, poli(ácidos alfa-hidroxi), poli(lactonas), poli(amino-ácidos), poli(anhídridos), policetales poli(arilatos), poli(ortoésteres), poli(ortocarbonatos), poli(fosfoésteres), poli(ester-co-amida), poli(lacturo-co-uretano, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), PVA-g- PLGA, copolímero PEGT-PBT(poliactivo), poliuretanos, politioésteres, metacrilatos, poli(N-isopropilacrilamida), PEO-PPO-PEO (pluronic), copolímeros de PEO-PPO-PAA, y mezclas de PLGA-PEO-PLGA y copolímeros de los mismos, configuraciones de polímero multi-bloque tal como PLGA-PEG-PLGA, y cualesquier combinaciones de los mismos. Estos polímeros se pueden utilizar para elaborar composiciones de liberación controlada o liberación sostenida descritas aquí.

[00183] En una realización preferida, las micropartículas se forman de poli(ácido d,l-láctico- glicólico) (PLGA), que está comercialmente disponible de fuentes. Los copolímeros biodegradables PLGA están disponibles en un amplio rango de pesos moleculares y relaciones de ácido láctico a glicólico. Si no se compra de un

proveedor, entonces se pueden preparar copolímeros biodegradables PLGA mediante el procedimiento establecido en la Patente Estadounidense No. 4,293,539 (Ludwig, et al.), cuya descripción se incorpora por la presente mediante referencia en su totalidad. Ludwig prepara dichos copolímeros mediante la condensación de ácido láctico y ácido glicólico en la presencia de un catalizador de polimerización fácilmente removible (*por ejemplo*, una resina de intercambio iónico de ácido fuerte tal como Dowex HCR-W2-H). Sin embargo, se puede utilizar cualquier método adecuado conocido en la técnica para elaborar el polímero.

[00184] En el proceso de co-acervación, un polímero biodegradable adecuado se disuelve en un solvente orgánico. Los solventes orgánicos adecuados para los materiales poliméricos incluyen, pero no se limitan a acetona, hidrocarburos halogenados tal como cloroformo y cloruro de metileno, hidrocarburos aromáticos tal como tolueno, hidrocarburos aromáticos halogenados tal como clorobenceno, y éteres cíclicos tal como dioxano. El solvente orgánico que contiene un polímero biodegradable adecuado luego se mezcla con un no solvente tal como solvente con base en silicona. Al mezclar el no solvente miscible en el solvente orgánico, el polímero precipita la solución en la forma de gotas líquidas. Las gotas líquidas luego se mezclan con otro no solvente, tal como heptano o éter petróleo, para formar las micropartículas endurecidas. Las micropartículas luego se recolectan y se secan. Los parámetros de proceso tal como selecciones de solvente y no solvente, relación de polímero/disolvente, temperaturas, velocidad de agitación y ciclos de secado se ajustan para lograr el tamaño de partícula deseado, alisado de superficie, y distribución angosta del tamaño de partícula.

[00185] En los procedimientos de separación de fase o inversión se atrapan los agentes dispersos en el polímero para preparar micropartículas. La separación de fase es similar a la coacervación de un polímero biodegradable. Mediante la adición

de no solvente tal como éter petróleo, al solvente orgánico que contiene un polímero biodegradable adecuado, el polímero se precipita del solvente orgánico para formar micropartículas.

[00186] En el proceso de extracción de sal, se disuelve un polímero biodegradable adecuado en un solvente orgánico miscible en agua. Los solventes orgánicos miscibles en agua para los materiales poliméricos incluyen, pero no se limitan a acetona, como acetona, acetonitrilo, y tetrahidrofurano. El solvente orgánico miscible en agua que contiene un polímero biodegradable adecuado luego se mezcla con una solución acuosa que contiene sal. Las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a electrolitos tal como cloruro de magnesio, cloruro de calcio, o acetato de magnesio y no electrolitos tal como sacarosa. El polímero se precipita del solvente orgánico para formar micropartículas, que se recolectan y secan. Los parámetros de proceso tal como selección de solvente y sal, relación de polímero/disolvente, temperaturas, velocidad de agitación y ciclos de secado se ajustan para lograr el tamaño de partícula deseado, alisado de la superficie, y distribución angosta del tamaño de partícula.

[00187] Alternativamente, las micropartículas se pueden preparar mediante el proceso de Ramstack et al., 1995, se describe en la solicitud de patente internacional publicada WO 95113799, cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad. El proceso de Ramstack et al. proporciona esencialmente una primera fase, que incluye un agente activo y un polímero, y una segunda fase, que se bombean a través de un mezclador estático en un líquido apagado para formar micropartículas que contienen el agente activo. La primera y segunda fases opcionalmente pueden ser sustancialmente inmiscibles y la segunda fase está preferiblemente libre de solventes del polímero y el agente activo e incluye una solución acuosa de un emulsificante.

[00188] En el proceso de secado por rociado, un polímero biodegradable adecuado se disuelve en un solvente orgánico y luego se rocía a través de boquillas en un ambiente seco proporcionado con suficiente temperatura elevada y/o aire que fluye para extraer efectivamente el solvente. Agregar tensoactivos, tal como lauril sulfato de sodio puede mejorar la suavidad de la superficie de las micropartículas.

[00189] Alternativamente, se puede disolver un polímero biodegradable adecuado o se dispersa en fluido supercrítico, tal como dióxido de carbono. El polímero se disuelve en un solvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, antes de mezclar en un fluido supercrítico adecuado o mezclar directamente en el fluido supercrítico y luego rociarlo a través de la boquilla. Los parámetros del proceso tal como índice de rociado, diámetro de la boquilla, relación de polímero/disolvente, y temperaturas, se ajustan para lograr el tamaño de partícula deseado, alisamiento de la superficie, y distribución angosta del tamaño de partícula.

[00190] En un recubrimiento de lecho fluidizado, el fármaco se disuelve en un solvente orgánico junto con el polímero. La solución luego se procesa, *por ejemplo*, a través de un aparato de recubrimiento de suspensión de aire Wurster para formar el producto de microcápsula final.

[00191] Las micropartículas se pueden preparar en un rango de distribución de tamaño adecuado para infiltración local o inyección. El diámetro y forma de las micropartículas se puede manipular para modificar las características de liberación. Adicionalmente, otras formas de partícula, tal como, por ejemplo, formas cilíndricas, también pueden modificar los índices de liberación de un corticosteroide de liberación sostenida por virtud de la relación aumentada del área de superficie a masa inherente a dichas formas geométricas alternativas, con relación a una forma esférica. Las micropartículas tienen un diámetro medio de masa que varía entre

86/85

aproximadamente 0.5 a 500 micras. En una realización preferida, las micropartículas tienen un diámetro medio de masa de entre 10 a aproximadamente 100 micras.

[00192] Las micropartículas de polímero biodegradables que suministran corticosteroides de liberación sostenida se pueden suspender en portadores acuosos o no acuosos adecuados que pueden incluir, pero no se limitan a agua, solución salina, aceites farmacéuticamente aceptables, ceras de baja fusión, grasas, lípidos, liposomas y cualquier otra sustancia farmacéuticamente aceptable que es lipófila, sustancialmente insoluble en agua, y es biodegradable y/o eliminable mediante procesos naturales del cuerpo de un paciente. Se incluyen aceites de plantas tal como vegetales y semillas. Ejemplos incluyen aceites hechos de maíz, sésamo, canola, soya, ricino, maní, oliva, araquís, maíz, almendra, lino, alazor, girasol, colza, coco, palma, babasú, y semillas de algodón; ceras tal como cera carnauba, cera de abeja, y cebo; grasas tal como triglicéridos, lípidos tal como ácidos grasos y ésteres, y liposomas tal como glóbulos rojos acromáticos y capas de fosfolípido.

Carga de Corticosteroide de y Liberación de Micropartículas de Polímeros Biodegradables

[00193] Cuando se incorpora el corticosteroide suministrado intra-articularmente en un polímero biodegradable para liberación sostenida en una articulación en una dosificación que no suprime el eje HPA, las cargas preferidas de dicho corticosteroide son de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% (p/p) del polímero, preferiblemente aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, más preferiblemente aproximadamente 5% a aproximadamente 28% del polímero.

[00194] Como los polímeros biodegradables experimentan bio-erosión gradual dentro de la articulación, el corticosteroide se libera en el sitio inflamado. El perfil de

liberación farmacocinético del corticosteroide mediante el polímero biodegradable puede ser primer orden, orden cero, bi- o multifásico, para proporcionar tratamiento deseado de dolor relacionado con inflamación. En cualquier evento farmacocinético, la bio-erosión del polímero y liberación posterior del corticosteroide puede resultar en una liberación controlada de un corticosteroide de la matriz de polímero. El índice de liberación en dosificaciones que no suprimen el eje HPA se describió anteriormente.

Excipientes

[00195] El índice de liberación del corticosteroide de una matriz de polímero biodegradable se puede modular o estabilizar al agregar un excipiente farmacéuticamente aceptable a la formulación. Un excipiente puede incluir cualquier ingrediente útil que se agrega al depósito de polímero biodegradable que no es un corticosteroide o un polímero biodegradable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir sin limitación lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, PEG, polisorbato 20, polisorbato 80, povidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metil celulosa, y carboximetil celulosa. Un excipiente para modular el índice de liberación de un corticosteroide del depósito de fármaco biodegradable también puede incluir sin limitación formadores de poro, modificadores de pH, agentes de reducción, antioxidantes, y secuestrantes de radical libre.

Suministro de Micropartículas de Corticosteroide

[00196] La administración parenteral de las formulaciones de la invención se puede efectuar mediante inyección intra-articular u otra inyección utilizando una aguja. Para inyectar las micropartículas dentro de una articulación, son adecuadas las agujas que

tienen un calibre de aproximadamente calibre 14-28. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que las formulaciones de la presente invención se pueden suministrar a un sitio de tratamiento mediante otros métodos convencionales, que incluyen catéteres, bombas de infusión, dispositivos de esferos, pistolas de inyección y similares.

[00197] Todas las referencias, patentes, solicitudes de patente u otros documentos citados se incorporan aquí como referencia.

EJEMPLOS

[00198] La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Cabe entender que estos Ejemplos, mientras se indican las realizaciones preferidas de la invención, se dan solo por vía de ilustración. A partir de la discusión anterior y estos Ejemplos, un experto en la técnica puede discernir las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

EJEMPLO 1: Micropartículas de Betametasona o Acetonida triamcinolona de Liberación Sostenida

[00199] En una realización, la formulación de micropartículas contiene un copolímero de DL-lacturo (o L-lacturo) y glicoluro en una relación molar 45:55 (relación molar hasta 75:25) con una viscosidad intrínseca que varía de 0.15 a 0.60 dL/g con un grupo final ácido o éster más el corticosteroide betametasona o acetonida triamcinolona. Si se utiliza betametasona, entonces la betametasona está en la forma de acetato de betametasona, dipropionato de betametasona o una combinación de

los mismos. La cantidad total de betametasona o acetonida triamcinolona incorporada en la micropartícula varía de 10% a 30% (p/p). Las micropartículas se formulan para significar rango de masa medio en tamaño de 10 a 100 micras. La población de micropartículas se formula para ser suministrada a un calibre 19 o aguja mayor. Se pueden agregar excipientes adicionales tal como, pero no limitado a, carboximetilcelulosa de sodio, manitol, polisorbato-80, fosfato de sodio, cloruro de sodio, polietilenglicol para lograr isotonicidad y promover la capacidad de suministro con jeringa. Si se utiliza betametasona, entonces la betametasona incorporada dentro de la población de micropartículas proporciona una liberación inicial (adsorción rápida) de aproximadamente 5-20 mg del fármaco durante un periodo de 1 a 12 horas, seguido por una liberación de fármaco en estado de equilibrio en un índice de aproximadamente 0.1 a 1.0 mg/día durante un periodo de 14 a 90 días. Si se utiliza acetonida triamcinolona, entonces el fármaco incorporado dentro de la población de micropartículas proporciona una liberación inicial (adsorción rápida) de aproximadamente 10-40 mg del fármaco durante un periodo de 1 a 12 horas, seguido por una liberación de fármaco en estado de equilibrio en un índice de aproximadamente 0.2 a 1.7 mg/día durante un periodo de 14 a 90 días.

EJEMPLO 2: Micropartículas de Betametasona o Acetonida triamcinolona de Liberación Sostenida con una Forma de Liberación Inmediata

[00200] En otra realización, la formulación de micropartículas del Ejemplo 1 se mezcla con un componente de betametasona o acetonida triamcinolona de liberación inmediata, tal como una solución que contiene betametasona o acetonida triamcinolona. Si se utiliza betametasona, entonces la betametasona en el componente de liberación inmediata está en la forma de acetato de betametasona, dipropionato de betametasona o una combinación de los mismos. Si se utiliza betametasona, entonces el componente de liberación inmediata proporciona una

liberación inicial de un total de aproximadamente 5 a 20 mg de betametasona durante los primeros 1-10 días, mientras que el componente de liberación sostenida libera betametasona en un índice de aproximadamente 0.1 a 1.0 mg/día durante los primeros 14 a 90 días luego de la administración. Si se utiliza acetonida triamcinolona, entonces el componente de liberación inmediata proporciona una liberación inicial de un total de 10 a 40 mg de fármaco durante los primeros 1-10, mientras que el componente de liberación sostenida libera el fármaco en un índice de aproximadamente 0.2 a 1.7 mg/día durante los primeros 14 a 90 días luego de la administración.

EJEMPLO 3: Determinación de Tiempo-Varianza en Sensibilidad del Eje HPA

[00201] Voluntarios adultos (N = 4 a 9 por grupo) dan consentimiento informado apropiado. Cada individuo en cada grupo recibe una administración intra-articular única de un corticosteroide exógeno (acetonida triamcinolona 40 mg; hexacetona triamcinolona 20; betametasona 7 mg (fosfato disodio 4 mg / acetato 3 mg). Las muestras de sangre para medir las concentraciones de corticosteroide y/o las concentraciones de cortisol se extraen a las 8 AM en punto de partida y en los días 1, 7, 9, 10, 12, 14, 18, y 21. El grado de supresión de cortisol endógeno se mide en cada sujeto en cada grupo. El grado de supresión de cortisol predicho por los modelos previamente publicados (Meibohm, 1999) se determina y se compara con las observaciones (Figura 4 Columna 1). El cambio (reducción) en sensibilidad del eje HPA vs. tiempo luego se determina día a día y la base final (Figura 4, Columna 2), que permite la determinación de las dosis de corticosteroide articulares correctas en estado de equilibrio para lograr, o limitar, la supresión del eje HPA al nivel deseado.

EJEMPLO 4: Preparación de Micropartículas Acetonida Triamcinolona por Disco de Centrifugado

[00202] Se prepara un depósito farmacéutico comprendido de corticosteroides, acetonida triamcinolona (TCA, 9a-Fluoro- 11 β , 16 α , 17 α , 21 -tetrahidroxi- 1,4-pregnadieno- 3,20-diona 16,17-acetonida; 9a-Fluoro- 16 α -hidroxiprednisolona 16a, 17a-acetonida) incorporada en micropartículas PLGA.

[00203] En el tercer día adecuado de formulación, se dispersan 250 mg de acetonida triamcinolona y 750 mg de PLGA (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.4 dL/g y peso molecular de 54 kDa) en 14.25 gramos de diclorometano. La dispersión se atomiza en micro-gotas al agregar la dispersión al pozo de carga de un disco giratorio, que gira a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45° C. El solvente se evapora para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recolectan utilizando un separador de ciclona y, posteriormente, se tamiza a través de un tamiz de 150 μ M.

[00204] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas TCA se determina utilizando difracción láser (Malvern Mastersizer 2000) al dispersar una alícuota de 250 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La sonicación se mantiene cuando la muestra se agita a 2500 rpm y se toman mediciones cada 15 segundos, con el promedio de tres mediciones reportadas. Se agregan 10 mg de micropartículas que contiene TCA a 10 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), se mezcla hasta que se disuelve y se analiza una alícuota mediante HPLC para determinar la carga de fármaco de micropartícula. Otros 4 mg de micropartículas que contienen TCA se suspenden en 20 mL de solución salina regulada con fosfato (PBS) que contiene 0.5% de docecil

92
91

sulfato de sodio (SDS) mantenido a 37° C. Se retira 0.5 mL de la media en intervalos regulares, se reemplaza en cada intervalo con una cantidad equivalente de medio fresco para mantener un volumen constante, y se analiza mediante HPLC para determinar la liberación in vitro de micropartículas. Se conduce análisis mediante HPLC utilizando un C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3.9 x 150 mm) y una fase móvil de 35% de acetonitrilo en un índice de flujo de 1ml/min con detección UV a 240 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados Analíticos para partículas de 25% de Acetonida triamcinolona de PLGA 75:25

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo	Carga de fármaco (% de TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 0.4dL/ 54kDa 25%	24	96	DO. 1: 32 µm D0.5: 49 µm D0.9: 73 µm	día 0.2: 5.1 día 1: 13.5 día 3: 29.6 día 7: 52.6 día 14 70.9 día 21: 76.4 día 28: 79.1

[00205] El perfil de liberación acumulado *in vitro* se grafica en la Figura 5.

[00206] En una iteración de estos datos, la cantidad de TCA liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que alcanzaría una supresión transitoria de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35% como se muestra en la Figura 6. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de acetonida triamcinolona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no suprimiría el eje HPA, es

93
92

decir la supresión endógena de cortisol nunca excede 35% como se muestra en la Figura 7. Estas dosis calculadas son iguales a 376 mg de micropartículas que contienen 94 mg de TCA y 80 mg de micropartículas que contienen 20 mg de TCA, respectivamente.

[00207] En una segunda preparación de la misma formulación, se analiza y se grafica la liberación in vitro de la misma forma, los resultados son equivalentes como se muestra en la Tabla 6, y Figuras 8, 9 y 10. La dosis humana calculada, como se ejemplifica en la Tabla 2 que alcanzaría una supresión transitoria de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35% es igual a 280 mg de las micropartículas que contienen 70 mg de TCA. La dosis humana calculada, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no suprimiría el eje HPA, es decir la supresión endógena de cortisol nunca excede 35% es igual a 68 mg de micropartículas que contienen 17 mg de TCA.

Tabla 6: Resultados Analíticos para la Preparación Alterna de Micropartículas Nominales de 25% de Acetonida triamcinolona de PLGA 75:25

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

[00208] Influencia de PEG en Formulaciones PLGA 75:25: En otras formulaciones adecuadas, se agrega polietilenglicol se agrega a los polímeros PLGA 75:25 mientras se mantiene la cantidad objetivo de constante acetónida triamcinolona. Se sabe que las mezclas de PEG/PLGA permiten liberación más completa y más rápida de los agentes farmacéuticos incorporados en micropartículas que en PLGA solo (Cleek et al. "Microparticles de poly(DL-lactic-co-glycolic acid)/poly(ethylene glycol) blends for controlled drug delivery." J Control Release 48 (1997): 259-268; Morlock, et al. "Erythropoietin loaded microspheres prepared from biodegradable LPLG-PEO-LPLG triblock copolymers: protein stabilization and in-vitro release properties." J Control Release, 56 (1-3) (1998): 105-15; Yeh, "The stability of insulin in biodegradable microparticles based on blends of lactide polymers and polyethylene glycol." J Microencapsul, 17(6) (2000): 743-56).

[00209] En una iteración, 250 mg de acetónida triamcinolona, 50 mg de polietilenglicol (PEG 1450) y 700 mg de PLGA (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.4 dL/g y peso molecular de 54 kDa) se dispersan en 14 gramos de diclorometano. En otra iteración, 250 mg de acetónida triamcinolona, 100 mg de polietilenglicol (PEG 3350) y 650 mg de PLGA (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.4 dL/g y peso molecular de 54 kDa) se dispersan en 13 gramos de diclorometano. Las dispersiones se atomizan en microgoticas al agregar la dispersión al pozo de carga de un disco giratorio, que gira a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45° C. El solvente se evapora para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recolectan utilizando un separador de ciclona y, posteriormente, se tamizan a través de un tamiz de 150 µm.

[00210] Las micropartículas se analizan como se describió anteriormente y los datos se muestran en la Tabla 7.

45
44

Tabla 7: Resultados Analíticos Nominales de Aditivo de Polietilenglicol (PEG) que contiene Micropartículas de 25% de Acetonida triamcinolona de PLGA 75:25

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo/% de PEG	Carga de fármaco (% de TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.4dL/ 54kDa 25% 5% de PEG 1450	29.4	118	D0.1: 36.2 µm D0.5: 59.0 µm D0.9: 95.5 µm	día 0.2: 3.6 día 1: 13.8 día 3: 30.1 día 7: 49.5 día 14: 65.5 día 21: 74.0 día 28: 78.5
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.4dL/ 54kDa 25% 10% de PEG 3350	24.5	98	D0.1: 32.0 µm D0.5: 52.4 µm D0.9: 79.0 µm	día 0.2: 4.1 día 1: 11.7 día 3: 24.5 día 7: 40.8 día 14: 55.8 día 21: 63.7 día 28 69.5

[00211] El perfil de liberación acumulado in vitro se grafica en la Figura 11 y la Figura 12. El PEG no parece mejorar la liberación del TCA en la formulación, como se esperaría. De hecho, a mayores porcentajes de PEG, pero un peso molecular diferente (porcentajes mayores de PEG 1350 son inmanejables debido a la aglomeración del micropartículas), retrasa el índice de liberación.

[00212] En una iteración de estos datos de liberación in vitro, la cantidad de TCA liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que alcanzaría una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35% como se muestra en la Figura 13 y la Figura 14. Estas dosis

96
95

calculadas son iguales a 296 mg de micropartículas que contienen 74 mg de TCA y 3 16 mg de micropartículas que contienen 79 mg de TCA, respectivamente. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de acetónida triamcinolona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no suprimiría el eje HPA, es decir la supresión endógena de cortisol nunca excede 35% como se muestra en la Figura 15 y 16. Estas dosis calculadas son iguales a 68 mg de micropartículas que contienen 17 mg de TCA y 88 mg de micropartículas que contienen 22 mg de TCA, respectivamente.

[00213] Otras formulaciones que contienen TCA se ensayan con PEG y PLGA 75:25 sin éxito. Una formulación de micropartícula PLGA que contiene 25% TCA y 25% de PEG 1450 aglomerado durante fabricación y almacenamiento. Otra formulación de PLGA que contiene 40% de TCA y 15% de PEG 1450 da resultados similares a las micropartículas que contienen 40% de TCA y no PEG.

