

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE LEVOTIROXINA Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a una formulación inyectable de liberación sostenida estable de levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma, un proceso para la fabricación de esta formulación y el uso de la formulación para controlar el hipotiroidismo.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La levotiroxina es una hormona y se aisló por primera vez en forma cristalina en 1915. Su fórmula estructural fue descubierta en 1926 y sintetizada por primera vez en 1927. La glándula tiroides produce hormonas que regulan el metabolismo de los
20 organismos vivos. Existen varios trastornos que pueden provocar que la glándula tiroides sea hiperactiva (hipertiroidismo) o hipoactiva (hipotiroidismo), los más comunes son la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad de Grave, el bocio y los nódulos tiroideos. Los síntomas comunes del hipotiroidismo incluyen fatiga, aumento de peso, incapacidad para tolerar el frío, frecuencia cardíaca lenta, piel seca y
25 estreñimiento. La levotiroxina en forma oral se usa típicamente para tratar la deficiencia de hormona tiroidea, tal como el hipotiroidismo y los tumores de tiroides, y se usa para tratar o prevenir el bocio, y a menudo se toma levotiroxina como terapia de por vida. Para una forma grave de deficiencia de hormona tiroidea conocida como coma mixedema, la levotiroxina se puede administrar por vía intravenosa con una
30 dosis de carga inicial, seguida de una dosis de mantenimiento intravenosa diaria hasta que se controlen los niveles de levotiroxina. Las formulaciones intravenosas se han usado ya en los años de 1960.

Las formulaciones orales e inyectables actualmente aprobadas de levotiroxina requieren administración diaria y no existe una forma de dosificación farmacéutica oral o inyectable aprobada de levotiroxina que mantenga el efecto farmacológico durante un período más largo y requiera una administración menos frecuente (formulación de liberación sostenida). Al ser un fármaco que a menudo se toma como

terapia de por vida, ya que el hipotiroidismo y otros trastornos tiroideos son permanentes en la mayoría de los pacientes, y al considerar además la necesidad de tomarlo en ayuno sin otros medicamentos, suplementos o alimentos durante al menos media hora, una frecuencia de administración reducida ciertamente aumentaría el cumplimiento del paciente y contribuiría a una mejora en la calidad de vida. Una formulación inyectable de liberación sostenida eliminaría la necesidad de administración diaria y aumentaría la necesidad de ayuno.

En el pasado ha habido intentos de elaborar formulaciones inyectables con liberación prolongada. El documento CN 1127634, por ejemplo, publicado en 1996, describió formulaciones inyectables (intramusculares) de liberación controlada de estriol, valearato de estradiol, propionato de testosterona y micropartículas en polvo tiroideas -T3 y T4-, que se dice que controlan la liberación del fármaco durante 30 a 90 días. Se usó ácido poliláctico (PLA) para formar las micropartículas de levotiroxina. Sin embargo, los inventores no han presentado ningún dato de liberación real aparte de las formulaciones ilustrativas, y hasta el día de hoy no existe ninguna formulación aprobada.

En un estudio publicado en Biopharm se prepararon micropartículas de levotiroxina para suministro tópico y transdérmico. Drug Dispos. 32: 380-388, 2011. Estas se prepararon en diversas matrices poliméricas, es decir, poli D,L lactida (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(N-isopropilacrilamida) (PNT-PAM) y etilcelulosa (EC). Las tasas de liberación (in vitro) mostraron que la levotiroxina exhibió una liberación rápida independientemente del tipo de polímero y más del 60 % del fármaco se liberó dentro de la primera hora. Estas preparaciones claramente no son adecuadas para usar en una formulación inyectable de liberación sostenida cuyo objetivo es una liberación de hasta dos meses (a ese respecto se requeriría al menos una liberación rápida más baja), una tasa rápida inicial tan alta puede causar efectos secundarios desagradables tales como inquietud, irritabilidad y nerviosismo, o efectos secundarios graves tales como dolor en el pecho, palpitaciones, dificultad para respirar e insuficiencia cardíaca.

Existe la necesidad de una formulación inyectable de liberación sostenida de levotiroxina que tenga un estallido inicial reducido, liberación controlada, toxicidad reducida, vida media corporal más larga, frecuencia de dosificación reducida, cumplimiento potenciado del paciente y que permita una reducción general del costo

de la atención médica.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención, una formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende micropartículas de levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma con un polímero de poli(D,L-lactida-co-glicólido), en donde la formulación tiene una carga teórica de levotiroxina de al menos 1.5 % p/p, lo que supera las deficiencias del estado de la técnica y proporciona una liberación rápida inicial relativamente baja de levotiroxina y una tasa de liberación sostenida durante un período de tiempo prolongado.

15

La carga teórica del fármaco (TDL) se calcula mediante el uso de la ecuación:

$$TDL (\%) = \frac{Masa\ de\ API}{Masa\ total\ de\ sólidos} \times 100$$

20

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica parenteral estable que comprende levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma, como un ingrediente activo, que sea toxicológicamente segura.

25

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación controlada que comprende levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma, que muestra buena jeringabilidad, inyectabilidad, ausencia de obstrucción o bloqueo de las agujas de la jeringa, buen drenaje, esterilidad y resuspensibilidad.

30

Una ventaja adicional de la presente invención es que la formulación de levotiroxina puede aumentar el cumplimiento de la medicación por parte del paciente y reemplazar los regímenes de tratamiento existentes que requieren dosificaciones orales o inyectables frecuentes (diarias).

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para administración intramuscular o subcutánea, en un único o en múltiples sitios de inyección, que comprende levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente

aceptable de la misma, como un ingrediente activo, que es capaz de ofrecer un efecto farmacológico durante al menos una semana y hasta dos meses con una
5 única administración. La formulación se puede administrar desde una vez al mes hasta una vez cada dos meses, preferentemente una vez al mes o una vez cada dos meses.

La presente invención incluye además formulaciones inyectables estériles de
10 liberación controlada que comprenden levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de soluciones listas para usar, suspensiones listas para usar y suspensiones/soluciones formadas por reconstitución con un diluyente adecuado justo antes de la administración (inyección).

15 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un proceso rápido, simple y rentable para la preparación de una formulación farmacéutica inyectable estable que comprende levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25

Los siguientes términos se usan en la presente invención con el siguiente significado:

Las “micropartículas” o “microesferas” son partículas que comprenden un polímero que sirve como una matriz o aglutinante de la partícula. La micropartícula puede
30 contener un compuesto activo disperso o disuelto en la matriz polimérica y es biodegradable y biocompatible.

Los “materiales biodegradables” son aquellos que se degradan mediante procesos corporales hasta convertirse en productos fácilmente desechables por el cuerpo y que no deben acumularse en el cuerpo.

“Biocompatible” significa que no es tóxico para el cuerpo, es farmacéuticamente aceptable, no es cancerígeno y no induce significativamente inflamación en los

tejidos del cuerpo. “En % en peso” significa partes en peso por peso total de la micropartícula.

5

“Formulación de liberación sostenida”: una forma de dosificación farmacéutica que proporciona una liberación continua del ingrediente farmacéutico activo durante un período de tiempo sostenido de unos pocos días a varios meses con una única administración.

10

“PLGA” es el copolímero de poli(ácido láctico-co-glicólico).

El peso molecular de un polímero sintético no tiene un valor único, ya que diferentes cadenas tendrán diferentes longitudes y diferente número de ramificaciones laterales.

15 Por lo tanto, habrá una distribución de pesos moleculares, por lo que es habitual calcular el “peso molecular promedio” del polímero.

Los términos “agente activo”, “API”, “compuesto activo”, “fármaco” se usan indistintamente y se refieren al compuesto farmacológicamente activo de la presente invención que es levotiroxina o las sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables de la misma. Con el mismo significado, el término levotiroxina se usa indistintamente en toda la especificación actual.

20

La “erosión” se define como la disolución física de un polímero como resultado de su degradación.

25

MeOH : metanol

DCM: diclorometano

El “factor de extracción g” se define como:

30

$$g = \frac{(Masa\ total\ de\ agua\ en\ la\ suspensión\ final) * (Solubilidad\ de\ DCM\ en\ agua)}{Masa\ total\ de\ DCM\ en\ la\ suspensión\ final}$$

Como ya se mencionó, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación sostenida de levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma para superar los problemas de las terapias tiroideas existentes, al proporcionar una tasa de liberación uniforme y constante durante un período de tiempo prolongado.

La formulación comprende levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de levotiroxina y preferentemente comprende
5 levotiroxina o una sal hidratada o anhidra farmacéuticamente aceptable. Cuando la formulación comprende una sal farmacéuticamente aceptable, la sal se selecciona de sodio, potasio y similares, preferentemente sodio.