[00214] Influencia del Contenido de Acetonida triamcinolona en Micropartículas de PLGA 75:25: Los depósitos de micropartículas que contiene Acetonida triamcinolona se preparan y se analizan, como se describió anteriormente, con la excepción de utilizar 100 mg, 150 mg, 200 mg y 400 mg de acetónida triamcinolona y agregar una solución de 5% de diclorometano PLGA. Las características físicas de estas formulaciones se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados Analíticos de Micropartículas de PLGA 75:25 que contienen cantidades variadas de Acetonida triamcinolona

97
96

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo)	Carga de fármaco (% de TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.4dL/ 54kDa 40% 5% de PEG 1450	43.4	109	D0.1: 40.7 µm D0.5: 70.7 µm D0.9: 167 µm	día 0.2: 6.6 día 1: 24.2 día 3: 53.8 día 7: 82.5 día 14 89.4 día 21: 89.6 día 28: 87.5
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.4dL/ 54kDa 20%	20.2	101	D0.1: 28.7 µm D0.5: 45.2 µm D0.9: 70.5 µm	día 0.2: 5.3 día 1: 13.5 día 3: 23.7 día 7: 35.3 día 14: 44.4 día 21: 48.1 día 28 50.6
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.4dL/ 54kDa 15%	15.9	106	D0.1: 30.7 µm D0.5:47.8 µm D0.9: 74.8 µm	día 0.2: 3.9 día 1: 9.0 día 3: 14.2 día 7: 19.3 día 14 22.7 día 21: 24.6 día 28: 27.6
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.4dL/ 54kDa 10%	11.7	117	D0.1: 31.0 µm D0.5: 57.9 µm D0.9: 119 µm	día 0.2: 2.3 día 1: 4.4 día 3: 5.9 día 7: 7.5 día 14: 9.9 día 21: 11.7 día 28 15.8

[00215] El perfil de liberación acumulado in vitro para estos otros cuatro depósitos de micropartículas que PLGA 75:25 que contiene TCA se grafican en la Figura 17, junto con la formulación preferida (25% de TCA). Los datos tabulados y la gráfica muestran el impacto del porcentaje de TCA incorporada en las micropartículas PLGA en el perfil de liberación *in vitro*. Las micropartículas PLGA que contienen 10, 15% y 20% de TCA exhiben un perfil de liberación retrasado, con una liberación acumulada

98

menos significativa durante 28 días, menos de 20%, 30% y 55% respectivamente, que el depósito PLGA de 25% de TCA en el Ejemplo 4. El depósito que contiene 40% de TCA exhibe un perfil de liberación más rápido, con más de 80% de la triamcinolona liberada en el día 7 con una liberación acumulada similar total, que el depósito PLGA de 25% de TCA en el Ejemplo 4.

[00216] *Influencia de Peso molecular en Formulaciones de Micropartícula TCA PLGA 75:25*: En otra formulación de micropartícula, se incorpora acetonida triamcinolona en PLGA de la misma relación molar de lacturo a glicoluro como se cita en el Ejemplo 4 pero de un peso molecular bajo. El peso molecular bajo de PLGA se conoce por permite liberación más completa y más rápida de agentes farmacéuticos incorporados en micropartículas que sus contrapartes de mayor peso molecular. (Anderson et al. "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres." *Advanced Drug Delivery Reviews* 28 (1997): 5-24; Bouissou et al., "Poli(lactic-co-glycolicacid) Microspheres." *Polimer in Drug Delive y* (2006): Capítulo 7).

[00217] Se dispersan 250 mg de acetonida triamcinolona y 750 mg de PLGA (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.27 dL/g y peso molecular de 29 kDa) en 14.25 gramos de diclorometano. La dispersión se atomiza en micro-goticas al agregar la dispersión al pozo de carga de un disco giratorio, que gira a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45° C. El solvente se evapora para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recolectan utilizando un separador de ciclona y, posteriormente, se tamiza a través de un tamiz de 150 µm.

[00218] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas TCA se determina utilizando difracción láser (Malvern Mastersizer 2000) al dispersar una

98

alícuota de 250 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La sonicación se mantiene cuando la muestra se agita a 2500 rpm y se toman mediciones cada 15 segundos, con el promedio de tres mediciones reportadas. Se agregan 10 mg de micropartículas que contienen TCA a 10 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), se mezcla hasta que se disuelve y se analiza una alícuota mediante HPLC para determinar la carga de fármaco de micropartícula. Se suspenden otros 4 mg de micropartículas que contienen TCA en 20 mL de solución salina regulada con fosfato (PBS) que contiene 0.5% de docecil sulfato de sodio (SDS) mantenido a 37° C. Se retira 0.5 mL de la media en intervalos regulares, se reemplaza en cada intervalo con una cantidad equivalente de medio fresco para mantener un volumen constante, y se analiza mediante HPLC para determinar la liberación in vitro de micropartículas. Se conduce análisis mediante HPLC utilizando un C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3.9 x 150 mm) y una fase móvil de 35% de acetonitrilo en un índice de flujo de 1ml/min con detección UV a 240 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados Analíticos de Micropartículas Nominales de 25% de PLGA de Acetonida triamcinolona 75:25 (29 kDa)

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo/% de PEG	Carga de fármaco (% de TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.27dL/ 29kDa 25% 5% de PEG 1450	29.4	118	D0.1: 34.1 µm D0.5: 56.5 µm D0.9:95.2 µm	día 0.2: 4.0 día 1: 11.3 día 3: 22.5 día 7: 35.9 día 14 48.3 día 21: 53.4 día 28: 56.5

[00219] Los datos de liberación acumulada *in vitro* se grafican en la Figura 18, junto con la formulación preferida utilizando un PLGA molecular mayor 75:25. El uso de bajo peso molecular PLGA (29 kDa) no mejora la liberación de acetona triamcinolona de micropartículas como se espera, de hecho el índice de liberación reducido y la liberación se incompleta cuando se comparado con mayor molecular peso de PLGA (PLGA, 54 kDa).

[00220] En otra formulación de bajo peso molecular PLGA 75:25 (29 kDa), polietilenglicol, 10% de PEG 3350, se agrega mientras que se mantiene la misma cantidad de acetona triamcinolona. Como se muestra con otras formulaciones que contienen PEG, no existe impacto de este aditivo en el perfil de liberación *in vitro* de porcentaje acumulado como se compara con la formulación que no contiene PEG (datos no mostrados).

[00221] *Influencia de Relación de Lacturo a Glicoluro PLGA*: En otras formulaciones de micropartículas acetona triamcinolona, se emplea PLGA de relación equimolar de lacturo a glicoluro en lugar de PLGA (75:25). Se sabe que el PLGA (50:50) permite degradación más rápida y la liberación de agentes farmacéuticos incorporados dentro de micropartículas que el PLGA con mayor contenido de lacturo versus glicoluro (Anderson et al. "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres." *Advanced Drug Delivery Reviews* 28 (1997): 5-24; Bouissou et al., "Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres." *Polymer in Drug Delivery* (2006): Capítulo 7). Se ejemplifican múltiples formulaciones utilizando PLGA 50:50 con diferentes cantidades de acetona triamcinolona, con y sin PEG, diferentes pesos moleculares de PLGA y diferentes PLGA de extremo romo.

[00222] Las formulaciones se preparan con 200 mg, 250 mg, 300 mg y 350 mg de acetonida triamcinolona y la cantidad correspondiente de PLGA (relación molar lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca de 0.48 dL/g y peso molecular de 66 kDa) para producir 1000 mg de sólidos totales se dispersan en una cantidad de diclorometano para lograr 5% de solución de PLGA. En otra iteración, 300 mg de acetonida triamcinolona, 100 mg de polietilenglicol (PEG 3350) y 650 mg de PLGA (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca de 0.48 dL/g y peso molecular de 66 kDa) se dispersan en 14.25 gramos de diclorometano. En otra iteración, 300 mg de acetonida triamcinolona y 700 mg de PLGA (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca de 0.18 dL/g y peso molecular de 18 kDa) para producir 1000 mg de sólidos totales se dispersan en 14.25 gramos de diclorometano. Las dispersiones se atomizan en micro-goticas al agregar la dispersión al pozo de carga de un disco giratorio, que gira a una velocidad de aproximadamente 3300 rpm dentro de una cámara de temperatura controlada mantenida a 38-45° C. El solvente se evapora para producir micropartículas sólidas. Las micropartículas se recolectan utilizando un separador de ciclona y, posteriormente, se tamiza a través de un tamiz de 150 µM.

[00223] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas TCA se determina utilizando difracción láser (Malvern Mastersizer 2000) al dispersar una alícuota de 250 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La sonicación se mantiene cuando la muestra se agita a 2500 rpm y se toman mediciones cada 15 segundos, con el promedio de tres mediciones reportadas. Se agregan 10 mg de micropartículas que contienen TCA a 10 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), se mezcla hasta que se disuelven y se analiza una alícuota mediante HPLC para determinar la carga de fármaco de micropartícula. Se suspenden otros 4 mg de micropartículas que contienen TCA en 20 mL de solución salina regulada con fosfato (PBS) que contiene

102
101

0.5% de docecil sulfato de sodio (SDS) mantenido a 37° C. Se retira 0.5 mL de la media en intervalos regulares, se reemplaza en cada intervalo con una cantidad equivalente de medio fresco para mantener un volumen constante, y se analiza mediante HPLC para determinar la liberación in vitro de micropartículas. Se conduce análisis mediante HPLC utilizando un C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3.9 x 150 mm) y una fase móvil de 35% de acetonitrilo en un índice de flujo de 1ml/min con detección UV a 240 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados Analíticos de Formulaciones de Micropartículas de PLGA de Acetonida triamcinolona 50:50

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo)	Carga de fármaco (% de TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.48dL/ 66kDa 20% de TCA	19.2	96	D0.1: 30.0 µm D0.5: 48.5 µm D0.9: 77.0 µm	día 0.2: 2.1 día 1: 3.3 día 3: 17.0 día 7: 18.7 día 14 21.0 día 21: 23.5 día 28: 25.6
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.48dL/ 66kDa 25% de TCA	23.9	95.6	D0.1: 30.2 µm D0.5: 48.2 µm D0.9: 75.8 µm	día 0.2: 4.0 día 1: 7.8 día 3: 21.1 día 7: 32.1 día 14: 39.2 día 21: 40.0 día 28 40.8

extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.48dL/ 66kDa 30% de TCA	29.3	97.6	D0.1: 31.5 µm D0.5: 48.0 µm D0.9: 68.9 µm	día 0.2: 5.1
				día 1: 16.0
				día 3: 33.6
				día 7: 49.9
				día 14: 54.0
				día 21: 53.2

103
102

				día 28: 52.2
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.18dL/ 18kDa 30% de TCA	27.2	91	D0.1: 37.6 µm D0.5: 59.8 µm D0.9: 93.9 µm	día 0.2: 4.4 día 1: 9.8 día 3: 13.8 día 7: 17.7 día 14: 21.9 día 21: 26.3 día 28: 36.6
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.48dL/ 66kDa 30% de TCA 10% de PEG 3350	30.4	101	D0.1: 38.1 µm D0.5: 56.6 µm D0.9: 82.1 µm	día 0.2: 4.2 día 1: 14.6 día 3: 32.2 día 7: 5 1 día 14: 60.1 día 21: 61.1 día 28: 60.1
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.48dL/ 66kDa 35% de TCA	34.4	98.3	D0.1: 35.1 µm D0.5: 52.3 µm D0.9: 75.6 µm	día 0.2: 7.1 día 1: 23.3 día 3: 47.6 día 7: 66.9 día 14: 69.3 día 21: 68.3 día 28: 66.7
extremo romo de éster 50:50 0.4dL/ 66kDa 25% de TCA	23.2	93	D0. 1 : 34.2 µm D0.5: 51.7 µm D0.9: 77.4	día 0.2: 3.1 día 1: 7.8 día 3: 12.5 día 7: 15.4 día 14: 16.2 día 21: 16.0 día 28: 16.4

[00224] Los perfiles de liberación in vitro de las varias formulaciones PLGA (50:50) se muestran en la Figura 19. El uso de PLGA (50:50) no mejora las cinéticas de liberación de la acetónida triamcinolona como se compara con el PLGA (75:25). Inesperadamente, las micropartículas de 25% de acetónida triamcinolona en PLGA (50:50) liberan el corticosteroide en un índice retrasado y da una liberación incompleta como se compara con la cantidad equivalente de acetónida triamcinolona incorporada en PLGA 75:25. Toda la formulación de PLGA 50:50 muestra una fase de retraso sustancial, en donde poco o cualquier TCA se libera después de 7 días, que continua a aproximadamente día 50. Como se observa con formulaciones TCA PLGA 75:25, aumentar la cantidad de TCA aumenta el índice de liberación y permite que más TCA se libere antes de ingresar a la fase de retraso. De forma similar, la adición de PEG tiene influencia mínima en el índice de liberación de TCA, con base

peso molecular PLGA 50:50 que reduce el índice de liberación como se observa con formulaciones PLGA 75:25.

[00225] Con base en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase B, por ejemplo, las formulaciones de micropartículas TCA, que exhiben las cinéticas de liberación deseadas tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 22%- 28% de la micropartícula; y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g, y o que tiene una relación molar de lacturo:glycoluro de 80:20 a 60:40.

EJEMPLO 5: Preparación de Micropartículas de PLGA de Acetonida triamcinolona Mediante Emulsión Sólido en Aceite en Agua (S/O/W)

[00226] Se prepara un depósito farmacéutico comprendido de corticosteroides, acetonida triamcinolona (TCA, 9a-Fluoro- 11 β , 16 α , 17 α , 21 -tetrahidroxi- 1,4-pregnadieno- 3,20-diona 16,17-acetonida; 9a-Fluoro- 16a-hidroxiprednisolona 16a, 17a-acetonida) incorporada en micropartículas.

[00227] Se preparan formulaciones comprendidas de aproximadamente 1 gramo de PLGA en 6.67 mL de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se agrega 400 mg de acetonida triamcinolona y se somete a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contiene el corticosteroide se vierte en 200 mL de solución de 0.3% de alcohol polivinílico (PVA) mientras se homogeniza con un homogenizador Silverson utilizando un rotor fijo con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, se establece para girar a aproximadamente 2,000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, el beaker se retira, y se agrega un agitador magnético de vidrio al beaker, que luego se pone en un agitador magnético de

105
104

múltiples vías y se agita durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas luego se lavan con 2 litros de agua destilada, se tamizan a través de un tamiz de 100 micras. Las micropartículas luego se liofilizan durante más de 96 horas y se empacan al vacío.

[00228] El tamaño de partícula de las micropartículas incorporadas TCA se determina utilizando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) al dispersar una alícuota de 50 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La muestra se agita a las mediciones del tamaño de partícula tomadas y se reportan los resultados. La carga de fármaco se determina al suspender un nominal 10 mg de micropartículas en 8ml de metanol grado HPLC y se somete a sonicación durante 2 horas. Las muestras luego se centrifugan a 14,000g durante 15 mins antes que se evalúe una alícuota del sobrenadante por medio de HPLC como se describe adelante. Las muestras de micropartícula cargadas con corticosteroides, se ponen nominalmente 1 g en matraces de vidrio de 22 ml en 8- 20ml de 0.5% v/v Tween 20 en solución salina regulada con fosfato 100mM y se almacena en un incubador a 37° C con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de prueba se prepara y se analiza en duplicado para supervisar posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejan sedimentar, y se toma una alícuota de entre 4-16 mL del sobrenadante, y se reemplaza con un volumen igual de Tween 20 v/v 0.5% fresco en solución salina regulada con fosfato 100mM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizan mediante HPLC utilizando una columna Hypersil C18 (100mm, i.d. 5mm, tamaño de partícula 5µm; ThermoFisher) y Beckman HPLC. Todas las muestras se hacen correr utilizando un volumen de inyección de muestra de 5µl, y temperatura de columna de 40° C. Se utiliza una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua en un índice de flujo de 1 ml/min, con detección en una longitud de onda de 254nm.

106
105

[00229] En un grupo de formulaciones de treinta días adecuadas, el PLGA es un PLGA de extremo romo de éster (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.71 dL/g y peso molecular de 114 kDa) con 10% o 20% de polímero tribloque (TB) (PLGA-PEGPLGA). El polímero se sintetiza en Tribloque utilizando un método descrito por Zentner et al 2001 (Zentner et al. "Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water insoluble drugs." J Control Release 72 (2001): 203-15) y refina por Hou et al 2008 (Hou et al., "In situ gelling hidrogels incorporating microparticles as drug delivery carriers for regenerative medicine." J Pharm Sci 97(9) (2008): 3972-80). Este se sintetiza utilizando una polimerización de abertura de anillo de los dímeros cíclicos de D,L-lacturo y glicoluro con PEG 1,500 kDa en la presencia de octoato estañoso. La liberación *In vitro* (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca de 0.40 dL/g y peso molecular de 66 kDa). Los resultados analíticos para estas formulaciones se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados Analíticos de 28.6% de Acetonida triamcinolona Nominal en Formulaciones de Micropartícula Tribloque más PLGA 75:25

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo/% de PEG	Carga de fármaco (% de TCA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 75:25 0.71dL/ 114kDa 28.6% de TCA 10% Tribloque	23.8	83.2	D0.1: 38.9 µm D0.5: 74.7 µm D0.9: 103.0 µm	día 1: 8.2 día 2: 14.2 día 3: 15.7 día 4: 18.2 día 6 28.8 día 9: 38.9 día 12: 49.8

106

				día 16:61.6 día 20:66.4 día 24:68.7 día 30:72.3 día 35:72.8
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.71dL/ 114kDa 28.6% de TCA 20% Tribloque (TB)	24.8	86.7	D0.1: 39.5 µm D0.5: 74.6 µm D0.9: 104.2 µm	día 1: 5.5 día 2: 8.9 día 3: 12.8 día 4: 14.5 día 6 28.4 día 9: 35.6 día 12: 47.8 día 16:53.0 día 20:64.3 día 24:67.3 día 30:73.0 día 35:73.0

[00230] El perfil de liberación acumulado in vitro para las formulaciones que contienen tribloque se muestran en la Figura 20. La cantidad de tribloque en las formulaciones probadas no influencias el porcentaje de liberación acumulado.

[00231] En una iteración de estos datos, la cantidad de TCA liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede lograr una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35%. Estas dosis calculadas son iguales a 149 mg de micropartículas que contiene 35 mg de TCA y 252 micropartículas que contiene 62mg de TCA, para las formulaciones tribloque de 10% y 20% respectivamente (Figura 21 y Figura 22). En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de TCA liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no tendría una supresión del eje HPA, *es decir* la supresión endógena de cortisol de más de 35%. Estas dosis calculadas son iguales a 66 mg de micropartículas que contienen 16 mg de TCA y 47 micropartículas que contienen 12 mg de TCA, para las formulaciones tribloque de 10% y 20% respectivamente (Figura 23 y Figura 24).

108
107

[00232] En otra formulación adecuada que finaliza en más de 30 días y hasta 90 días, el polímero PLGA consiste de dos polímeros diferentes PLGA de peso molecular 75:25 en una relación dos a uno, PLGA 75:25 (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.27 dL/g y peso molecular de 29 kDa) y PLGA de extremo romo de éster 5.5E (relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, viscosidad intrínseca de 0.58 dL/g y peso molecular de 86 kDa), respectivamente. La formulación se procesa como se describió anteriormente con la excepción que se utiliza 200 mg de acetonida triamcinolona en la formulación en lugar de 400 mg y de forma similar se analiza como describe para otras formulaciones. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados Analíticos de 16.7% de Acetonida triamcinolona Nominal en Formulación de Micropartículas PLGA 75:25 de Peso Molecular Mezclado

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

[00233] Los datos de liberación de TCA de porcentaje acumulado *in vitro* se grafican en la Figura 25.

[00234] En una iteración de estos datos de liberación *in vitro*, la cantidad de TCA liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, lo que puede lograr una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35%. Esta dosis calculada es igual a 3 17 mg de micropartículas que contienen 46 mg de TCA. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de TCA liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que no suprimiría el eje HPA, es *decir* la supresión endógena de cortisol más de 35%. Esta dosis calculada es igual a 93 mg de micropartículas que contiene 14 mg de TCA.

[00235] Se formulan varios otros depósitos de PLGA de Acetonida triamcinolona de la misma forma como se describió anteriormente con diferentes polímeros que incluyen policaprolactona (14 kDa), PLGA 50:50 (extremo romo de ácido carboxílico, 0.44 dL/g, MW 56 kDa), PLGA 85: 15 (extremo romo de ácido carboxílico, 0.43 dL/g, 56 kDa) y una formulación de peso molecular mezclado utilizando PLGA 75:25 (extremo romo de ácido carboxílico, 0.27 dL/g, MW 29 kDa) y PLGA 75:25 (extremo romo de éster, 0.57 dL/g, MW 86 kDa) en una relación dos a uno. El porcentaje de liberación acumulado *in vitro* de acetónida triamcinolona se muestra en la Figura 28. Ninguna de estas formulaciones son adecuadas para un depósito farmacéutico de larga duración o en el tercer día nominal. La policaprolactona libera toda la acetónida triamcinolona antes de 14 días. Las micropartículas PLGA 50:50 liberan aproximadamente 35% de su contenido en el día 12 y luego ingresa la fase de retraso en donde no se libera fármaco hasta 30 días. Las micropartículas PLGA 85: 15 exhiben cinéticas de liberación similares *in vitro* cuando el PLGA 50:50 libera

H0
109

aproximadamente 30% de su contenido en el día 12 y luego ingresa a una fase de retraso en donde no se libera fármaco hasta 30 días (Ver Figura 28). Se ve un fenómeno similar como se muestra en el Ejemplo 4, en donde el PLGA 75:25 e peso molecular mezclado exhibe inesperadamente liberación inicial más rápida de la acetonida triamcinolona que de PLGA 50:50.

[00236] Con base en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase B, por ejemplo, las formulaciones de micropartícula TCA, que exhiben las cinéticas de liberación deseadas tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 12%- 28% de la micropartícula; y (ii) el polímero es (I) PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g, que contiene 10%-20% de Tribloque y/o que tiene una relación molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40 o (2) una mezcla de PLGA de alto y bajo peso molecular en una relación dos a uno. El PLGA de bajo peso molecular tiene un peso molecular del rango de 15-35 kDa y un rango de viscosidad intrínseca de 0.2 a 0.35 dL/g, y el PLGA de alto peso molecular tiene un rango de 70-95 kDa y un rango de viscosidad intrínseca de 0.5 a 0.70 dL/g.

EJEMPLO 6: Preparación de Micropartículas de Prednisolona PLGA Mediante Emulsión Sólida de Aceite en Agua (S/O/W)

[00237] Se prepara un depósito farmacéutico comprendido del corticosteroide, prednisolona (PRED, 11 β , 17, 21 -trihidroxipregna- 1,4-dieno-3,20- diona) incorporada en micropartículas en PLGA 50: 50.

[00238] Se preparan formulaciones al disolver aproximadamente 1 gramo de PLGA 50:50 (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca 0.44 dL/g,

MW 56 kDa) en 6.67 mL de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se agrega 400 mg de prednisolona y se somete a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contiene el corticosteroide se vierte en 200 mL de solución de 0.3% de alcohol polivinílico (PVA) mientras se homogeniza con un homogenizador Silverson utilizando un rotor fijo con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, configurado para que gire a 2,000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, el beaker se retira, y se agrega un agitador magnético de vidrio) al beaker, que luego se pone en un agitador magnético de múltiples vías y se agita durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas luego se lavan con 2 litros de agua destilada, se tamizan a través de un tamiz de 100 micras. Las micropartículas luego se liofilizan durante más de 96 horas y se empacan al vacío.

[00239] El tamaño de partícula de las micropartículas PRED incorporadas se determina utilizando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) al dispersar una alícuota de 50 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La muestra se agita a las mediciones del tamaño de partícula tomadas y se reportan los resultados. La carga de fármaco se determina al suspender micropartículas nominales de 10 mg en 8ml de metanol grado HPLC y se somete a sonicación durante 2 horas. Las muestras luego se centrifugan a 14,000g durante 15 mins antes que se evalúe una alícuota del sobrenadante por medio de HPLC como se describe adelante. Las muestras de micropartícula cargadas con corticosteroides, se ponen nominalmente 1 g en matraces de vidrio de 22 ml en 8- 20ml de 0.5% v/v Tween 20 en solución salina regulada con fosfato 100mM y se almacena en un incubador a 37° C con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de prueba se prepara y se analiza en duplicado para supervisar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejan sedimentar, y se toma una alícuota de entre

112
111

4-16 mL del sobrenadante, y se reemplaza con un volumen igual de Tween 20 v/v 0.5% fresco en solución regulada con fosfato 100mM. La carga de fármaco y las muestras de liberación *in vitro* se analizan mediante HPLC utilizando una columna Hypersil C18 (100mm, i.d. 5mm, tamaño de partícula 5 µm; ThermoFisher) y Beckman HPLC. Todas las muestras se hacen correr utilizando un volumen de inyección de muestra de 5 µm, y temperatura de columna de 40° C. Una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua se utiliza en un índice de flujo de 1 ml/min, con detección en una longitud de onda de 254nm. Los resultados analíticos se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados Analíticos de 28.6% de Prednisolona Nominal en Formulación de Micropartícula PLGA 50:50

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo/% de PEG	Carga de fármaco (% de PRED en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.44dL/g 56kDa 28.6% de PRED	19.0	66.4	D0.1: 34.4 µm D0.5: 66.9 µm D0.9:87.5 µm	día 1:7.2 día 2: 11.5 día 3: 15.6 día 4: 20.2 día 5: 24.0 día 6: 28.4 día 7: 32.7 día 9:36.5 día 11:41.4 día 13:45.0 día 15:49.3 día 18:52.0 día 21: 55.2 día 24: 58.3 día 27: 62.3 día 30: 65.9

112

[00240] El perfil de liberación *in vitro* de las micropartículas de prednisolona PLGA se muestra en la Figura 29. Esta formulación es adecuada para una formulación de 30 días o más.

[00241] En una iteración de los datos de liberación *in vitro* de porcentaje acumulado, la cantidad de prednisolona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede lograr una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35% (Figura 30). La dosis calculada es igual a 699 mg de micropartículas que contienen 133 mg de PRED. En una segunda iteración de estos datos, se calcula la cantidad de PRED liberada por día con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no suprimiría el eje HPA, es decir la supresión endógena de cortisol de menos de 35% (Figura 31). Esta dosis calculada es igual a 377 mg de micropartículas que contienen 72 mg de PRED.

[00242] Con base en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase A, por ejemplo, las formulaciones de micropartícula de prednisolona, que exhiben las cinéticas de liberación deseadas tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 10%-40% de la micropartícula, por ejemplo, entre 15%-30% de la micropartícula; y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 45 a 75 kDa, que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g, y o que tiene una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.

EJEMPLO 7: Preparación de Micropartículas de PLGA de Betametasona mediante Emulsión Sólida de Aceite en Agua (S/O/W)

113

[00243] Se prepara un depósito farmacéutico comprendido del corticosteroide, betametasona (BETA, 9-Fluoro- 11 β , 17, 21 -trihidroxi- 16 β -metilpregna- 1,4-dieno- 3,20- diona) incorporada en micropartículas en PLGA 50:50.

[00244] Se prepara una formulación al disolver aproximadamente 1 gramo de PLGA 50:50 (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca 0.44 dL/g, MW 56 kDa) en 6.67 mL de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se agrega 400 mg de betametasona y se somete a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contiene el corticosteroide se vierte en 200 mL de solución de 0.3% de alcohol polivinílico (PVA) mientras se homogeniza con un homogenizador Silverson utilizando un rotor fijo con un Silverson Square Hole High Shear Screen™, configurado para que gire a 2,000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, el beaker se retira, y se agrega un agitador magnético de vidrio al beaker, que luego se pone en un agitador magnético de múltiples vías y se agita durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas luego se lavan con 2 litros de agua destilada, se tamizan a través de un tamiz de 100 micras. Las micropartículas luego se liofilizan durante más de 96 horas y empacan al vacío.

[00245] El tamaño de partícula de las micropartículas BETA incorporadas se determina utilizando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) al dispersar una alícuota de 50 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La muestra se agita a las mediciones del tamaño de partícula tomadas y se reportan los resultados. La carga de fármaco se determina al suspender micropartículas nominales de 10 mg en 8ml de metanol grado HPLC y se somete a sonicación durante 2 horas. Las muestras luego se centrifugan a 14,000g durante 15 mins antes que se evalúe una alícuota del sobrenadante por medio de HPLC como se describe adelante. Las muestras de micropartícula cargadas con corticosteroides, se ponen nominalmente en 1 g en

115
114

matraces de vidrio de 22 ml en 8- 20ml de 0.5% v/v Tween 20 en solución salina regulada con fosfato 100mM y se almacenan en un incubador a 37° C con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de prueba se prepara y se analiza en duplicado para supervisar la posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejan sedimentar, y se toma una alícuota de entre 4-16 mL del sobrenadante, y se reemplaza con un volumen igual de Tween 20 v/v 0.5% fresco en solución salina regulada con fosfato 100mM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizan mediante HPLC utilizando una columna Hypersil C18 (100mm, i.d. 5mm, tamaño de partícula 5 µm; ThermoFisher) y Beckman HPLC. Todas las muestras se hacen correr utilizando un volumen de inyección de muestra de 5 µm, y temperatura de columna de 40° C. Se utiliza una fase móvil isocrática de 60% metanol y 40% de agua en un índice de flujo de 1 ml/min, con detección en una longitud de onda de 254nm. Las características analíticas de las micropartículas de PLGA de Betametasona se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados Analíticos de una Formulación de Micropartícula Nominal de 28.6% de PLGA de Betametasona 50:50

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de TCA objetivo/% de PEG	Carga de fármaco (% de BETA en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.44dL/g 56kDa 28.6% de BETA	22.8	79.7	D0.1: 42.1 µm D0.5: 71.7 µm D0.9:102.7 µm	día 1:2.0 día 2: 3.1 día 3: 4.8 día 4: 7.7 día 5: 12.5 día 6: 21.4 día 7: 30.8

116
115

				día 9:38.6 día 11:43.9 día 13:49.6 día 15:55.5 día 18:57.5 día 21: 59.2 día 24: 60.8 día 27: 62.9 día 30: 72.4
--	--	--	--	--

[00246] El perfil de liberación in vitro de las micropartículas de PLGA de Betametasona se muestra en la Figura 32. Esta formulación es adecuada para una formulación de 30 días o más.

[00247] En una iteración de los datos de liberación in vitro, la cantidad de betametasona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede lograr una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35%. Esta dosis calculada es igual a 11 1 mg de micropartículas que contienen 25 mg de betametasona. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de betametasona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no suprimiría el eje HPA, *es decir* la supresión endógena de cortisol nunca excede 35%. Esta dosis calculada es igual a 38 mg de micropartículas que contienen 9 mg de betametasona. Estas dosis se representan gráficamente en las Figuras 33 y 34.

[00248] Con base en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase C, por ejemplo, las formulaciones de micropartícula de betametasona, que exhiben las cinéticas de liberación deseadas tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 10%-40% de la micropartícula, por ejemplo, entre 15%-30% de la micropartícula; y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa,

113
116

que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g, y o que tiene una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.

EJEMPLO 8: Preparación de Micropartículas de PLGA de Propionato de Fluticasona Mediante Emulsión Sólida de Aceite en Agua (S/O/W)

[00249] Se prepara un depósito farmacéutico comprendido del corticosteroide, propionato de fluticasona (FLUT, S-(fluorometil) 6 α ,9-difluoro- 11 β , 17-dihidroxi- 16 α -metil- 3-oxoandrostano- 1,4-dieno- 17 -carboxiato, 17-propionato) incorporada en micropartículas en PLGA 50: 50.

[00250] Se prepara una formulación al disolver aproximadamente 1 gramo de PLGA 50:50 (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca 0.45 dL/g, peso molecular 66 kDa) en 6.67 mL de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se agrega 200 mg de propionato de fluticasona y se somete a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contiene el corticosteroide se vierte en 200 mL de solución de 0.3% de alcohol polivinílico (PVA) mientras se homogeniza con un homogenizador Silverson utilizando un rotor fijo con un Silverson Square Hole High Shear ScreenTM, configurado para que gire a 2,000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos minutos, el beaker se retira, y se agrega un agitador magnético de vidrio al beaker, que luego se pone en un agitador magnético de múltiples vías y se agita durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas luego se lavan con 2 litros de agua destilada, se tamizan a través de un tamiz de 100 micras. Las micropartículas luego se liofilizan durante más de 96 horas y empacan al vacío.

[00251] El tamaño de partícula de las micropartículas FLUT incorporadas se determina utilizando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) al dispersar una

118
117

alícuota de 50 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La muestra se agita a las mediciones del tamaño de partícula tomadas y se reportan los resultados. La carga de fármaco se determina al suspender micropartículas nominales 10 mg de 8ml de metanol grado HPLC y se somete a sonicación durante 2 horas. Las muestras luego se centrifugan a 14,000g durante 15 mins antes que se evalúe una alícuota del sobrenadante por medio de HPLC como se describe adelante. Las muestras de micropartícula cargadas con corticosteroides, se ponen nominalmente 1 g en matraces de vidrio de 22 ml en 8- 20ml de 0.5% v/v Tween 20 en solución salina regulada con fosfato 100mM y se almacena en un incubador a 37° C con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de prueba se prepara y se analiza en duplicado para supervisar posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejan sedimentar, y se toma una alícuota de entre 4-16 mL del sobrenadante, y se reemplaza con un volumen igual de Tween 20 v/v 0.5% fresco en solución salina regulada con fosfato 100mM. La carga de fármaco y las muestras de liberación in vitro se analizan mediante HPLC utilizando una columna Hypersil C18 (100mm, i.d. 5mm, tamaño de partícula 5 µm; ThermoFisher) y Beckman HPLC. Todas las muestras se hacen correr utilizando un volumen de inyección de muestra de 5 µm, y temperatura de columna de 40° C. Se utiliza una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua en un índice de flujo de 1 ml/min, con detección en una longitud de onda de 254nm. Los resultados analíticos de las micropartículas de PLGA de Propionato de Fluticasona se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Resultados Analíticos de una Formulación de Micropartícula Nominal de 16.7% de PLGA de Fluticasona 50:50

113

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

[00252] El perfil de liberación *in vitro* de las micropartículas de PLGA de Propionato de Fluticasona se muestra en la Figura 35. Esta formulación es adecuada para una formulación de 30 días o más.

[00253] En una iteración de los datos de liberación *in vitro*, la cantidad de propionato de fluticasona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede lograr una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35%. Esta dosis calculada es igual a 178 mg de micropartículas que contiene 15 mg de propionato de fluticasona. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de propionato de fluticasona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no

suprimiría el eje HPA, es decir la supresión endógena de cortisol nunca excede 35%. Esta dosis calculada es igual a 24 mg de micropartículas que contiene 2 mg de propionato de fluticasona. Estas dosis se representan gráficamente en las Figuras 36 y 37.

[00254] Se formulan otros depósitos de PLGA de Propionato de Fluticasona de la misma forma como se describió anteriormente con diferentes polímeros PLGA o cantidades de propionato de fluticasona. En una formulación, un polímero PLGA con una relación mayor de lacturo a glicoluro (PLGA 75:25 (extremo romo de éster PLGA 75:25, relación molar de lacturo: glicoluro de 75:25, 0.58 dL/g, MW 86 kDa) se utiliza en lugar del PLGA 50:50 como se describió anteriormente. A diferencia de las preparaciones de acetonida triamcinolona se describe en Ejemplo 5, pero normalmente se espera d como se describe en la literatura, la relación mayor de lacturo a glicoluro resulta en una liberación más retrasada, en donde se libera 30% en 14 días, seguido por una fase de retraso sustancial en donde se libera poco fármaco durante un mínimo de treinta días. En otro ejemplo, se utiliza 400 mg de propionato de fluticasona en lugar de 200 mg en la preparación de micropartículas PLGA 50:50 (la carga de fármaco objetivo de 28.6%). A diferencia de las preparaciones de micropartícula de acetonida triamcinolona, la mayor carga de fármaco no resulta en una liberación significativamente diferente de propionato de fluticasona; La Figura 38 muestra la liberación *in vitro* de todas las tres formulaciones de propionato de fluticasona.

[00255] Con base en los estudios descritos aquí, las formulaciones de micropartículas de corticosteroides Clase D, por ejemplo, las formulaciones de micropartícula de fluticasona o propionato de fluticasona, que exhiben las cinéticas de liberación deseadas tienen las siguientes características: (i) el corticosteroide está entre 8%-20% de la micropartícula, y (ii) el polímero es PLGA que tiene un peso

121
120

molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa, que tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g, y o que tiene una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.

EJEMPLO 9: Preparación de Micropartículas Dexametasona mediante Dispersión de solvente en PLGA

[00256] Se prepara un depósito farmacéutico comprendido del corticosteroide, dexametasona (DEX, 9-Fluoro- 11 β , 17, 21 -trihidroxi- 16 α -metilpregna- 1,4-dieno- 3,20- diona) incorporada en micropartículas en PLGA 50:50.

[00257] Se prepara una formulación al disolver aproximadamente 1 gramo de PLGA 50:50 (relación molar de lacturo: glicoluro de 50:50, viscosidad intrínseca 0.45 dL/g, peso molecular 66 kDa) en 6.67 mL de diclorometano (DCM). A la solución de polímero, se agrega 200 mg de dexametasona y se somete a sonicación. Posteriormente, la dispersión que contiene el corticosteroide se vierte en 200 mL de solución de 0.3% de alcohol polivinílico (PVA) mientras se homogeniza con un homogenizador Silverson utilizando un rotor fijo con un Silverson Square Hole High Shear ScreenTM, configurado para que gire a 2,000 rpm para formar las micropartículas. Después de dos 80 minutos, el beaker se retira, y se agrega un agitador magnético de vidrio al beaker, que luego se pone en un agitador magnético de múltiples vías y se agita durante cuatro horas a 300 rpm para evaporar el DCM. Las micropartículas luego se lavan con 2 litros de agua destilada, se tamizan a través de un tamiz de 100 micras. Las micropartículas luego se liofilizan durante más de 96 horas y empacan al vacío.

[00258] El tamaño de partícula de las micropartículas DEX incorporadas se determina utilizando difracción láser (Beckman Coulter LS 230) al dispersar una

121

alícuota de 50 mg en agua, con el índice refractivo (RI) para agua y PLGA, se establece a 1.33 y 1.46 respectivamente. La muestra se agita a las mediciones del tamaño de partícula tomadas y se reportan los resultados. La carga de fármaco se determina al suspender micropartículas nominales 10 mg de en 8ml de metanol grado HPLC y se somete a sonicación durante 2 horas. Las muestras luego se centrifugan a 14,000g durante 15 mins antes que se evalúe una alícuota del sobrenadante por medio de HPLC como se describe adelante. Las muestras de micropartícula cargadas con corticosteroides, se ponen nominalmente 1 g en matraces de vidrio de 22 ml en 8- 20ml de 0.5% v/v Tween 20 en solución salina regulada con fosfato 100mM y se almacena en un incubador a 37° C con agitación magnética a 130 rpm. Cada muestra de prueba se prepara y se analiza en duplicado para supervisar posible variabilidad. En cada punto de tiempo en el estudio de liberación, las micropartículas se dejan sedimentar, y se toma una alícuota de entre 4-16 mL del sobrenadante, y se reemplaza con un volumen igual de Tween 20 v/v 0.5% fresco en solución salina regulada con fosfato 100mM. La carga de fármaco y las muestras de liberación *in vitro* se analizan mediante HPLC utilizando una columna Hypersil C18 (100mm, i.d. 5mm, tamaño de partícula 5 µm; ThermoFisher) y Beckman HPLC. Todas las muestras se hacen correr utilizando un volumen de inyección de muestra de 5 µm, y temperatura de columna de 40° C. Se utiliza una fase móvil isocrática de 60% de metanol y 40% de agua en un índice de flujo de 1 ml/min, con detección en una longitud de onda de 254nm. Los resultados analíticos para las micropartículas de dexametasona PLGA se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados Analíticos de Formulación de Micropartícula de 28.6% de Dexametasona PLGA Nominal 50:50

123
(12)

PLGA (Relación molar de lacturo: glicoluro/viscosidad intrínseca/peso molecular/% de FLUT	Carga de fármaco (% de DEX en peso)	Eficiencia de incorporación (%)	Tamaño de partícula (Dv, µm)	Liberación In vitro (%)
extremo romo de ácido carboxílico 50:50 0.45dL/g 66kDa 28.6% de DEX	22.1	77.2	D0.1: 41.2 µm D0.5: 71.9 µm D0.9: 99.1 µm	día 1:2.9 día 2: 4.6 día 3: 6.3 día 4: 8.7 día 5: 10.9 día 6: 12.7 día 7: 15.1 día 9:16.4 día 11:18.0 día 13:20.7 día 15:24.6 día 18:26.2 día 21: 28.1 día 24: 30.3 día 27: 34.0 día 31: 46.3

[00259] El porcentaje de liberación acumulado *in vitro* de la dexametasona se muestra en 39, y resulta en formulación adecuada para un mínimo de treinta días y, asume liberación lineal, probablemente hasta 60 días.

[00260] En una iteración de los datos de liberación *in vitro*, la cantidad de dexametasona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2, que puede lograr una supresión temporal de cortisol endógeno (mayor de 50%) y, dentro de 14 días, alcanzaría supresión de cortisol de cortisol endógeno de menos de 35%. En una segunda iteración de estos datos, la cantidad de dexametasona liberada por día se calcula con base en una dosis humana, como se ejemplifica en la Tabla 2 que no suprimiría el eje HPA, es decir la supresión endógena de cortisol nunca excede 35%. En el caso de dexametasona, en donde los datos se truncan, las dosis humanas calculadas son iguales; 36 mg de

micropartículas que contienen 8 mg de dexametasona. Las dosis se representan gráficamente en la Figura 40.

EJEMPLO 10: Estudio de Seguridad Farmacológico, Farmacocinético y Exploratorio de las Formulaciones de Corticosteroide

[00261] En un estudio de seguridad exploratorio en ratas, se evalúan las dosis intra-articulares únicas (IA) de liberación inmediata de TCA (TCA IR) (0.18 y 1.125 mg) y dosis de TCA en una formulación de micropartículas de PLGA 75:25 (FX006) (0.28, 0.56 y 1.125 mg (es decir, la dosis factible máxima de TCA)). Las muestras de sangre se recolectan en varios puntos de tiempo para la determinación de las concentraciones de plasma. Los datos de tiempo-concentración en plasma de este estudio y el análisis farmacocinético (PK) del mismo se muestran en las Figuras 41 - 43 y las Tablas 17-20.

[00262] Como se ve en las Figuras 41A-41D, FX006 dosificado a 1.125 mg que resulta en una absorción muy retrasada de TCA en la circulación sistémica y un C_{max} marcadamente inferior, como comparado con TCA IR.

[00263] Como se muestra en la Tabla 17, los valores medios AUC_{0-t} de TCA luego de la administración de 1.125 mg de FX006 son 2.1 menores que aquellos observados para TCA IR (es decir, 2856 vs. 6065 ng.h/mL, respectivamente). Los valores medios C_{max} de TCA luego de la administración de 1.125 mg administración de FX006 son 15 veces menores que aquellos observados para TCA IR (es decir, 125 vs. 8.15 ng/mL, respectivamente). La absorción de TCA luego de la administración de FX006 es más retrasada que la observada para TCA IR, con valores medios T observados a 3.33 y 1.00 h, respectivamente. La vida útil de eliminación de TCA luego de la administración de 1.125 mg FX006 y TCA IR son 451 y 107 h, respectivamente.

125
124

Tabla 17. Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos en Plasma TCA

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

[00264] Los resultados anteriores sugieren una distribución más retrasada y biodisponibilidad de TCA en la circulación sistémica luego de la administración de FX006 como se compara con TCA IR. Sin estar limitado por la teoría, la distribución más retrasada FX006 en la circulación sistémica se puede relacionar con mayor tiempo de residencia de FX006 en el sitio de inyección. Esto está soportado por la disponibilidad menor de la formulación de micropartícula FX006 en la fase temprana "absorción rápida", en donde se libera solo 4-9 % del producto, comparado con por lo menos 23 % del producto IR.

[00265] La biodisponibilidad de TCA en la circulación sistémica luego de la administración de FX006 es 3 veces menor que la observada para TCA IR, como se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18. Biodisponibilidad de TCA en Plasma

	Comparación de Biodisponibilidad Absoluta	
	FX006 (0.28 mg)	TCA IR (0.18 mg)
F _{abs} (%)	17.9	58.6

125
126

[00266] Para los niveles de dosis 0.56 y 1.125 mg de FX006, los F% evidentes son 23.1% y 58.1%, respectivamente. Los datos IV en ratas que se muestran en la Tabla 19 se utilizan como una referencia para calcular F.

Tabla 19. Parámetros Farmacocinéticos de TCA en Plasma de Rata Después de Administración i.v. (bolo 50 mg/kg + infusión 23 mg/kg/h) de Fosfato de Acetonida Triamcinolona

Parámetro	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Media ± DE
V_c (L/kg)	0.684	0.856	1.29	0.944 ± 0.314
CL (L/h/kg)	1.15	0.790	0.872	0.937 ± 0.188
k_{12} (h ⁻¹)	1.64	1.79	1.59	1.67 ± 0.102
k_{21} (h ⁻¹)	1.04	0.640	1.13	0.937 ± 0.261
$T_{1/2}$ (h)	1.55	3.71	2.87	2.71 ± 1.09
f_b	0.084	0.110	0.085	0.093 ± 0.015

de Rojas et al., "Microdialysis of acetonide triamcinolone in rat muscle." *JPharm Sci* 92(2) (2003):394-397.

[00267] El "absorción rápida" inicial (es decir, exposición hasta 24 h) contabilizado para menos de 10% de la exposición sistémica total de FX006. La absorción rápida inicial contabilizad para -23-62% de la exposición total para el producto TCA IR, como se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Disponibilidad Relativa de TCA en Plasma (Absorción Rápida Inicial vs. Liberación Retardada)

Variable	Tratamiento				
	FX006 (0.28 mg)	FX006 (0.56 mg)	FX006 (1.125 mg)	TCA IR (0.18 mg)	TCA IR (1.125 mg)
	Media	Media	Media	Media	Media
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	31.0	33.0	136	297	1403
AUC_e (ng.h/mL)	356	572	2856	479	6065
AUC_{0-24} (ng.h/mL)	325	539	2720	182	4662
Absorción Rápida Inicial	.69	5.76	4.76	62.1	23.1

[00268] En este mismo estudio, se sacrifican grupos de animales 28 días después de dosificación, y los restantes se terminan en el Día 42. Los pesos corporales se supervisan a través del estudio y se pesan los órganos clave (bazo, glándulas adrenales, timo) luego de necropsia. Las rodillas inyectadas y las articulaciones de control contralateral se preparan para evaluación histológica. Las secciones de articulaciones de teñido azul con toluidina para alteraciones relacionadas con el tratamiento. Se describen cambios histológicos, cuando sea posible, de acuerdo con su distribución, severidad, y carácter morfológico.