La levotiroxina o sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables
10 de la misma son generalmente hidrófobos o anfifílicos e insolubles en solventes comúnmente usados para formar soluciones poliméricas, por lo que resulta difícil formular levotiroxina en polímeros de matriz. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar las micropartículas de levotiroxina de la formulación inventada.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación sostenida de levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma con una carga de fármaco adecuada para
15 satisfacer los requisitos de dosificación máxima.

Aún un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación sostenida de levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma que exhiba liberación durante un período de tiempo prolongado, preferentemente liberación durante un período que varía de 1
20 semana a 2 meses, con mayor preferencia durante un período de 1 a 2 meses cuando se inyecta por vía subcutánea o intramuscular mientras que al mismo tiempo no pasa ningún período o solo pasa un período corto antes del inicio de la liberación (fases de retardo) y exhibe una liberación rápida inicial baja en comparación con los valores típicos. Las fases de retardo son típicamente de hasta 10 días y la liberación
25 rápida inicial es inferior al 40 % de la levotiroxina total en las microesferas.

En un aspecto, las micropartículas de levotiroxina de la formulación inyectable de liberación sostenida se fabrican mediante un proceso de emulsión único. De acuerdo con este proceso, el polímero de PLGA se disuelve en un solvente adecuado que incluye, pero no se limita a, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, hexafluoroisopropanol, cloroformo o acetona, o una de sus combinaciones para formar una solución del polímero de PLGA. La levotiroxina se disuelve en un solvente adecuado, los solventes adecuados incluyen metanol para la
30

forma de sal de sodio de levotiroxina para formar una solución de levotiroxina. Se prepara una fase dispersa (aceite) al mezclar la solución del polímero de PLGA y la solución de levotiroxina, lo que da como resultado un sistema cosolvente donde tanto el PLGA como la levotiroxina son solubles.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un proceso para preparar una formulación farmacéutica de liberación sostenida para administración intramuscular o subcutánea, que comprende levotiroxina o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable de la misma, como un ingrediente activo.

La levotiroxina en las formulaciones de la presente invención es preferentemente levotiroxina o una sal farmacéuticamente aceptable, con mayor preferencia levotiroxina sódica hidratada o anhidra.

La formulación de la presente invención comprende el ingrediente farmacéutico activo, un vehículo, otros excipientes farmacéuticamente aceptables y agente(s) de ajuste del pH. El orden de mezclado de los constituyentes de la formulación es intercambiable.

Un proceso general preferido para la preparación de micropartículas comprende las siguientes etapas:

- El polímero de PLGA (Poli(D,L-lactida-co-glicólido)) se disuelve con agitación en DCM;

- La levotiroxina se disuelve en MeOH y se mezcla con la solución del polímero para formar una fase dispersa (DP);

- El poli(alcohol de vinilo) se disuelve en agua para inyección a 80 °C. La solución se enfría hasta 25 °C para formar la fase continua (CP);

-Las fases dispersa y continua se mezclan y emulsionan mediante el uso de un dispersor de flujo continuo rotor-estator de alto cizallamiento (es decir, un homogeneizador en línea) o un agitador superior para formar una suspensión;

- Se emulsiona la DP en la CP con agitación vigorosa;

- La suspensión se somete a extracción de solvente y evaporación mediante agitación a temperatura controlada de 5 - 25 °C y flujo de aire para garantizar la eliminación de solventes orgánicos y la solidificación de partículas;

- Después de 3 horas las micropartículas se recolectan en un filtro secador de vidrio, se lavan con un exceso de agua a temperatura ambiente y se dejan secar al vacío durante 24 horas.

En un aspecto preferido, el PLGA se disuelve en diclorometano con agitación. La levotiroxina sódica (con agitación) se disuelve en metanol y luego se añade a la solución del polímero con agitación para formar la fase dispersa. La fase dispersa se mantiene a una temperatura controlada de 5 °C a 25 °C, preferentemente de 5 - 10 °C.

La mezcla de levotiroxina sódica y polímero de PLGA (fase oleosa o dispersa) formada se emulsiona subsecuentemente en una fase acuosa o continua que comprende una solución acuosa de un surfactante, el surfactante preferentemente es una solución acuosa de alcohol polivinílico (PVA). En un aspecto preferido, la levotiroxina sódica y la mezcla del polímeros de PLGA se emulsionan en una solución acuosa de PVA.