[00269] El análisis histológico demuestra las siguientes observaciones. Primero, las articulaciones inyectadas de animales tratadas con placebo (microesferas blanco PLGA) tienen infiltración de macrófago multifocal mínima se asocia con microesferas de diámetro 20-130 μ M, mientras que ninguna de las articulaciones inyectadas con FX006 activo muestran la presencia de cualesquier microesferas en el día 28. Las articulaciones de rata tratadas con placebo no tienen cartílago o ni cambios en la articulación salvo la presencia de quistes espontáneos de cartílago en pocas articulaciones (1 en el día 28, 2 en el día 42) en la rodilla derecha (inyectado). Las rodillas izquierdas en las articulaciones de rata tratadas con placebo son normales. En comparación, ambas rodillas en los grupos FX006 de dosis alta TCA IR y de dosis media y alta muestran alguna hipocelularidad de médula ósea moderada y atrofia de placa de crecimiento (dosis dependiente para FX006). Ambas rodillas en animales con TCA IR y FX006 de baja dosis son normales. Los quistes de cartílago espontáneos observados en animales placebo también se observan en todos los grupos dosificados con FX006 sin aumento en la incidencia o severidad. El TCA IR de alta dosis aumenta los quistes de cartílago en el día 42 pero no en el día 28. En general, los animales tratados con FX006 tienen cartílago articular normal a pesar de la presencia de efectos catabólicos en otras estructuras de articulación, que se

observa más probablemente más fácilmente a cuenta de la edad joven de los animales.

[00270] En general, todos los efectos observados de FX006, especialmente en alta dosis, tal como pérdida de peso corporal y pesos reducidos de órgano también se observan con TCA IR. El curso de tiempo de inhibición del eje HPA (medido como niveles de corticosterona) se muestra en la Figura 42. Cabe notar que en la dosis menor de FX006 (0.28 mg; círculos) los niveles de corticosterona se inhiben inicialmente pero se recuperan cerca a los valores iniciales en el día 14 post-dosis. De forma similar, con TCA IR en la dosis menor (0.18 mg), los niveles de corticosterona recuperados en el día 7 (cuadrados). Con la dosis media (0.56 mg) y alta (1.125 mg) de FX006 y la alta dosis de TCA IR (1.125 mg), los niveles de corticosterona se inhiben más como se muestra en la Figura 42.

[00271] Un análisis PK-PD demuestra que la inhibición de corticosterona se correlaciona con los niveles sistémicos de TCA y sigue un modelo inhibidor clásico como se muestra en la Figura 43. El IC_{50} es aproximadamente 1 ng/mL y se logra E₅₀ a 50-80 ng/mL.

EJEMPLO 11: Evaluación de la Eficacia de Dosis Únicas de Formulación de Micropartícula TCA y de Liberación Inmediata TCA en Modelo de Animal de Osteoartritis

[00272] Los estudios descritos aquí se diseñan para probar y evaluar la eficacia de las formulaciones de micropartículas de corticosteroides proporcionadas aquí como se comparado con formulaciones de corticosteroide de liberación inmediata. Aunque los estudios aquí utilizan TCA, cabe entender que otros corticosteroides, que incluyen otros corticosteroides Clase B, corticosteroides Clase A, los corticosteroides

128

Clase C, y los corticosteroides Clase D, se pueden evaluar utilizando estos materiales, métodos y modelos de animal.

[00273] La eficacia de las dosis intra-articulares (IA) únicas de FX006 (TCA en una formulación de micropartículas de PLGA 75:25) y TCA IR (liberación inmediata) se evalúa en un modelo de rata de osteoartritis de la rodilla por medio de sensibilización y exposición mediante el polisacárido de peptidoglicano (PGPS). El modelo implica una estimulación previa de los animales con una inyección intra-articular de PGPS en la rodilla derecha. Al siguiente día, se eliminan cualquiera de los animales sin incomodidad en la rodilla de los grupos de artículo de prueba y se ponen en el grupo inicial. Dos semanas después, se reactiva la inflamación de la rodilla mediante una inyección de PGPS en la vena de la cola, 2.5 hr luego de dosificación IA con FX006 o TCA IR en las dosis seleccionadas (n=10/grupo). Se evalúan las diferencias en la forma de caminar y de llevar el peso (como una medición de dolor de articulaciones experimentado por los animales), histopatología, plasma PK etc.

[00274] Las dosis de FX006 (0.28, 0.12, 0.03 mg) y TCA IR (0.06, 0.03 mg) para este estudio se seleccionan con base en los datos del estudio como se describió anteriormente en el Ejemplo 10 y una corrida inicial del modelo PGPS en el que solo se evalúa TCA IR en dos niveles de dosis IA. Los objetivos del presente estudio no demuestran lo siguiente:

- el FX006 es eficaz en dosis que no inhiben el eje HPA.
- La duración de la eficacia es una función de dosis
- FX006 proporciona más alivio prolongado del dolor cuando se comparado con TCA IR. Debido a que solo aproximadamente 10% de la carga útil de TCA se espera que se libere de FX006 en las primeras 24 hr, se selecciona un grupo de dosis TCA IR (0.03 mg) para que coincida con 10% del TCA en FX006 en una dosis de 0.28 mg

129

- Los efectos de dosis coinciden con FX006 y TCA IR (0.03 mg)

[00275] Se evalúa la duración de eficacia mediante 3 reactivaciones diferentes, 2 semanas aparte. Después de este punto, la artritis observada en los animales se llega a propagar más ampliamente haciendo que la eficacia en el índice de la rodilla sea más difícil de evaluar.

[00276] En la primera reactivación, los animales tratados con vehículo demuestran forma de caminar dolorosa como se demuestra por clasificaciones altas de dolor (3.5 fuera de un máximo de 4 posibles) como se muestra en la Figuras 44A, 44B, y 44C. El FX006 en 0.28 mg (cuadrados) muestra buena eficacia. En el estudio previo que se describe en el Ejemplo 10, se demuestra que esta dosis inhibe el eje HPA inmediatamente después de la dosificación pero se demuestra que regresa a una función inicial en el día 14. De manera interesante, esta dosis de FX006 continúa siendo eficaz luego de las 2das y 3ras reactivaciones en los Días 14 y 28 cuando la función del eje HPA es presumiblemente normal. También cabe notar que debido a que la función del eje HPA regresa a valores inicial en el día 7 en una dosis de 0.18 mg de TCA IR en el estudio previo que se describe en el Ejemplo 10, los efectos de las dosis de TCA IR utilizadas en el presente estudio (0.06 y 0.03 mg) también están en la presencia de la función normal del eje HPA luego de una inhibición inicial transitoria. Las mediciones de corticosterona del presente estudio (como un indicador de la función del eje HPA) se presentan como cambio inicial de cada grupo tratamiento en la Figura 46. Como se demuestra a partir de estos datos, los niveles de corticosterona para todos los grupos se recuperan en el día 14; por lo tanto se logra el objetivo de eficacia prolongada con FX006 en la presencia de la función normal del eje HPA.

130

[00277] En general, se observa una dependencia de dosis clara de la respuesta para FX006 y TCA IR. También, si está disponible menos de 10% de esta dosis en el día después de dosificación (Día 1), cabe notar en la Figura 44B que la eficacia de FX006 a 0.28 mg (cuadrados) es mayor de TCA IR a 0.03 mg (triángulos) en todas las evaluaciones. Adicionalmente, la duración de la eficacia de TCA (FX006 y IR) parece ser una función de dosis, sin embargo, la liberación prolongada de TCA de las microesferas PLGA en FX006 resulta en eficacia más sostenida. Esto se describe más claramente en otra representación de los datos en la Figura 45 en la que se describe la respuesta pico para cada dosis según se determina por clasificaciones de forma de caminar/dolor en el Día 1 luego de cada reactivación (Días 1, 15 y 29). La Figura 46 grafica el curso de tiempo de la recuperación de corticosterona para todos los grupos de estudio. En balance, existe recuperación a través de todos los grupos que recibieron el corticosteroide.

[00278] Se miden los niveles de plasma de TCA en muestras tomadas de todas las ratas en valores iniciales (Día -4), Días 0 (2 hr post dosificación), 1, 3, 8, 14, 17, 21, 28, y 31. Las curvas de tiempo-concentración para todos los grupos de tratamiento se muestran en la Figura 47A. La Figura 47B muestra solo los grupos de dosis FX006 sobre una escala mayor debido a que las concentraciones máximas de plasma con FX006 son menores que aquellas con TCA IR.

[00279] La evaluación histopatológica de las rodillas tomada de todos los animales al final del estudio (Día 32 al final de la 3ra reactivación de artritis) demuestra la mejora estadísticamente significativa para FX006 en las dosis de rango alto y medio (0.28 y 0.12 mg) en la clasificación histológica compuesta y cada clasificación de componente (inflamación, queratitis vascular, daño de cartílago y resorción ósea) como se muestra en la Figura 48. Como se describió anteriormente, la dosis de 0.28 mg de FX006 demuestra fuerte eficacia (*es decir* actividad analgésica) a través de

132
131

todas las 3 reactivaciones, mientras que la dosis de 0.12 mg es activa pero a un menor grado a través de todas las 3 reactivaciones. En las dosis de TCA IR utilizadas, la duración de eficacia es mayor a través de la primera reactivación de artritis, con eficacia parcial de la dosis mayor (0.06 mg) en la segunda reactivación, y esto también se traduce en una mejora no significativa mucho menor en las clasificaciones histológicas. De forma importante, estos datos demuestran que el TCA no tiene efectos perjudiciales sobre el cartílago y como se ha descrito en otras configuraciones, esto reduce actualmente el daño de cartílago en un medio inflamatorio.

[00280] En conclusión, la residencia prolongada de TCA en la articulación luego de dosificación IA con FX006 resulta en duración extendida de la eficacia en el modelo PGPS de rata de artritis con una mejora histológica significativa en inflamación, formación de queratitis vascular, daño de cartílago y resorción ósea. El FX006 tiene estos efectos sin inhibir la función del eje HPA como se demuestra por el regreso a niveles iniciales de corticosterona dentro de 14 días después de dosificación. Las implicaciones clínicas para el tratamiento de pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios de las articulaciones son como sigue:

- Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de inyección intra-articular de liberación sostenida proporciona alivio prolongado del dolor con relación a la inyección intra-articular de esteroides de liberación inmediata.
- Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de inyección intra-articular de liberación sostenida es eficaz en reducir el dolor y la inflamación en dosis que no inhiben el eje HPA.
- La duración de la eficacia de liberación sostenida de formulaciones de micropartículas de corticosteroides intra-articulares es una función de dosis.

133
132

- Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides de inyección intra-articular de liberación sostenida retrasan, disminuyen, reversan, o de otra forma inhiben el daño estructural a los tejidos provocado por inflamación.

[00281] Aunque se han descrito en detalle las realizaciones particulares, esto se ha hecho por vía de ejemplo solo para propósitos de ilustración, y no pretenden ser limitantes con respecto al alcance de las reivindicaciones adjuntas, que siguen. En particular, se contempla por los inventores que se pueden hacer varias sustituciones, alteraciones, y modificaciones a la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones. Se considera que otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Las reivindicaciones presentadas son representantes de la invención descrita aquí. También se contemplan otras invenciones no reivindicadas. Los solicitantes se reservan los derechos a proseguir dichas invenciones en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas.
2. Una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase B que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase B, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de la matriz de micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.
3. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase B y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase B comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g; o (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40.
4. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde el copolímero es biodegradable.

5. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).
6. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde el corticosteroide Clase B es acetonida triamcinolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
8. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 80:20 a 60:40.
9. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25.
10. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.

11. La población de la reivindicación 1, la preparación de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde el corticosteroide Clase B se libera durante entre 14 días y 90 días.
12. Una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas.
13. Una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase A que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase A, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.
14. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase A y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase A comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40.
15. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde el copolímero es biodegradable.

136

16. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).
17. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde el corticosteroide Clase A es prednisolona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
19. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55.
20. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.
21. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.

128
(37)

22. La población de la reivindicación 12, la preparación de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde el corticosteroide Clase A se libera durante entre 14 días y 90 días.
23. Una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas.
24. Una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase C que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase C, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de la matriz de micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.
25. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase C y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase C comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.
26. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde el copolímero es biodegradable.

138

27. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).
28. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde el corticosteroide Clase C es betametasona o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
30. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55.
31. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.
32. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.

33. La población de la reivindicación 23, la preparación de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 25, en donde el corticosteroide Clase C se libera durante entre 14 días y 90 días.
34. Una población de micropartículas que comprende un corticosteroide Clase D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incorporada en una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas.
35. Una preparación de liberación sostenida o controlada de un corticosteroide Clase D que comprende una micropartícula de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico que contiene el corticosteroide Clase D, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de la matriz de micropartículas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico.
36. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden un corticosteroide Clase D y una matriz de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, en donde el corticosteroide Clase D comprende entre 8% a 20% de las micropartículas y en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una o más de las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; (ii) una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g; o (iii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.
37. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde el copolímero es biodegradable.

141
140

38. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).
39. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde el corticosteroide Clase D es propionato de fluticasona, fluticasona, o un análogo químico comercialmente disponible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
40. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
41. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico del rango de aproximadamente 60:40 a 45:55.
42. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.
43. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.

142
(41)

44. La población de la reivindicación 34, la preparación de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde el corticosteroide Clase D se libera durante entre 14 días y 90 días.
45. Un método para tratamiento del dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la población de micropartículas de las reivindicaciones 1, 12, 23 o 34, la preparación de liberación controlada o sostenida de las reivindicaciones 2, 13, 24 o 35, o la formulación de las reivindicaciones 3, 14, 25 o 36.
46. Un método para tratamiento del dolor o inflamación en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la población de micropartículas de las reivindicaciones 1, 12, 23 o 34, la preparación de liberación controlada o sostenida de las reivindicaciones 2, 13, 24 o 35, o la formulación de las reivindicaciones 3, 14, 25 o 36, en donde la población de micropartículas, la preparación de liberación controlada o sostenida o la formulación libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA).
47. Un método para retrasar, detener o reversar el daño de tejido estructura progresivo asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la población de micropartículas de las reivindicaciones 1, 12, 23 o 34, la preparación de liberación controlada o sostenida de las reivindicaciones 2, 13, 24 o 35, o la formulación de las reivindicaciones 3, 14, 25 o 36.

48. Un método para retrasar, detener o reversar el daño de tejido estructura progresivo asociado con enfermedad inflamatoria crónica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la población de micropartículas de las reivindicaciones 1, 12, 23 o 34, la preparación de liberación controlada o sostenida de las reivindicaciones 2, 13, 24 o 35, o la formulación de las reivindicaciones 3, 14, 25 o 36, en donde la población de micropartículas, la preparación de liberación controlada o sostenida o la formulación libera el corticosteroide durante por lo menos 14 días en un índice que no suprime adversamente el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (eje HPA).
49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, en donde la población de micropartículas, la preparación de liberación controlada o sostenida o la formulación se administra como una o más inyecciones.
50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 48, en donde el paciente tiene osteoartritis, artritis reumatoide, artritis aguda por gota, y sinovitis.
51. Un método para fabricar la población de micropartículas de la reivindicación 1, la preparación de liberación controlada o sostenida de la reivindicación 2 o la formulación de la reivindicación 3, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso de evaporación de solvente en donde el corticosteroide Clase B se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y la mezcla se trata para retirar el solvente de la mezcla, produciendo por lo tanto micropartículas.

44
(43)

52. El método de fabricación de la reivindicación 51, en donde el proceso de evaporación de solvente utiliza un aparato de lecho fluido o de secado por rociado para retirar el solvente y producir micropartículas.
53. El método de fabricación de la reivindicación 51, en donde el proceso de evaporación de solvente utiliza un disco de centrifugado.
54. Un método para fabricar la población de micropartículas de la reivindicación 12, la preparación de liberación controlada o sostenida de la reivindicación 13 o la formulación de la reivindicación 14, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde el corticosteroide Clase A se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega a solvente acuoso para producir micropartículas.
55. Un método para fabricar la población de micropartículas de la reivindicación 23, la preparación de liberación controlada o sostenida de la reivindicación 24 o la formulación de la reivindicación 35, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde el corticosteroide Clase C se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega un solvente acuoso para producir micropartículas.
56. Un método para fabricar la población de micropartículas de la reivindicación 34, la preparación de liberación controlada o sostenida de la reivindicación 35 o la formulación de la reivindicación 36, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde el corticosteroide Clase D se dispersa en una solución orgánica de copolímero

~~148~~
149

de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega un solvente acuoso produce micropartículas.

COLO 20037 841 001 9
Id.236716

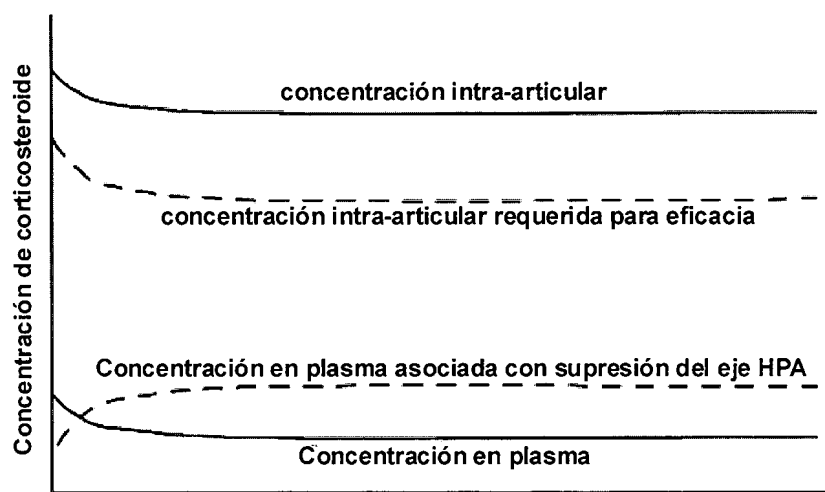
146
145

CORTICOSTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR DE ARTICULACIONES

Resumen: Se proporcionan formulaciones de micropartículas de corticosteroides para uso para tratamiento del dolor, que incluye dolor provocado por enfermedades inflamatorias tal como osteoartritis o artritis reumatoide, y para retrasar, detener o reversar el daño estructural a los tejidos provocado por una enfermedad inflamatoria, por ejemplo daño a tejidos articulares y/o periarticulares provocado por osteoartritis o artritis reumatoide. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides se administran localmente como una forma de dosificación de liberación sostenida (con o sin un componente de liberación inmediata) que resulta en eficacia acompañada por efecto no medible o clínicamente insignificante en la producción endógena de Cortisol.

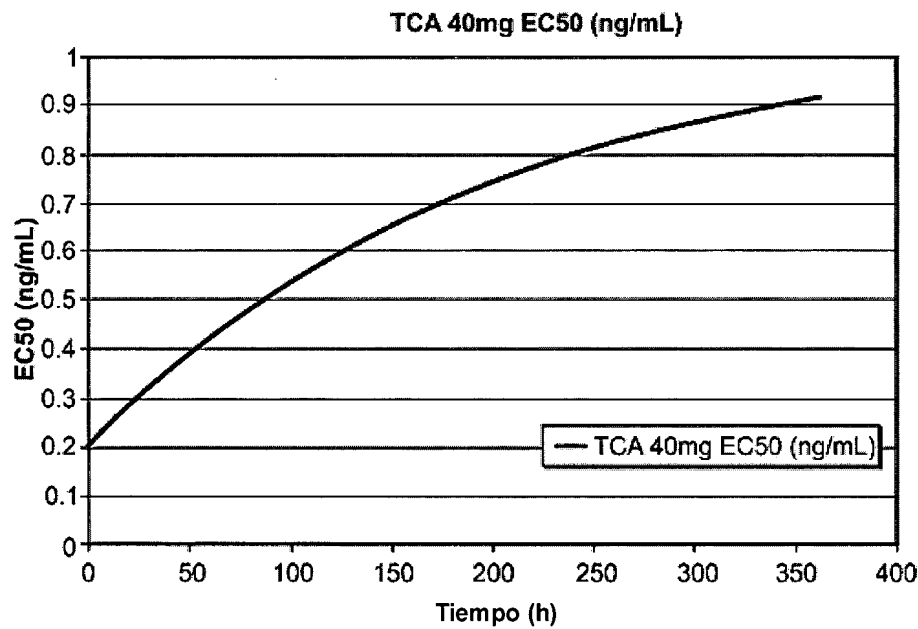
147
146

FIG. 1



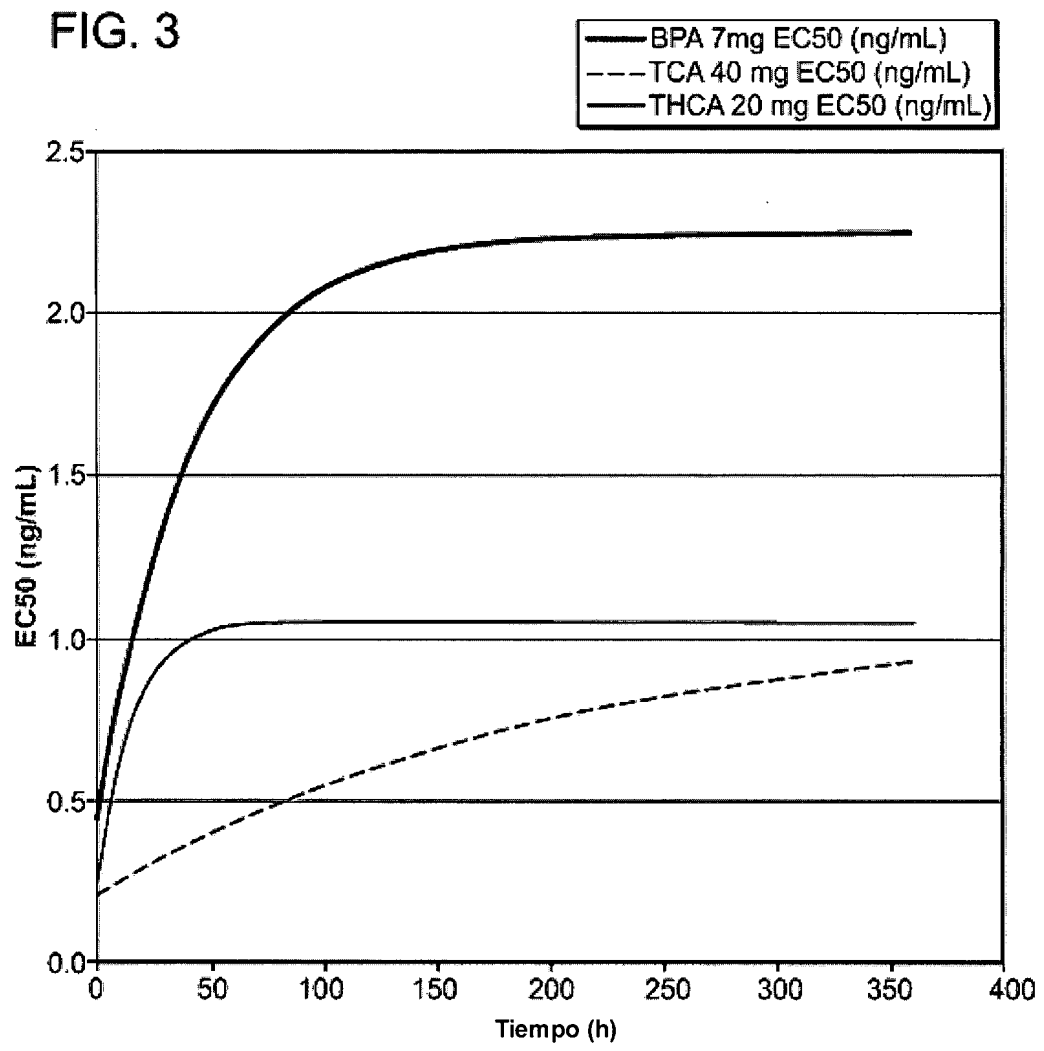
Tiempo después de inyección intra-articular de inyección de corticosteroides de liberación sostenida

FIG. 2



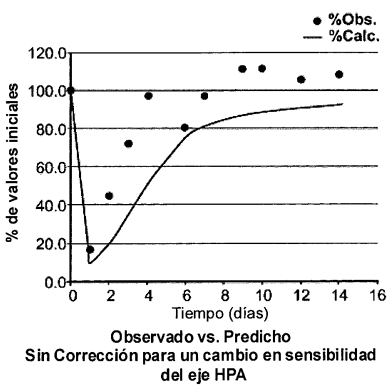
48
147

2/30



HOJA SUSTITUTA (Regla 26)

FIG. 4A



BPA7

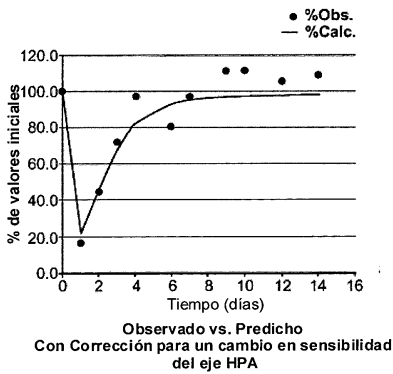
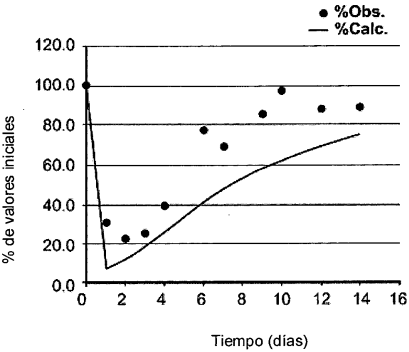
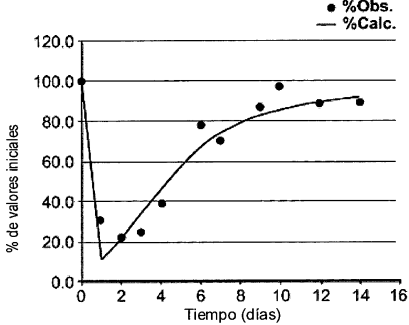


FIG. 4B



Observado vs. Predicho
Sin Corrección para un cambio en sensibilidad
del Eje HPA

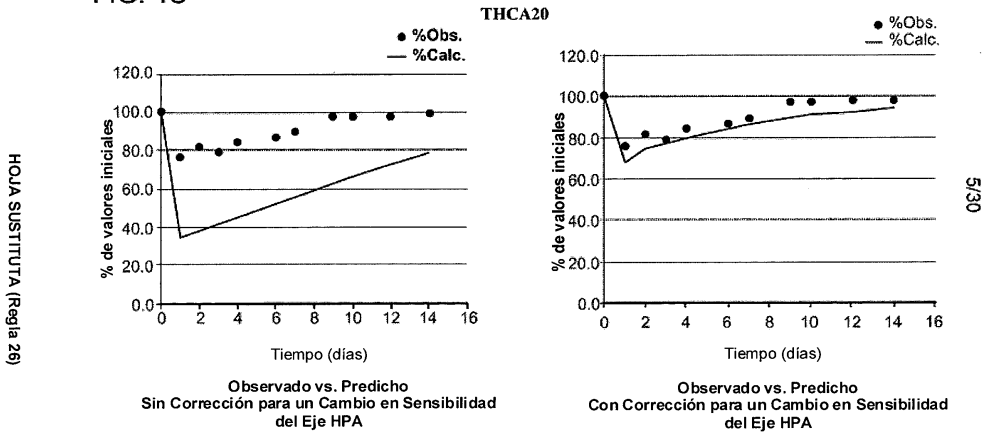
TCA40



Observado vs. Predicho
Con Corrección para un cambio en sensibilidad
del Eje HPA

1498

FIG. 4C



150

151/152

FIG. 5

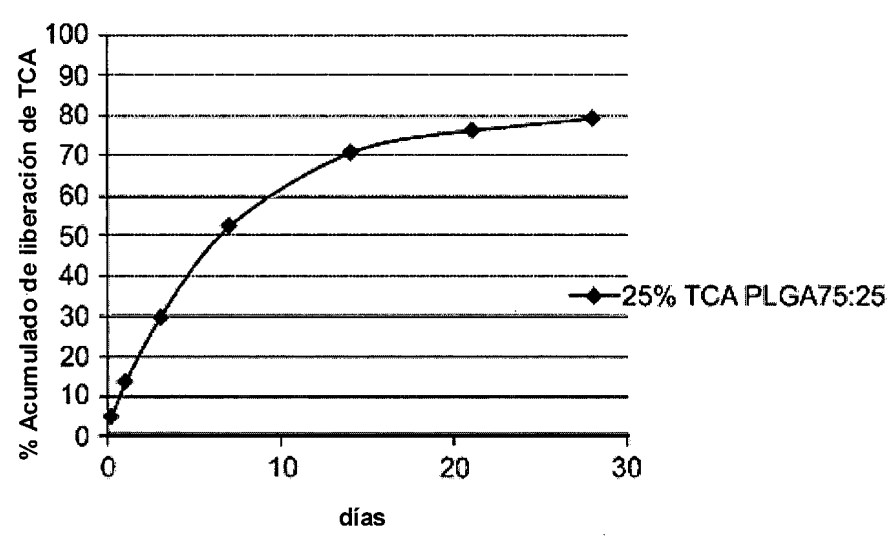
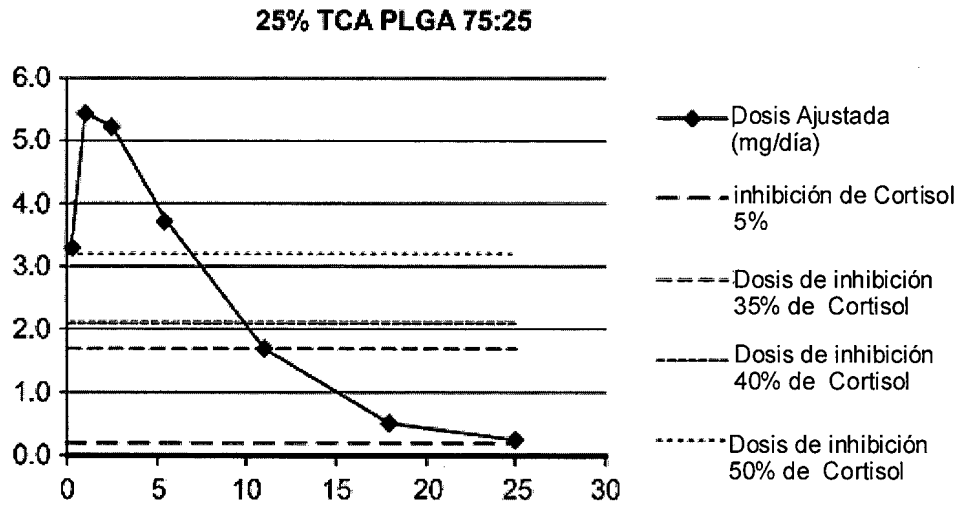


FIG. 6



152/153

FIG. 7

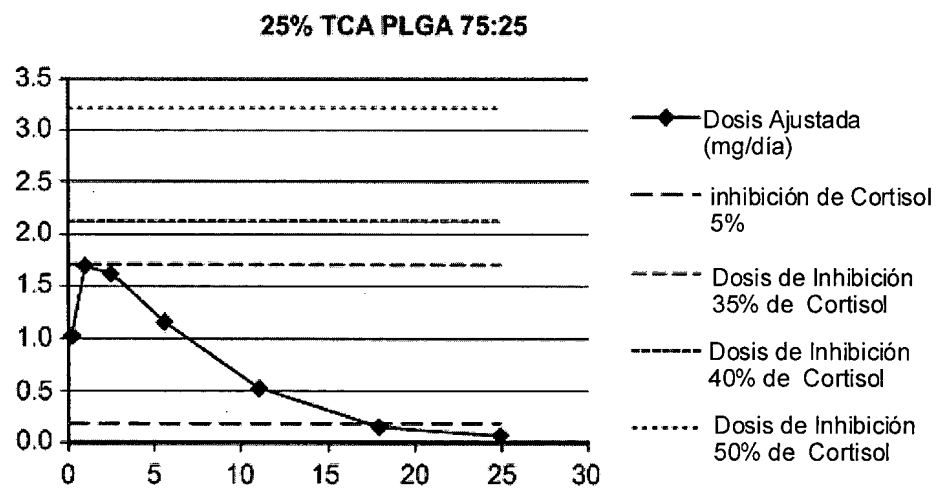
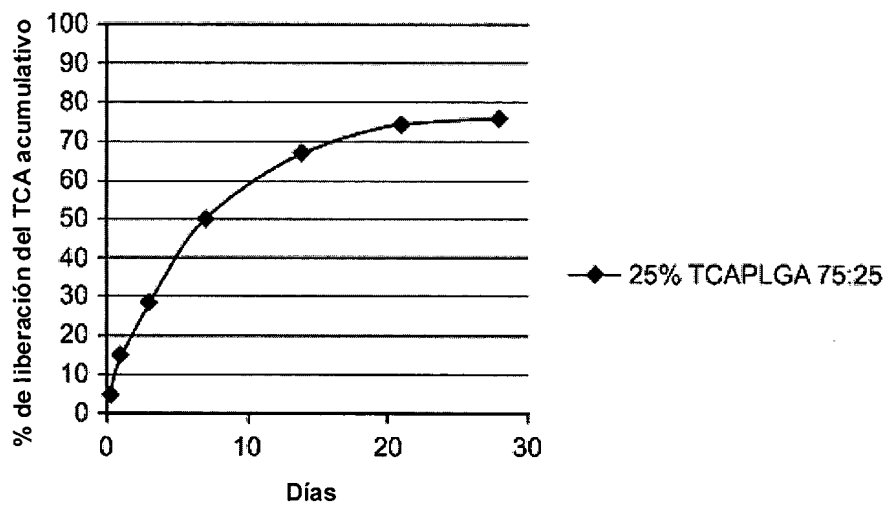


FIG. 8



157 154

FIG. 9

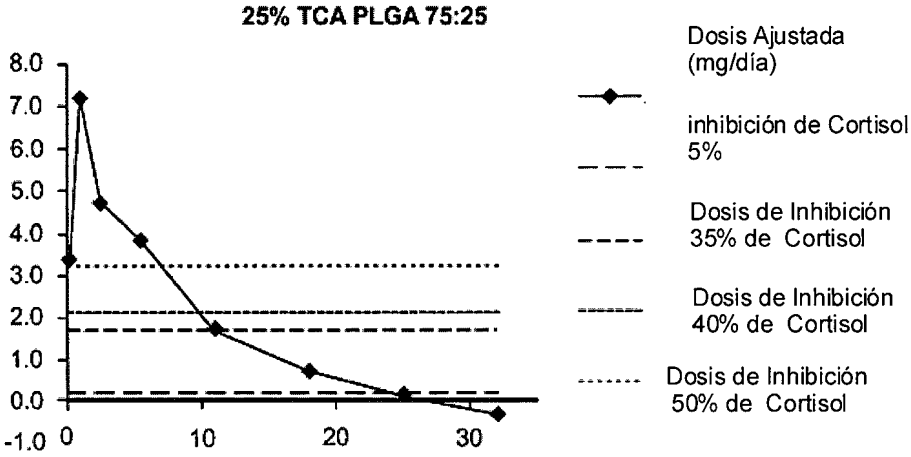
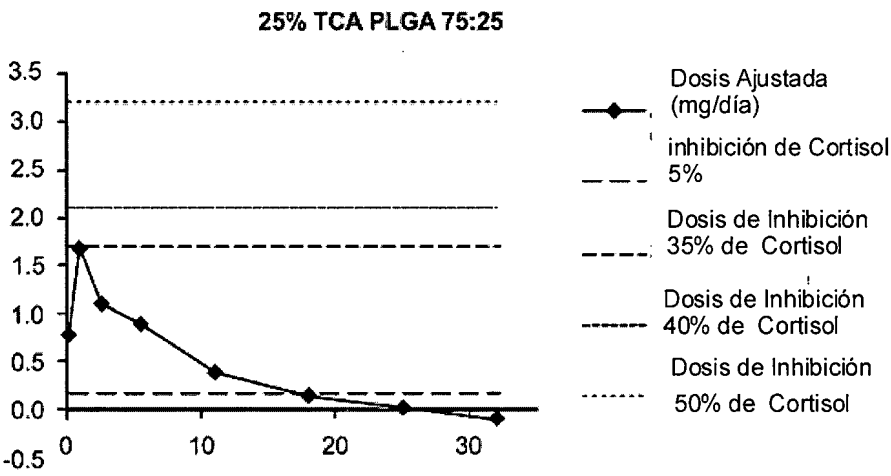


FIG. 10



9/30

FIG. 11

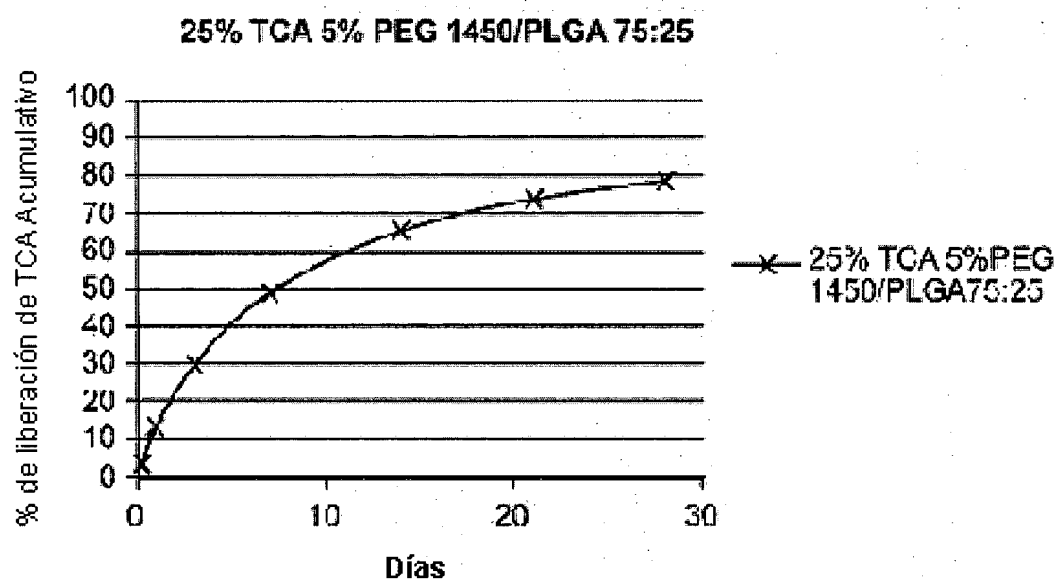
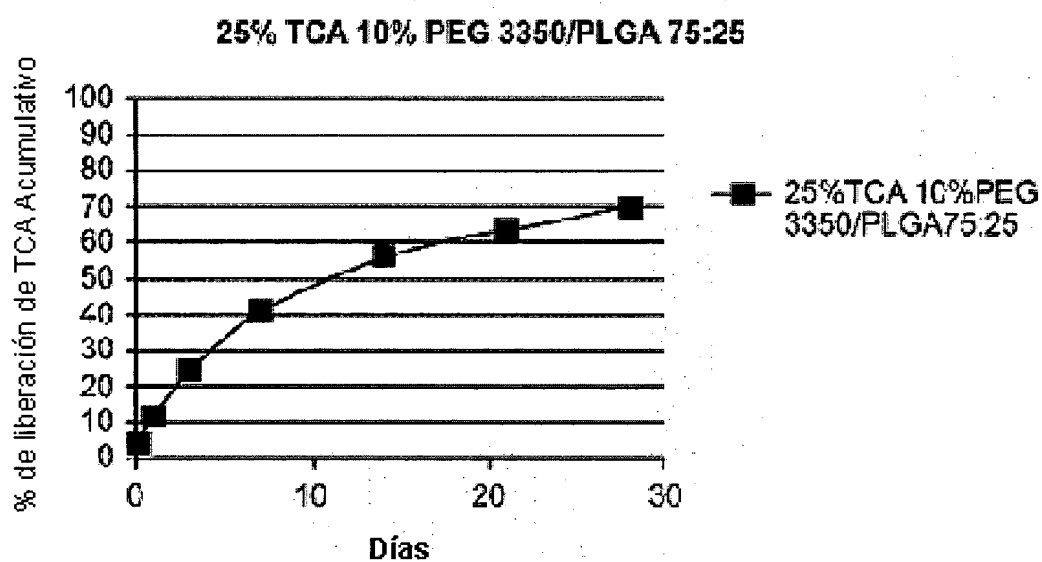


FIG. 12



155 156

10/30

FIG. 13

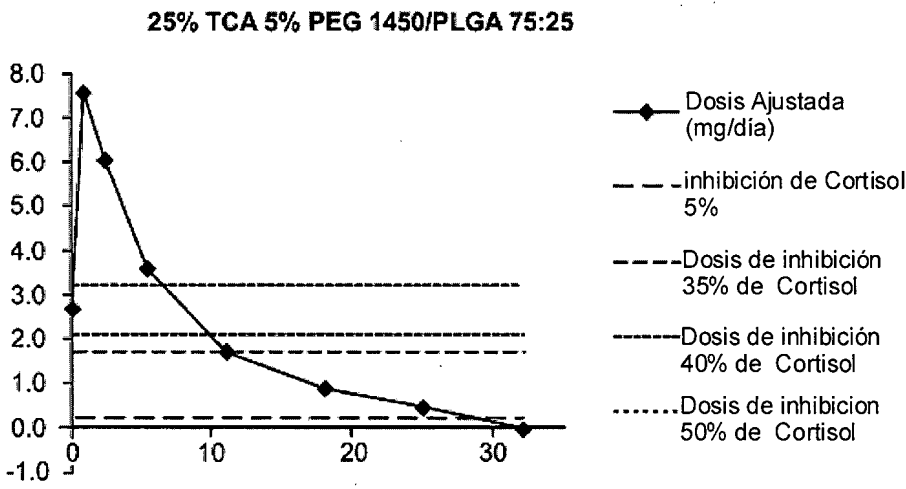
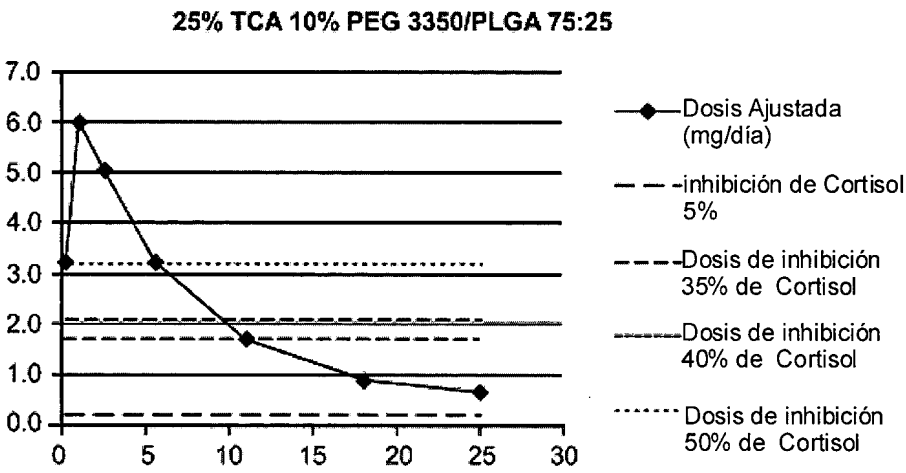


FIG. 14



156 157

FIG. 15

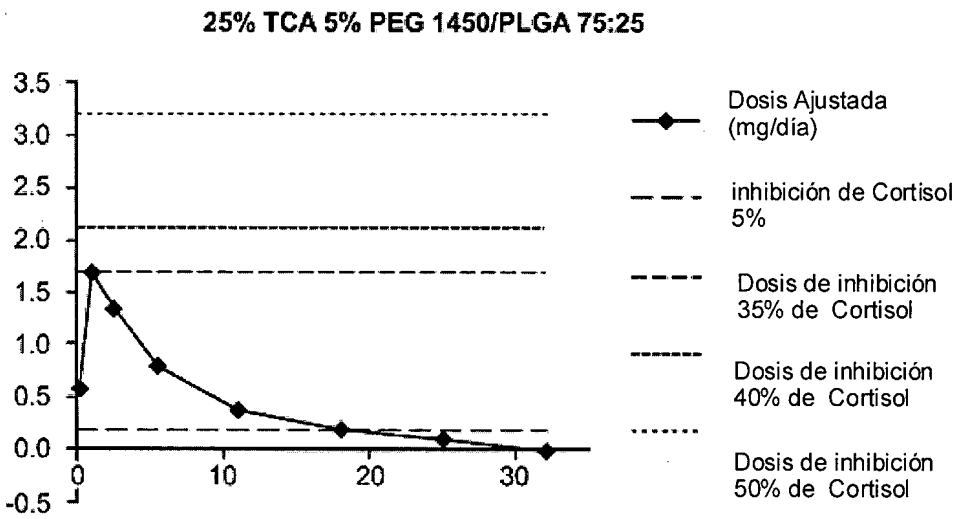
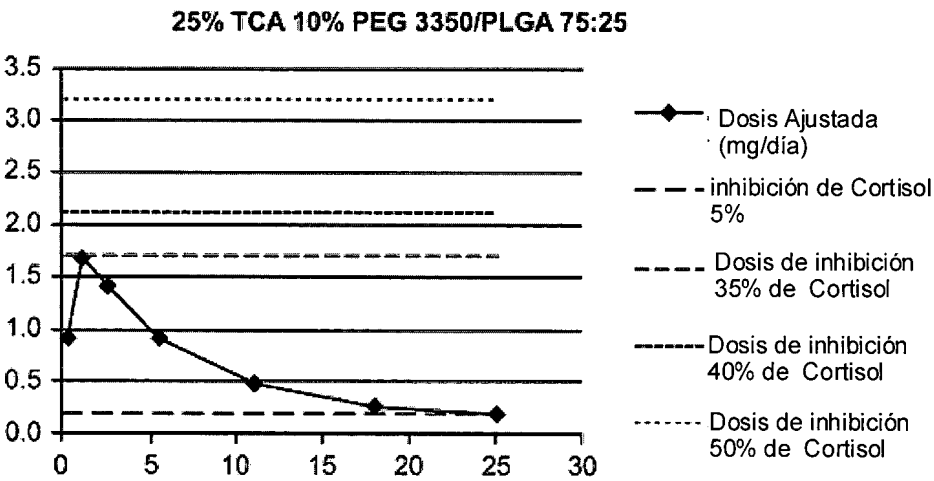