La emulsificación se realiza preferentemente con un dispersor de flujo continuo rotor-estator de alto cizallamiento (tal como un homogeneizador en línea) o un agitador superior. Luego, la emulsión se transfiere a un tanque receptor y permanece bajo condiciones controladas de temperatura, flujo de aire y agitación para eliminar el solvente orgánico. La suspensión se mantiene con termostato a una temperatura inferior a 20 °C, con mayor preferencia 5 - 10 °C durante 3 a 4 horas. Después de eliminar el solvente orgánico, se forma una suspensión de micropartículas que se filtra a través de un filtro secador de vidrio para recolectar las micropartículas con el tamaño de partícula deseado. Luego las micropartículas se lavan en el filtro secador de vidrio con un exceso de agua a temperatura ambiente y se dejan secar al vacío durante 24 horas. El proceso de la presente invención proporciona micropartículas con una distribución de tamaño de partícula de 10-200 micras medida por difracción de luz láser.

La solubilidad a 20 °C del API en MeOH se determinó de la siguiente manera: se

pesaron aproximadamente 50 mg de levotiroxina sódica en un vial. Se añadió gradualmente metanol hasta que la solución se volvió transparente. La solubilidad se determinó a 3.41 % en masa de LVX/masa de MeOH.

Subsecuentemente se examinó la solubilidad a 20 °C de PLGA en la mezcla DCM/MeOH. Se preparó una solución del polímero de PLGA al 5 % (PURASORB PDLG 5002A) en DCM. Se añadió gradualmente metanol hasta que se observó la precipitación del polímero. La relación mínima permitida de DCM/MeOH para una solución de PLGA al 5 % en DCM se determinó en 10/3.

Se pesó en cuatro viales una cantidad de aproximadamente 0.25 g del polímero y cantidades variables de LVX correspondientes a valores teóricos de carga de fármaco del 1 %, 2 %, 3 % y 4 %. Se añadió gradualmente en cada vial una mezcla de DCM/MeOH en una relación de 10/3 (para garantizar que el polímero esté siempre disuelto). Se evaluaron las respectivas concentraciones de PLGA (PURASORB PDLG 5002A), % de contenido de LVX y solubilidad de LVX y se presentan en la tabla más abajo.

Evaluación del valor máximo de la carga teórica del fármaco.

DCM / MeOH = 10 / 3						
		% TDL	DCM + MeOH (g)	% LVX(en mezcla)	% PLGA (en DCM)	Solubilidad de LVX
Vial 1	PLGA (g)	1.0	1.2	0.22	27.38	NO
	0.25251	1.0	2.5	0.11	13.01	Cantidad Insoluble de LVX
	LVX (g)	1.0	3.3	0.08	9.99	Casi transparente
	0.00265	1.0	4.3	0.06	7.63	Transparente
		1.0	5.5	0.05	5.92	Transparente
Vial 2	PLGA (g)	2.0	1.3	0.39	24.93	NO
	0.25347	2.0	2.6	0.20	12.58	Suspensión
	LVX (g)	2.0	3.3	0.16	10.05	Suspensión
	0.00519	2.0	4.3	0.12	7.69	Menos suspensión
		2.0	5.6	0.09	5.92	Casi transparente
Vial 3	PLGA (g)	3.0	1.3	0.59	24.74	NO
	0.25077	3.0	2.6	0.30	12.69	Suspensión
	LVX (g)	3.0	3.3	0.24	9.97	Suspensión
	0.00771	3.0	4.2	0.18	7.70	Menos suspensión
		3.0	5.5	0.14	5.95	Menos suspensión
		3.0	7.7	0.10	4.25	Casi transparente
		3.0	9.6	0.08	3.39	Casi transparente
		3.0	12.3	0.06	2.65	Transparente
Vial 4	PLGA (g)	4.0	1.3	0.80	25.04	NO
	0.25093	4.0	2.6	0.39	12.33	Suspensión
	LVX (g)	4.0	3.3	0.31	9.82	Suspensión
	0.01039	4.0	4.3	0.24	7.56	Suspensión
		4.0	5.6	0.19	5.87	Menos suspensión

Estos resultados muestran que:

- la levotiroxina se disuelve cuando la relación LVX/(DCM + MeOH) está por debajo

de 0.1 %.

- 5 • para una carga teórica del fármaco superior al 3 %, la concentración de PLGA tendrá que ser inferior al 3 %, lo cual es demasiado bajo para la formulación de micropartículas.