FIG. 16



157/158

FIG. 17

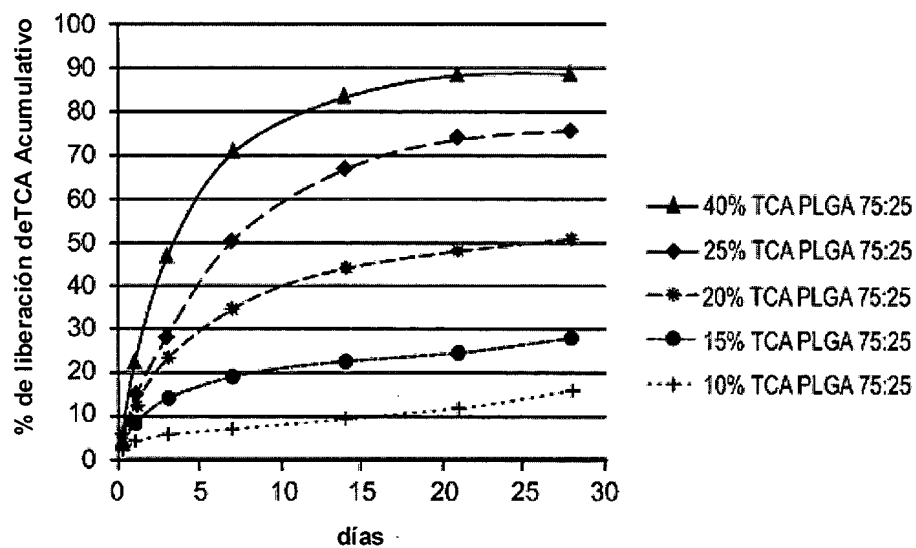
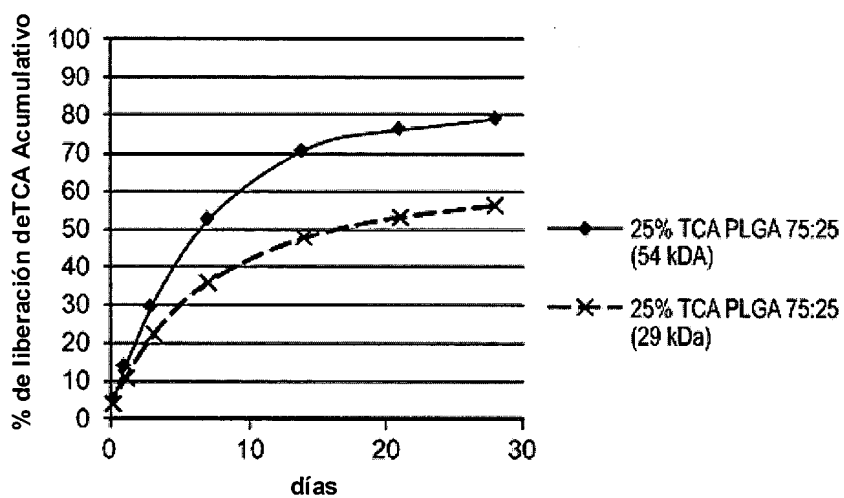


FIG. 18



158 159

FIG. 19

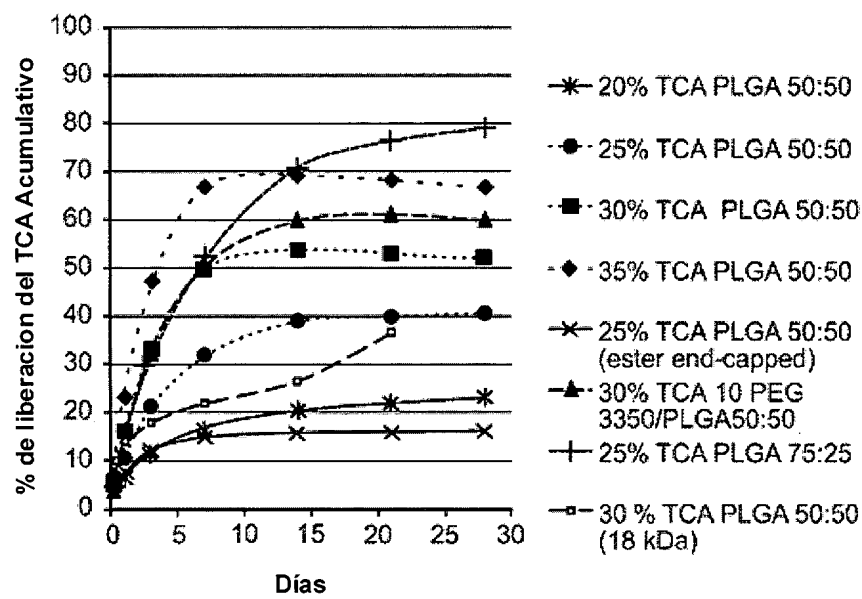
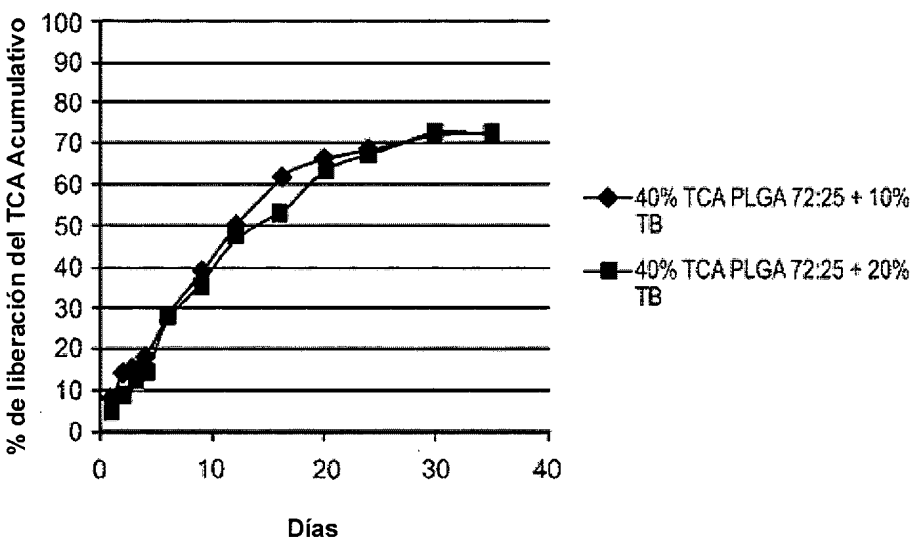


FIG. 20

40% TCA PLGA 75:25 plus Triblock



159 160

FIG. 21

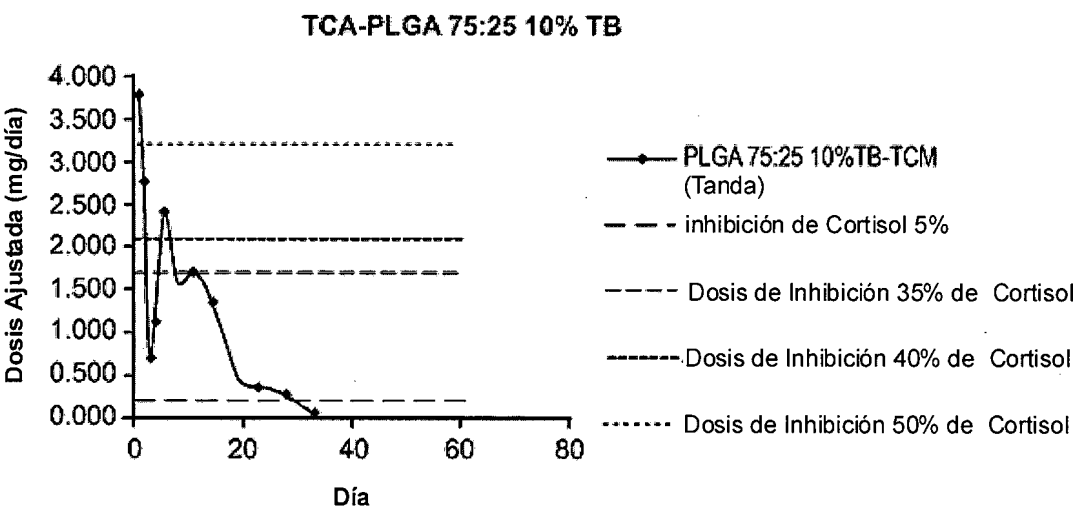
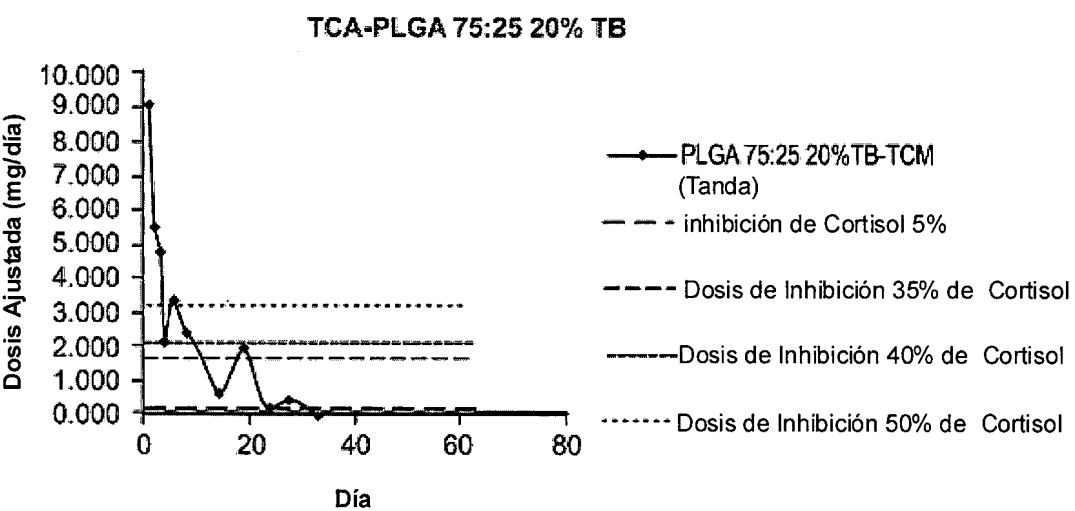


FIG. 22



160/161

FIG. 23

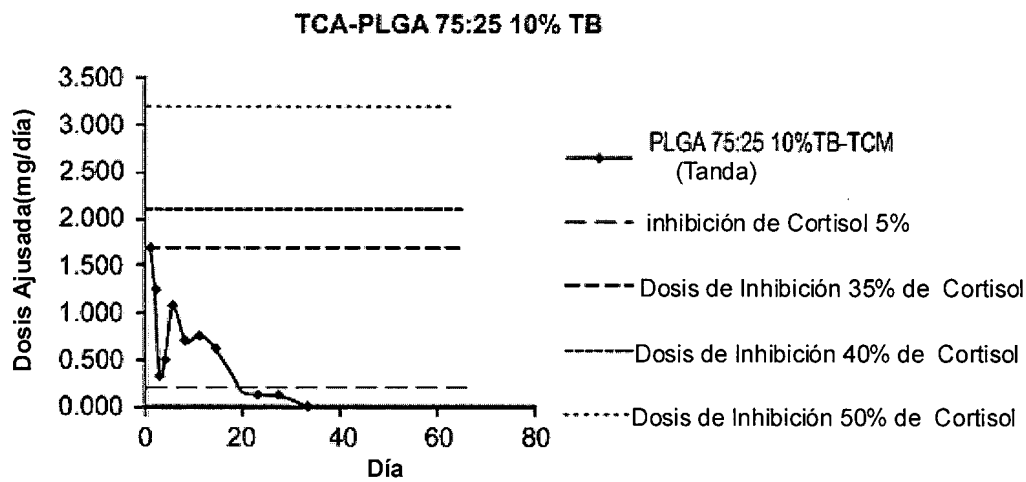
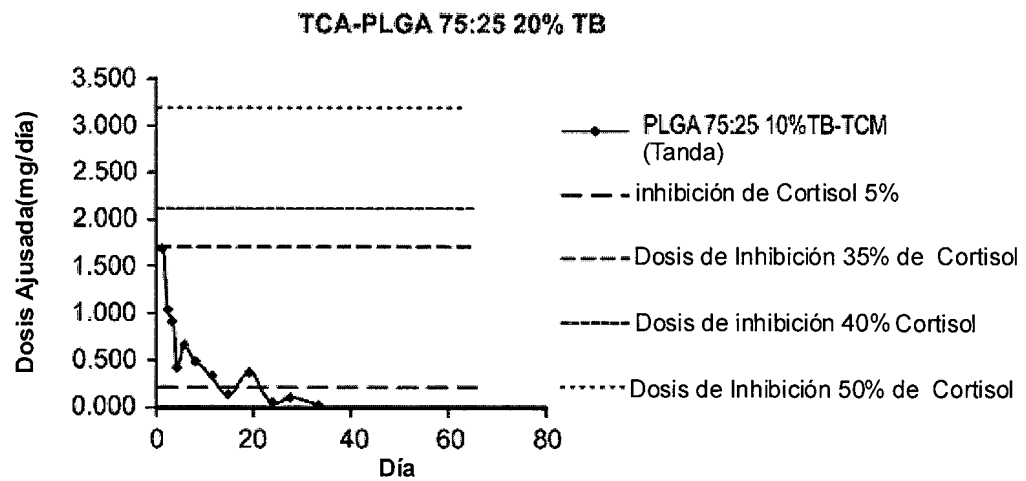


FIG. 24



161/62

FIG. 25

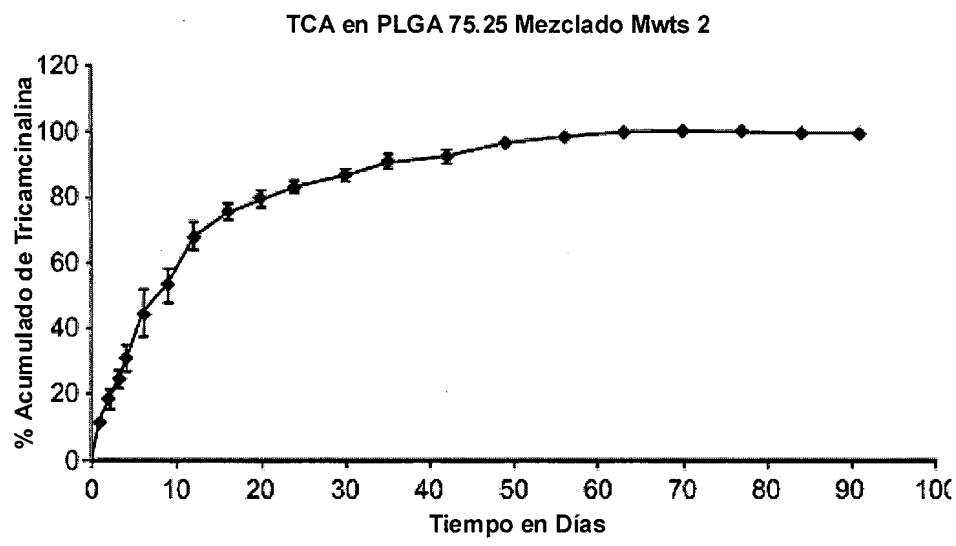


FIG. 26

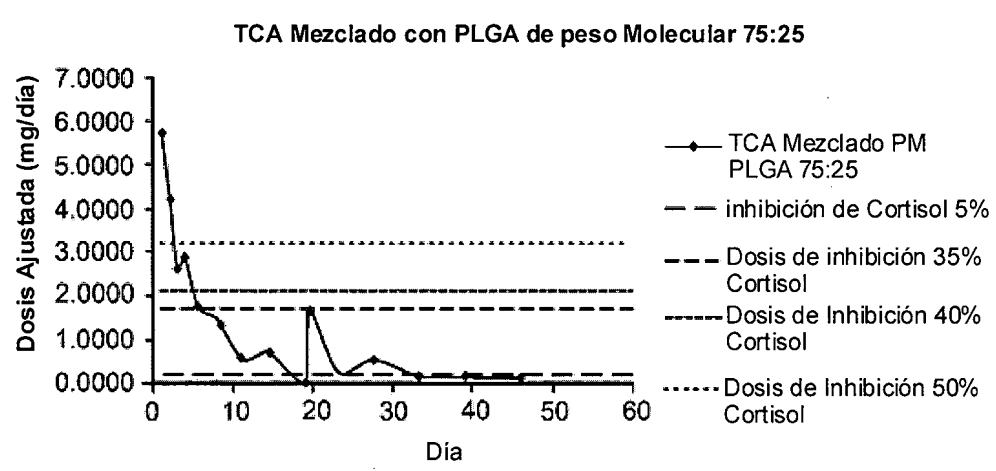


FIG. 27

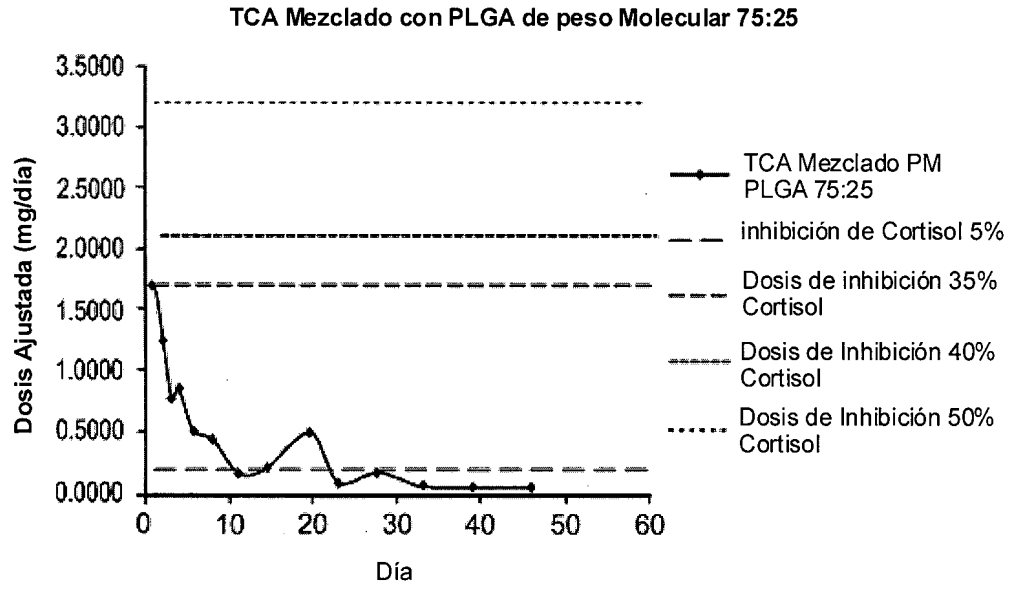
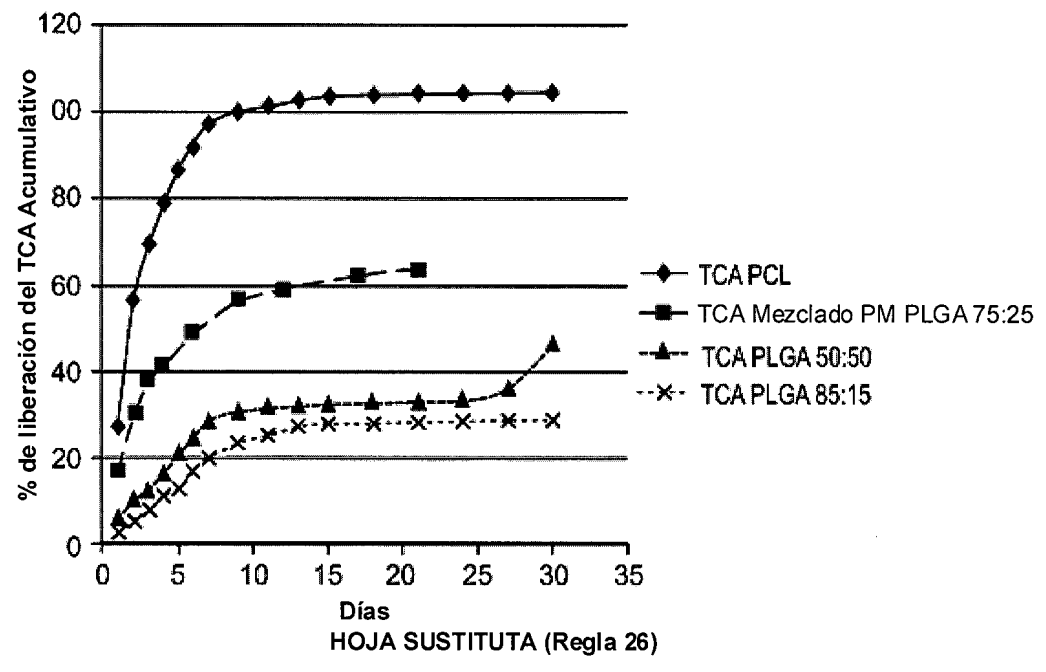


FIG. 28



163 164

FIG. 29

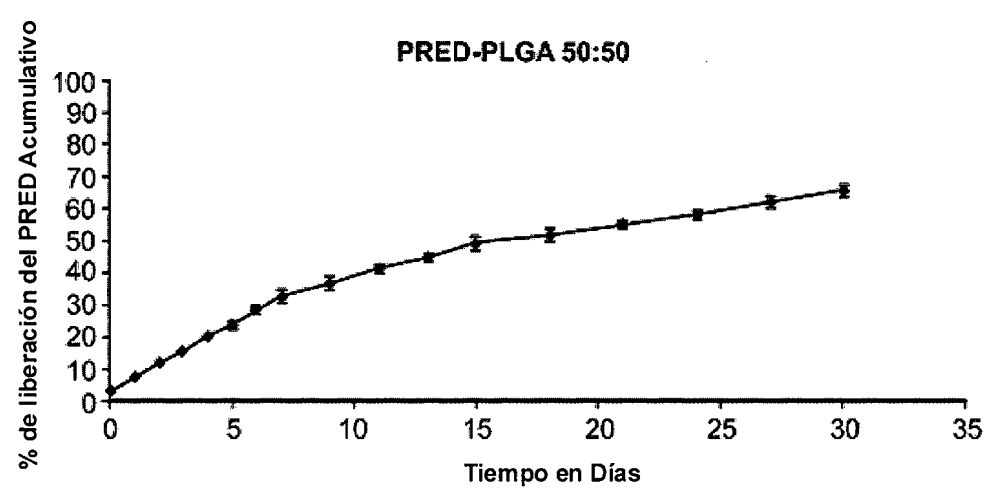
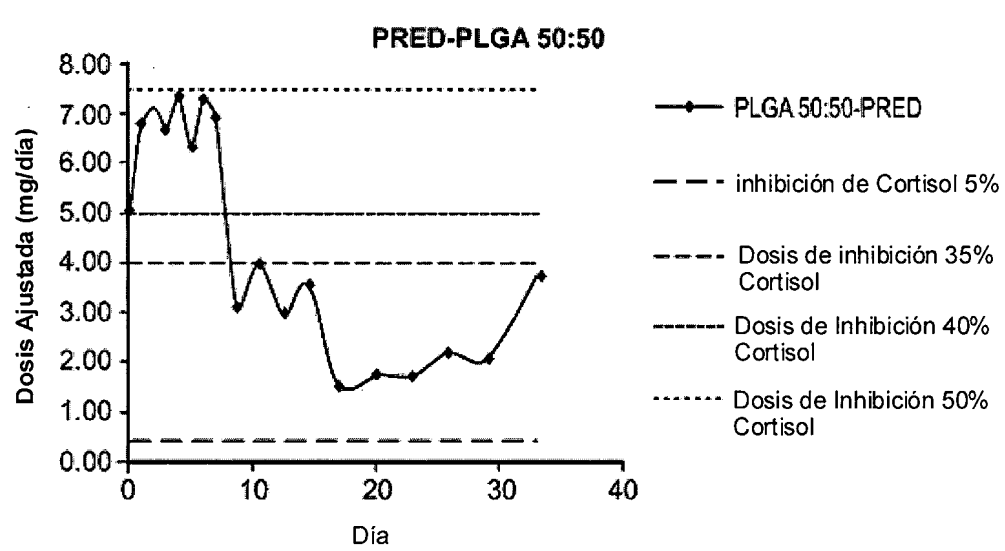


FIG. 30



164/165

FIG. 31

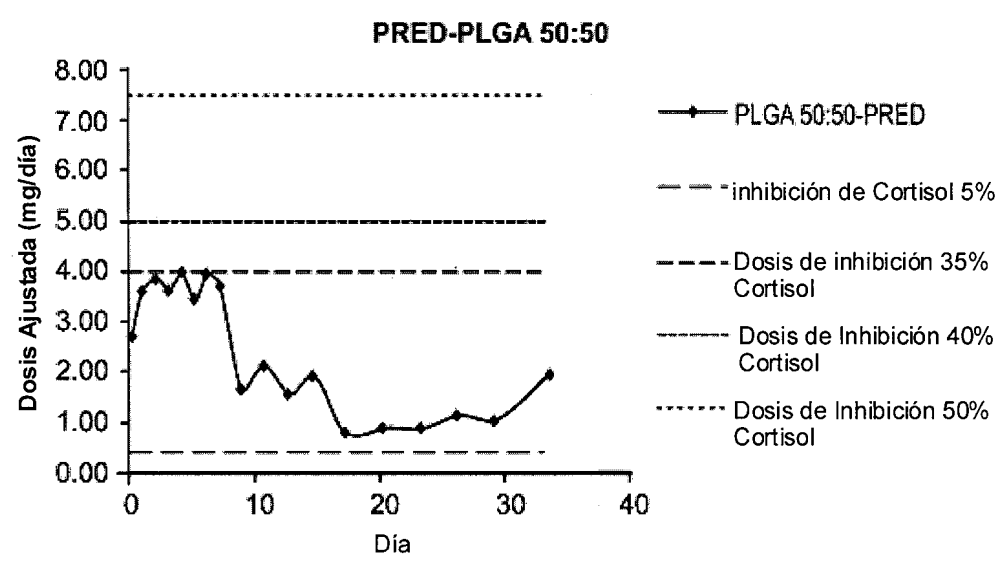
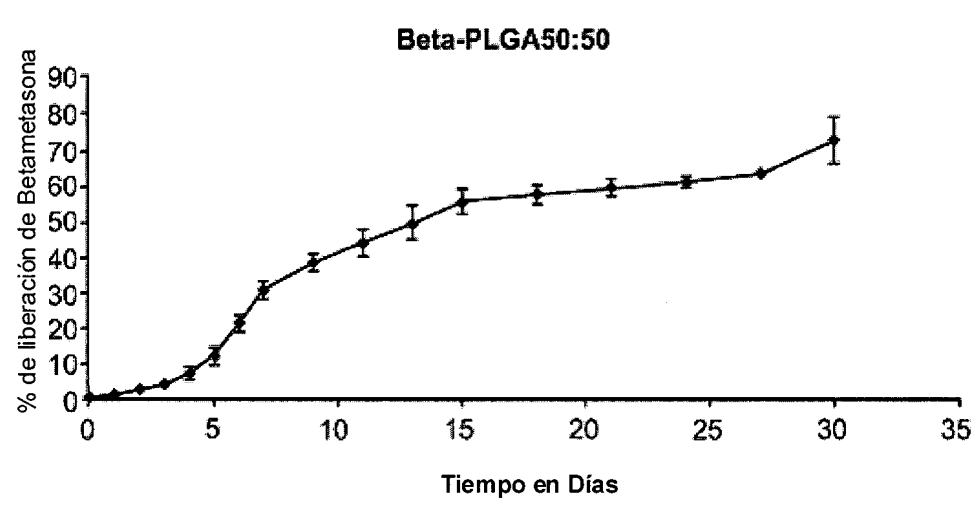


FIG. 32



165/166

FIG. 33

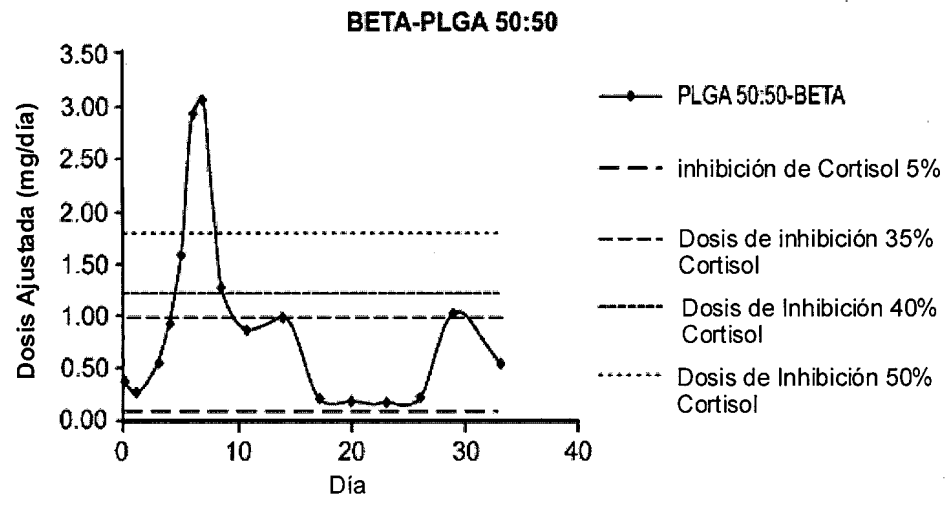
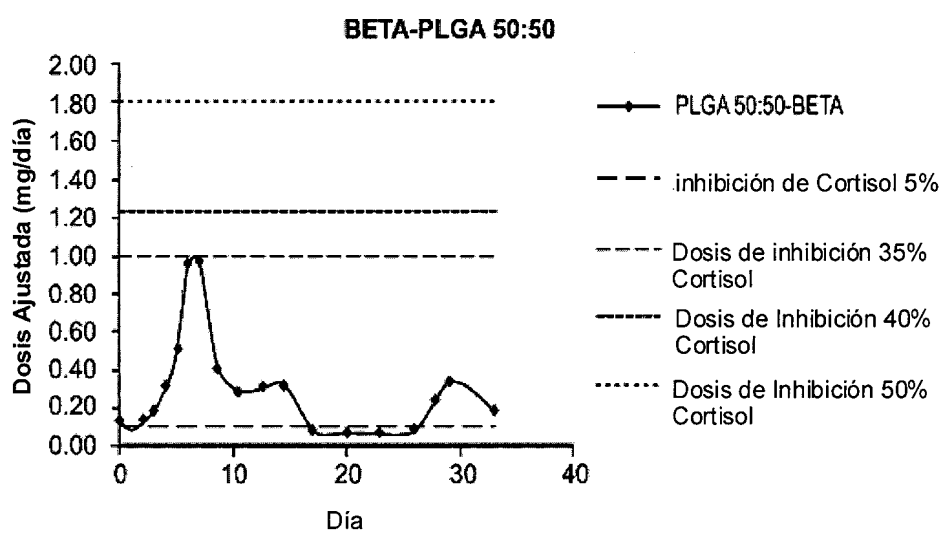


FIG. 34



166/167

FIG. 35

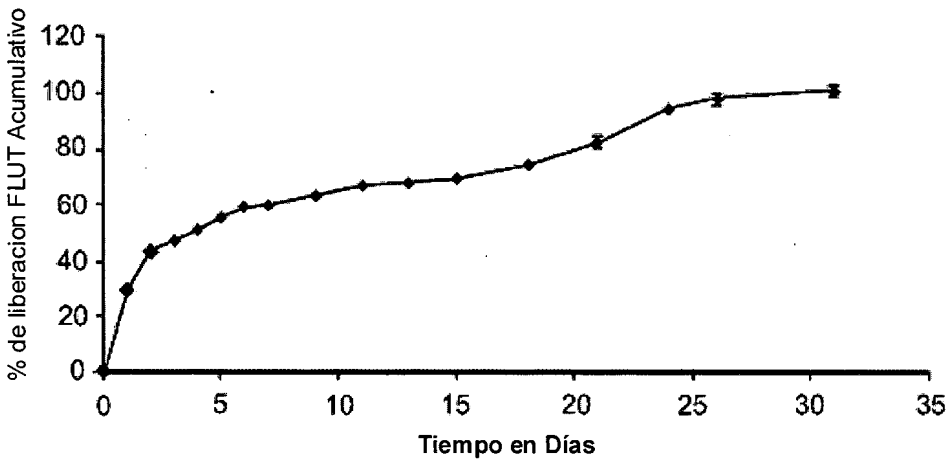
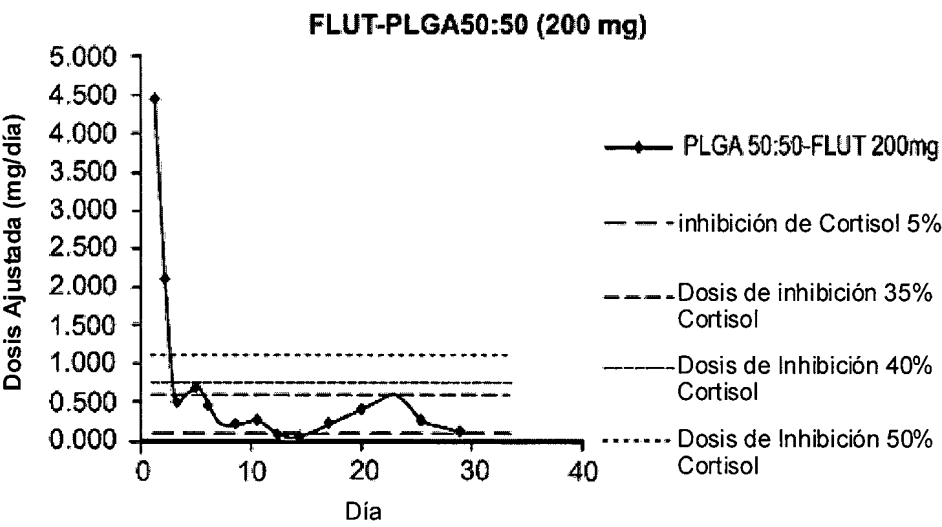


FIG. 36



167 168

FIG. 37

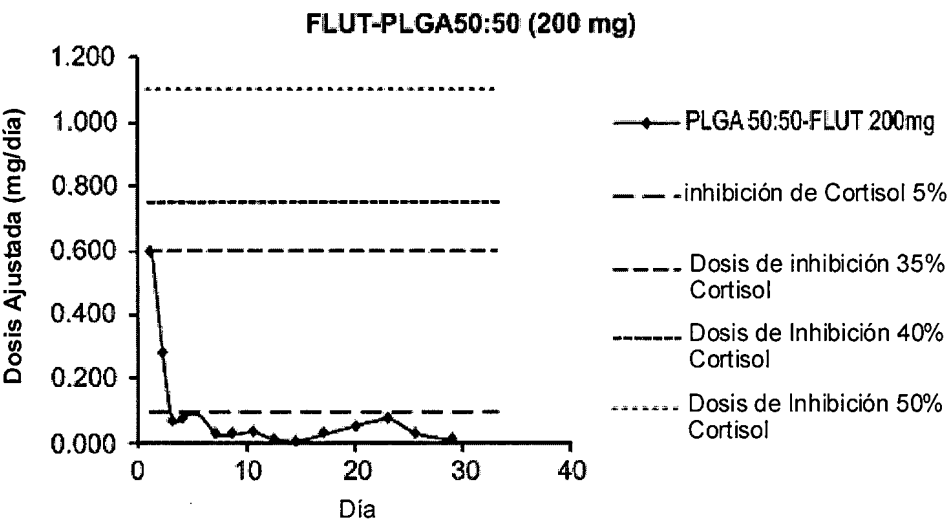
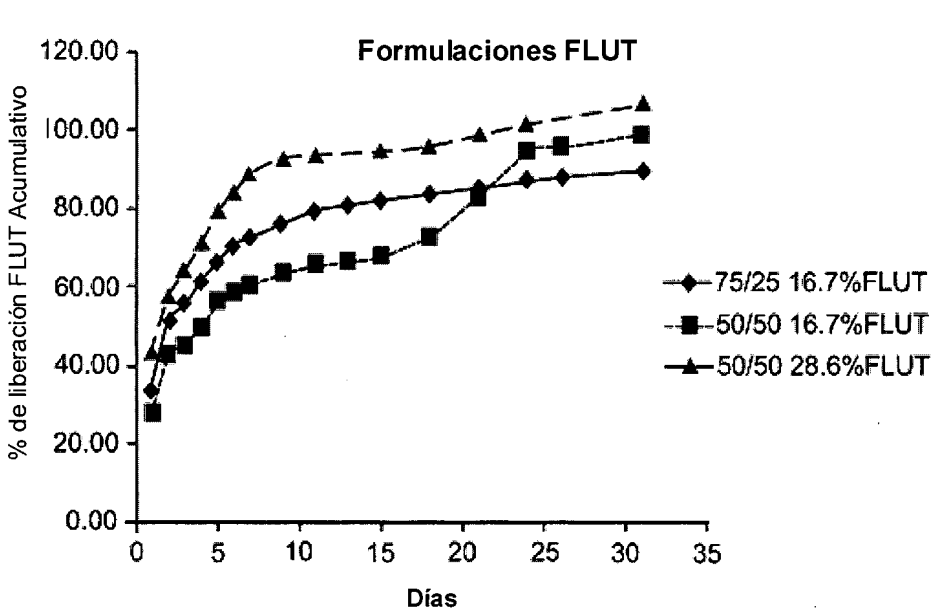


FIG. 38



163 161

FIG. 39

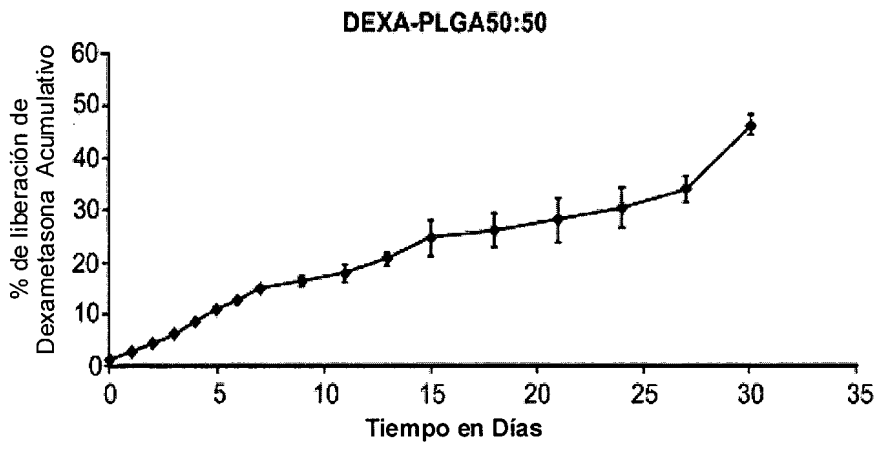
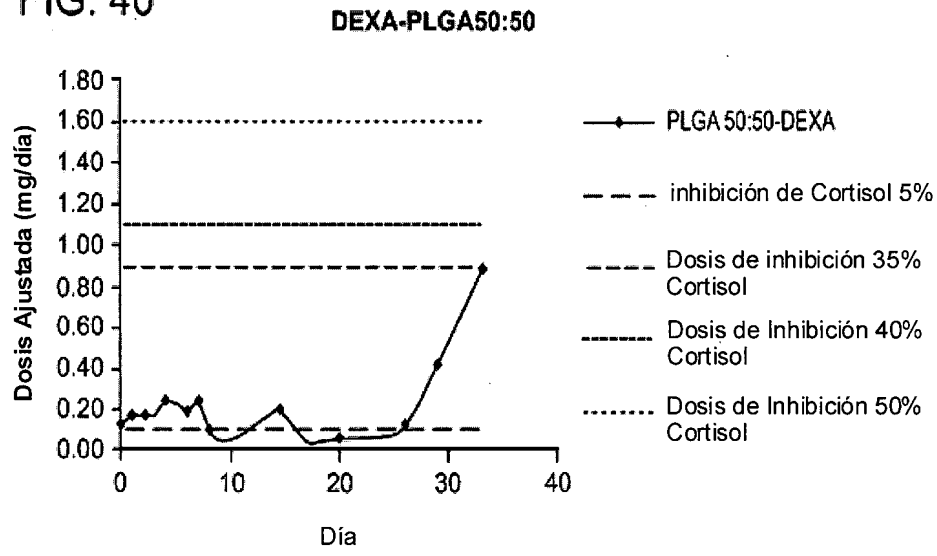


FIG. 40



169 20

24/30

FIG. 41A

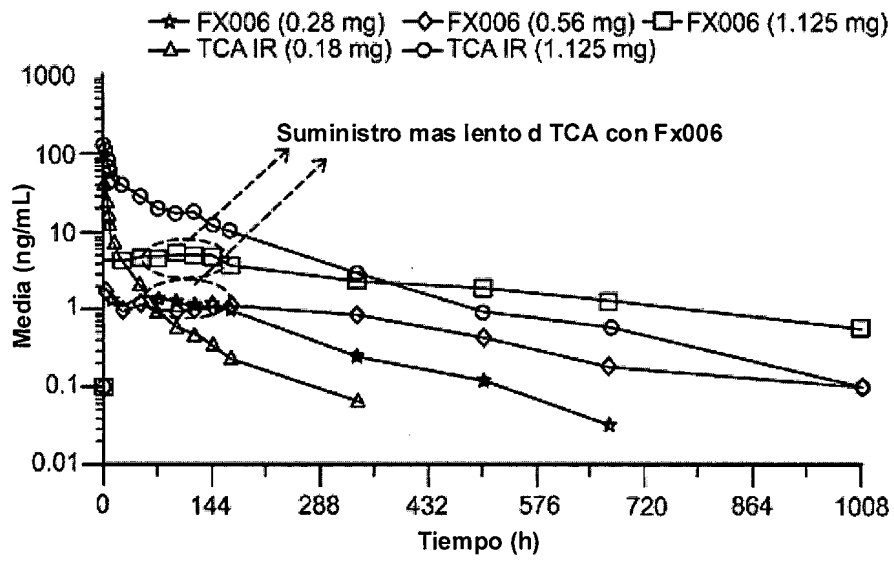
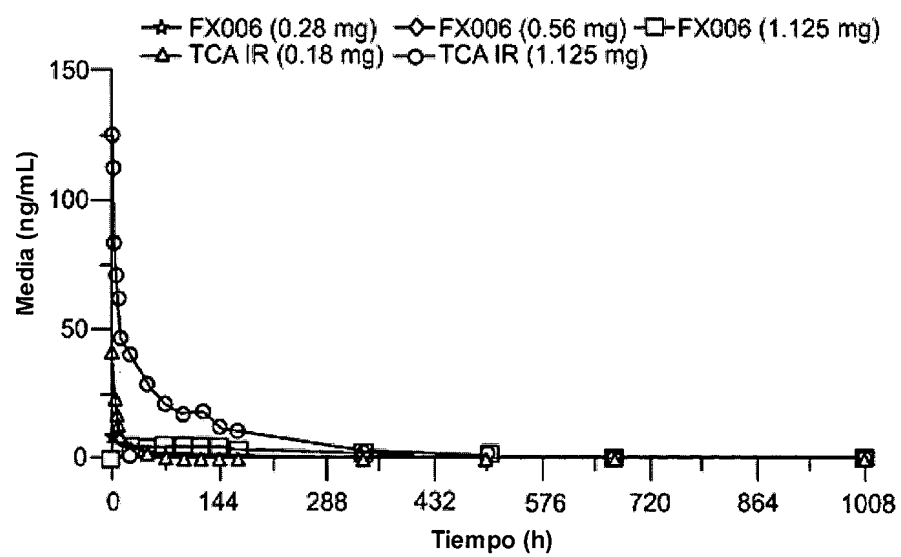


FIG. 41B



170 ✓

FIG. 41C

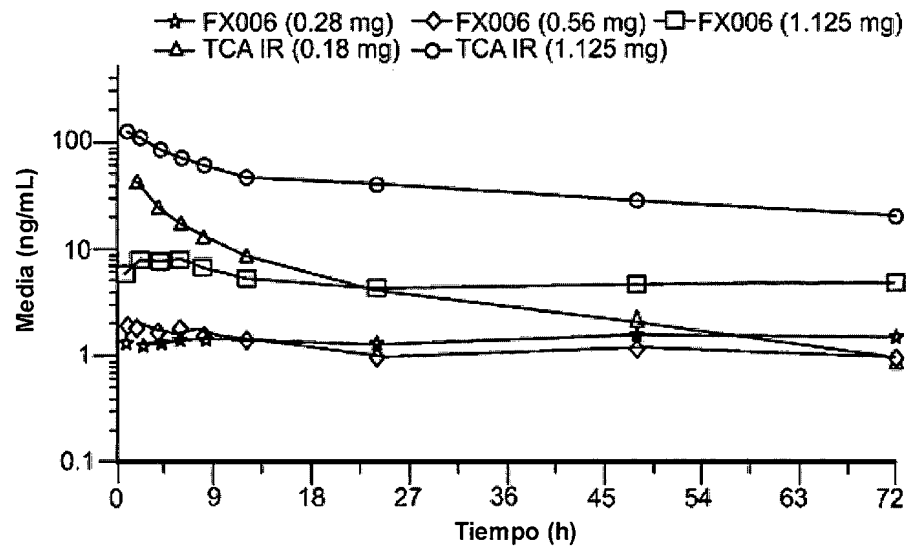
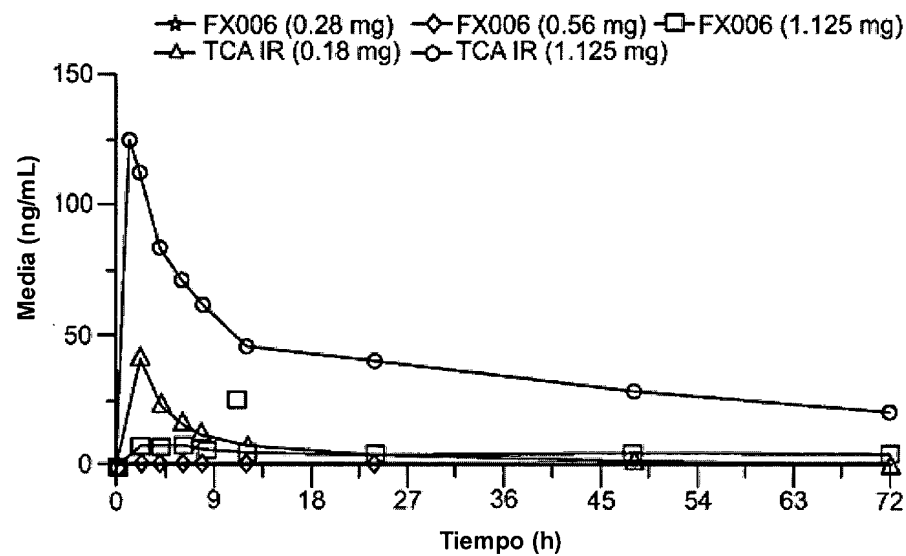


FIG. 41D



172
171

FIG. 42

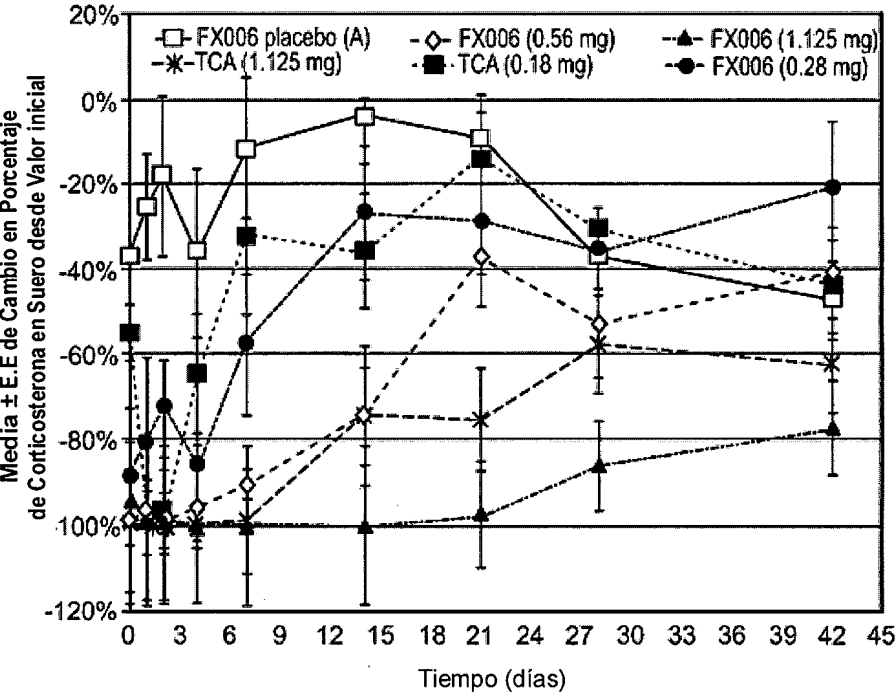
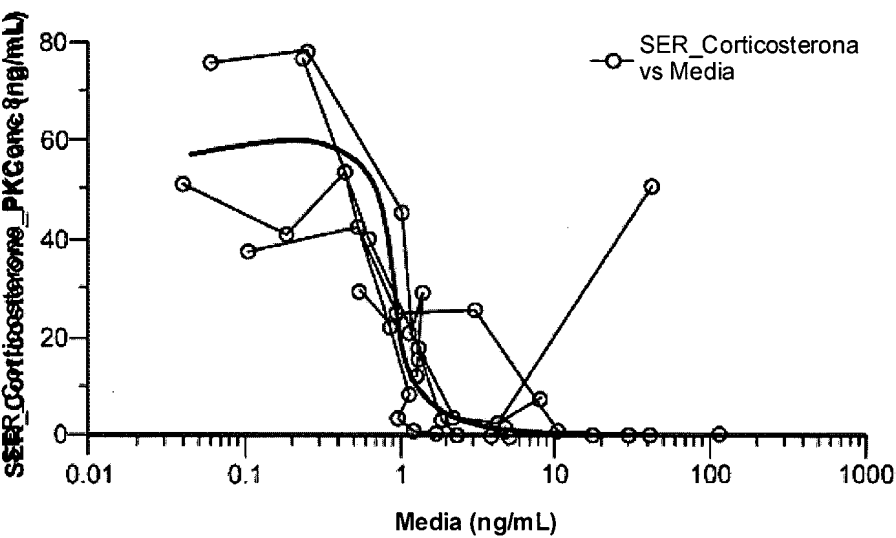


FIG. 43



133
172

27/30

FIG. 44A

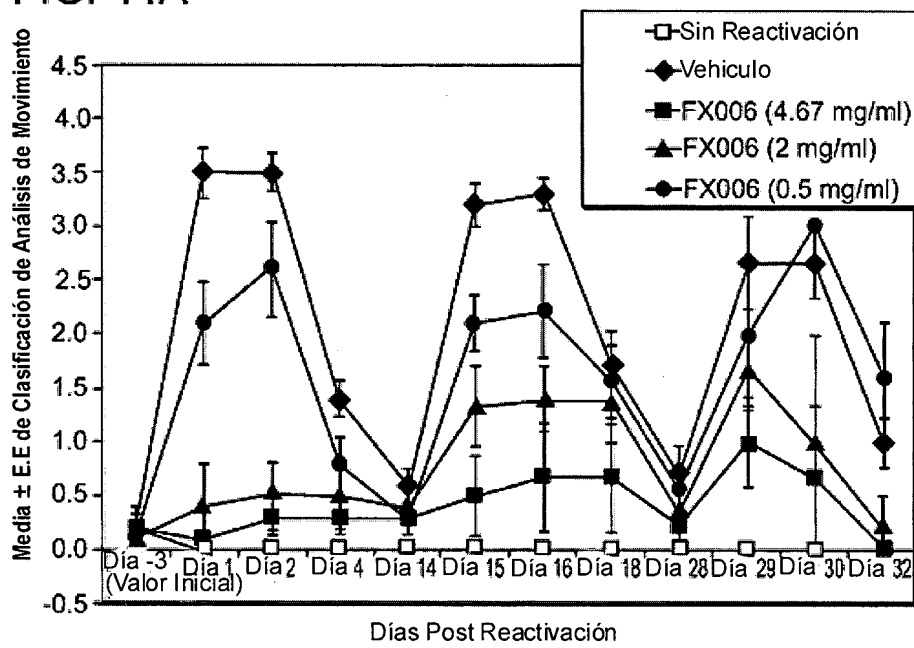
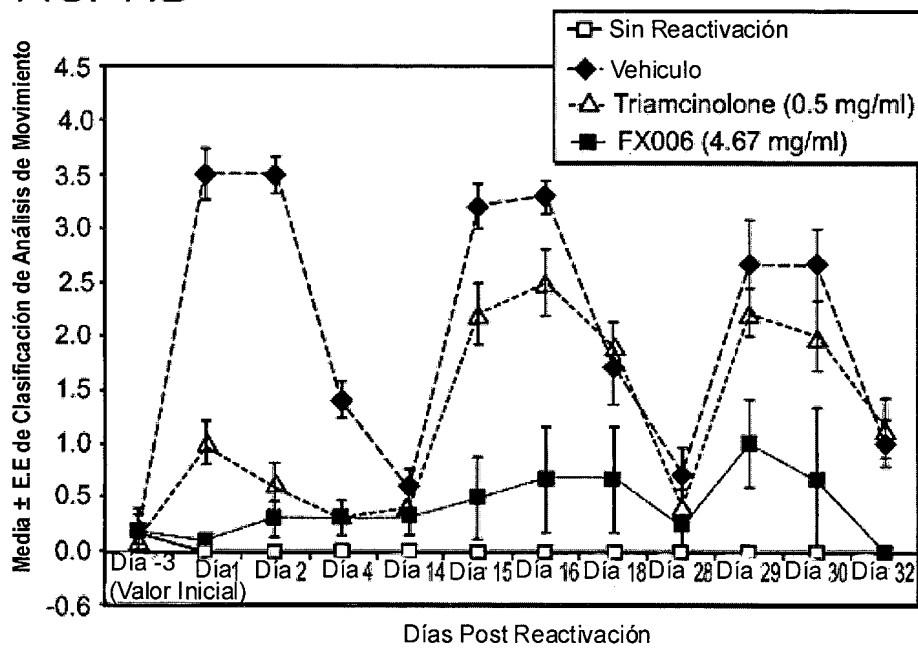


FIG. 44B



HOJA SUSTITUTA (Regla 26)

129
173

28/30

FIG. 44C

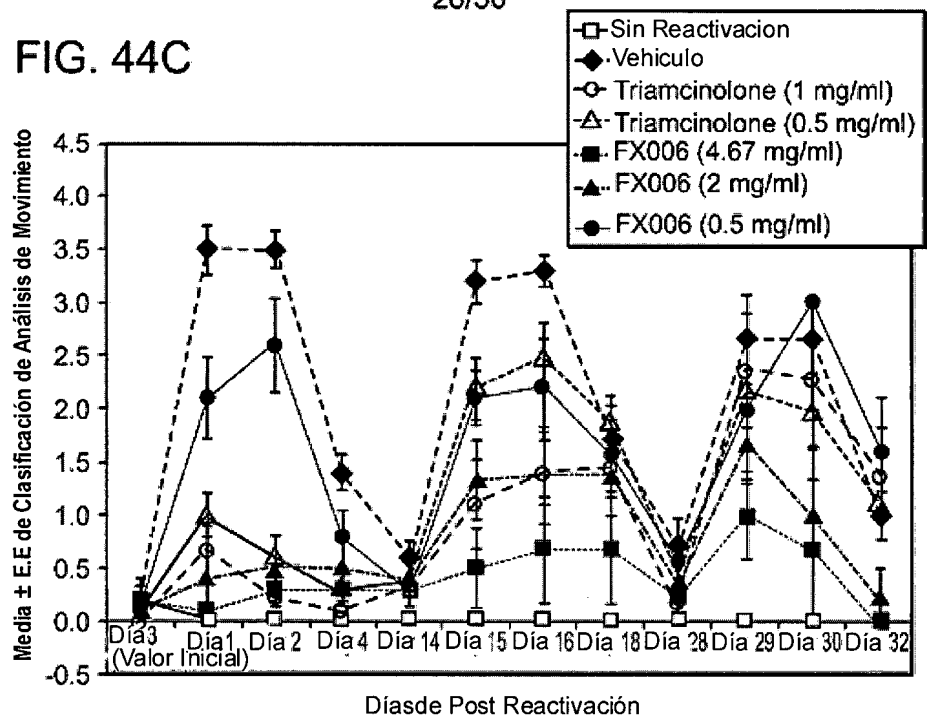
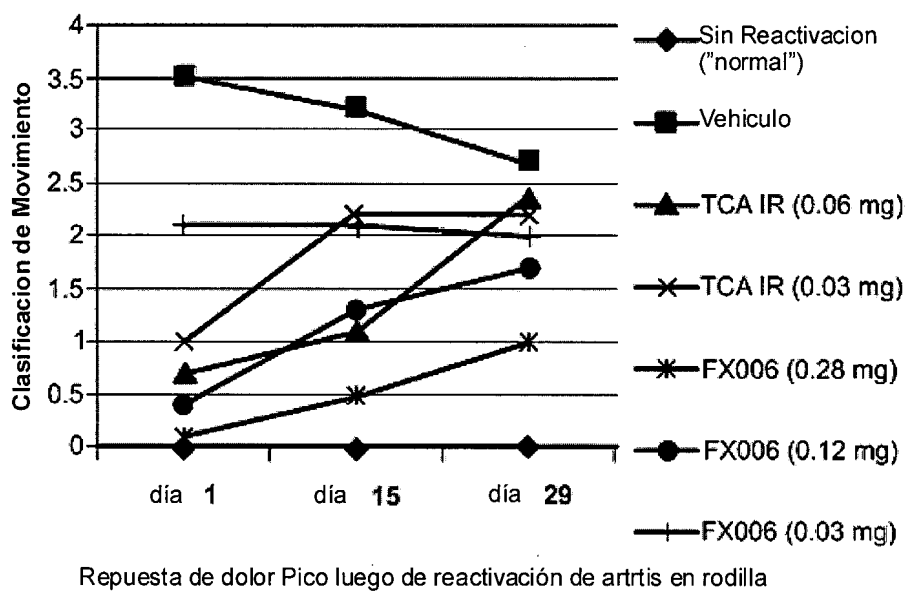


FIG. 45



HOJA SUSTITUTA (Regla 26)

175
174

FIG. 46

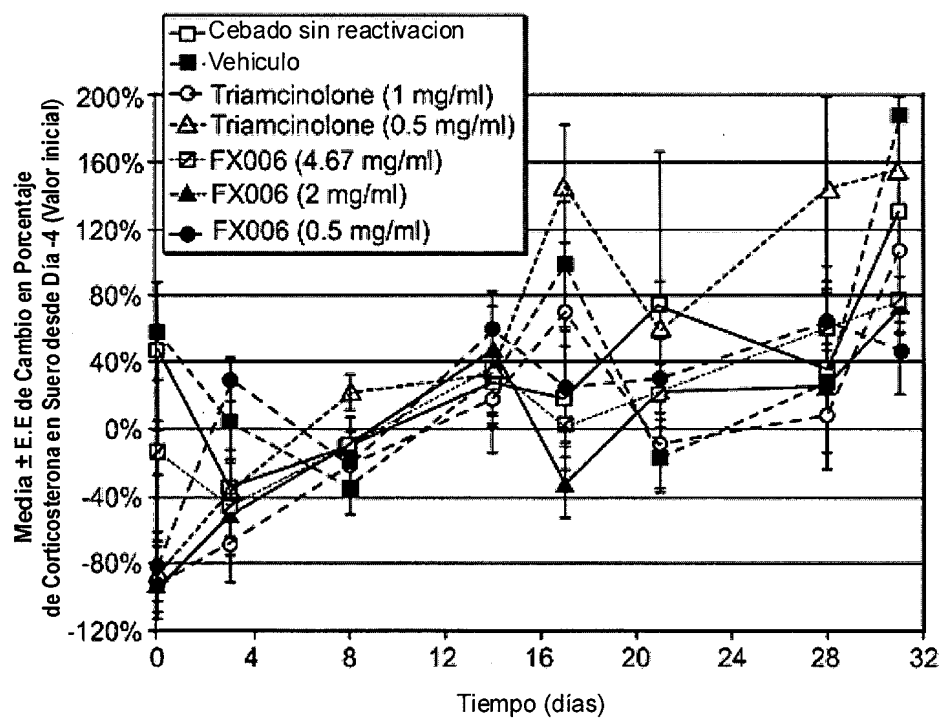
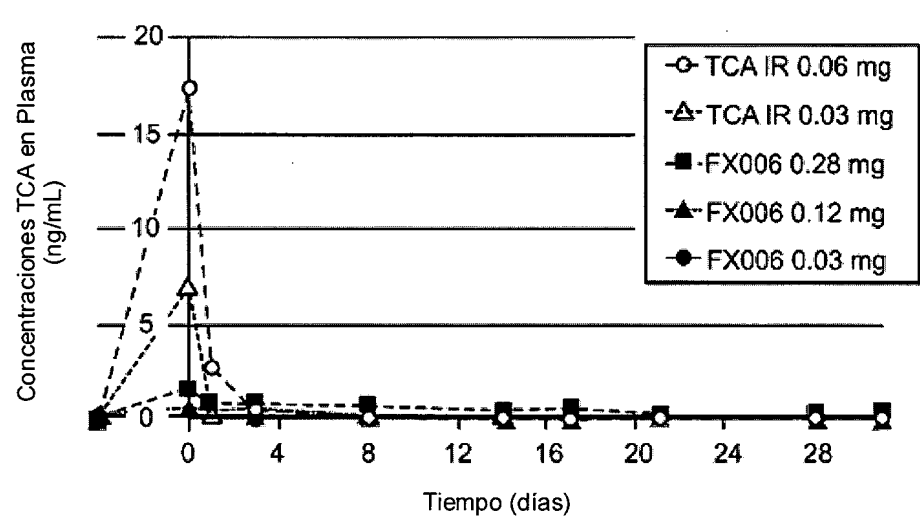


FIG. 47A



175
176

FIG. 47B

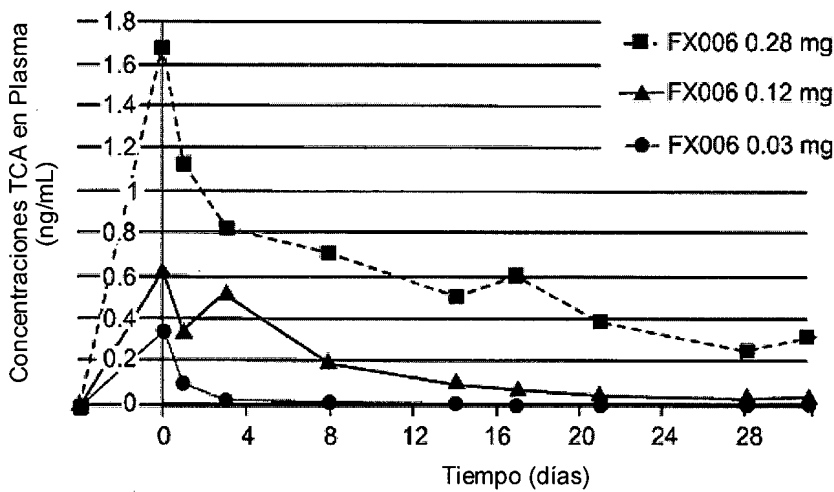
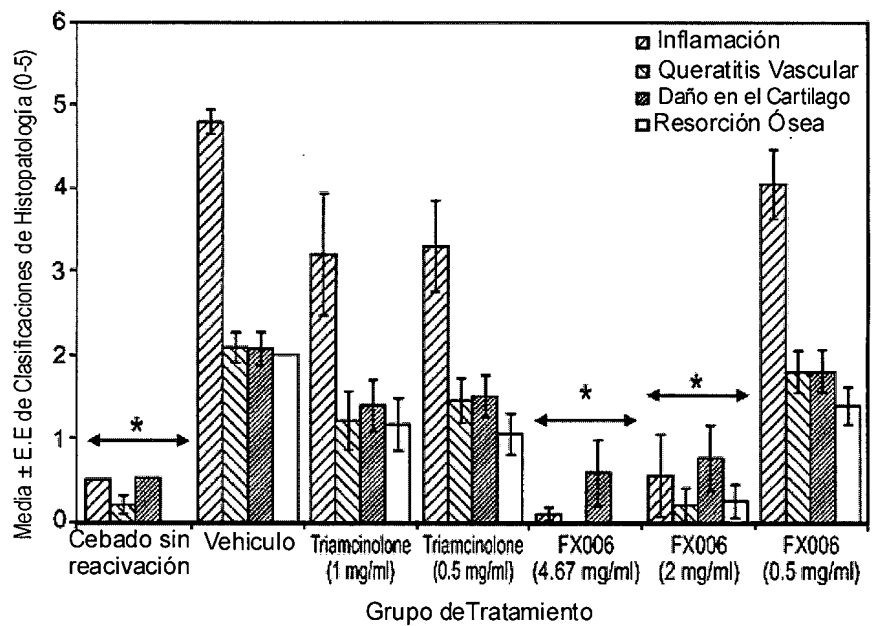


FIG. 48



ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ELRIFI, Ivor, R
Mintz Levin Cohn Ferris Glovsky And Popeo, P.C.
One Financial Center
Boston, MA 02111
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 February 2013 (04.02.2013)	
Applicant's or agent's file reference 41022-501001WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/046601	International filing date (day/month/year) 04 August 2011 (04.08.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address FLEXION THERAPEUTICS 300 Trade Center, Suite 2460 Woburn, MA 01801 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address FLEXION THERAPEUTICS, INC. 300 Trade Center, Suite 2460 Woburn, MA 01801 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned		
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Baechler Francois
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt01.pct@wipo.int
Form PCT/IB/306 (January 2009)	Telephone No. +41 22 338 74 01

1/RHRJPE7A25LKK0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

178

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0019211
		Bogotá D.C., Febrero 27 de 2013 - 07:54:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871780	26/02/2013	18.414.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-043214-00000-0000

Fecha: 2013-03-04 16:22:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

179

COLO: 20037-811-001-9,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

179
178



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0021453

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2013 - 11:28:49

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	17066	19/02/2013		103.000.00
RECIBO DE CA	999999999	17095	19/02/2013		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	17096	19/02/2013		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19214	27/02/2013		530.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19215	27/02/2013		745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO
46 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO
1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

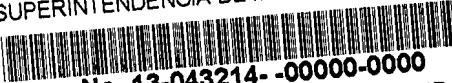
Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
30.000.00	1.380.000.00
=====	
\$1.380.000.00	

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-043214-00000-0000

Fecha: 2013-03-04 16:22:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 180 179

COLO: 20037 - 841-001-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 4 de 2013 - 11:28:49

180
179

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) FLEXION THERAPEUTICS, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/370,666	(32) Fecha 2010/08/04	(33) País US
		(72) Inventor(es) NEIL BODICK Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/03/04		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/02/09
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/08/04		N° publicación: WO 2012/019009 A1
	No. de solicitud PCT/US2011/046601		
(54) Titulo: CORTICOSTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR DE ARTICULACIONES			

Resumen:

Se proporcionan formulaciones de micropartículas de corticosteroides para uso para tratamiento del dolor, que incluye dolor provocado por enfermedades inflamatorias tal como osteoartritis o artritis reumatoide, y para retrasar, detener o revertir el daño estructural a los tejidos provocado por una enfermedad inflamatoria, por ejemplo daño a tejidos articulares y/o periarticulares provocado por osteoartritis o artritis reumatoide. Las formulaciones de micropartículas de corticosteroides se administran localmente como una forma de dosificación de liberación sostenida (con o sin un componente de liberación inmediata) que resulta en eficacia acompañada por efecto no medible o clínicamente insignificante en la producción endógena de Cortisol.



No. 13-043214- -00000-0000

Fecha: 2013-03-04 16:22:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180 179

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