Los resultados del estudio de solubilidad guiaron la selección de la carga teórica del fármaco. La concentración de PLGA (PURASORB PDLG 5002A) se fijó en 5 % en DCM (3.8 % en la mezcla DCM+ MeOH). Los valores de carga teórica del fármaco en la formulación oscilan entre 1.5 y 3 %. Tal contenido teórico del fármaco de al menos 1.5 %, preferentemente de 1.5 % a 3.0 % y con mayor preferencia de 2 % a 3 % y factor g de 1 a 1.5 conduce a micropartículas con una liberación de al menos un mes con una fase de retardo inicial baja de acuerdo con la presente invención. Las micropartículas de levotiroxina con una carga teórica del fármaco más baja no se liberan durante el tiempo adecuado. Además, los polímeros de PLGA de mayor MW y mayor relación de lactida a glicólido dan como resultado un perfil de liberación que se considera demasiado lento para los fines de esta invención.

La levotiroxina se disuelve preferentemente en metanol, preferentemente cuando la masa de levotiroxina con respecto a la masa de MeOH es aproximadamente 3.41 %. Adicionalmente, el PLGA se prefiere particularmente que se disuelva en DCM y la relación de levotiroxina a la masa combinada de DCM más MeOH esté más abajo de 0.1 %.

El PLGA es un copolímero alifático lineal obtenido en diferentes proporciones entre sus monómeros constituyentes, ácido láctico (LA) y ácido glicólico (GA). Puede sintetizarse con cualquier relación de LA y GA, pesos moleculares (Mw) con un amplio intervalo desde más abajo de 10 000 hasta 200 000 g/mol y en formas completamente amorfas o altamente cristalinas. Se ha encontrado que la forma amorfa es adecuada para la liberación de fármacos, ya que proporciona una dispersión más uniforme de una carga útil en la matriz polimérica. Las tasas de liberación y degradación se afectan profundamente por el Mw y la relación LA/GA. Generalmente, los polímeros con mayor Mw retienen más integridad estructural debido a la reticulación y exhiben perfiles de liberación más largos. Los PLGA con alto contenido de GA son más hidrófilos y permiten una mayor permeabilidad al agua, lo que da como resultado tasas de degradación más rápidas y al mismo tiempo

exhiben un mayor grado de cristalinidad.

5 Hoy en día, los polímeros de PLGA están comercializados por diversas fuentes y se pueden personalizar fácilmente según las necesidades de cualquier cliente. Los polímeros de PLGA ilustrativos disponibles comercialmente que pueden usarse en la presente invención son Resomer®, Medisorb®, Expansorb® y Purasorb® PDLG. Estos polímeros están disponibles en un amplio intervalo de pesos moleculares y
10 relaciones de ácido láctico a ácido glicólico, y diferentes grupos terminales de cadena de polímero.

Los inventores de la presente invención encontraron que el PLA usado en la formulación inyectable de levotiroxina de liberación sostenida del estado de la técnica
15 tiene una tasa de degradación lenta, lo que conduce a una liberación del fármaco muy lenta. Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los polímeros de PLGA adecuados para las formulaciones inyectables de liberación sostenida de levotiroxina actualmente reivindicadas tienen una relación de lactida a glicólido de 80:20 a 20:80, con mayor preferencia de 75:25 a 25:75 y con la máxima preferencia de 75:25 a
20 50:50. Los polímeros de PLGA particularmente preferidos son aquellos con una relación de lactida a glicólido de 50:50 y 75:25. Los pesos moleculares promedio del polímero de PLGA (M_w) están preferentemente en los intervalos entre 5 kDa a 200 kDa, con mayor preferencia 15 - 120 kDa. Los polímeros de PLGA particularmente preferidos son aquellos con pesos moleculares promedio de 18 kDa y 115 kDa.

25 Se describe la formulación inyectable de liberación sostenida de la presente invención que comprende micropartículas que comprenden levotiroxina o una sal de levotiroxina, preferentemente la sal de sodio y un polímero, preferentemente PLGA. La levotiroxina o la levotiroxina sódica puede estar presente en una concentración de
30 1.0-5.0 % en peso, con mayor preferencia 1.5-3.0 % en peso, mientras que la concentración de PLGA puede variar entre 99.0 y 95.0 % en peso, preferentemente 97.0 y 98.5 % en peso. Con la máxima preferencia, la levotiroxina está presente en una concentración de 2.5 % y el PLGA en una concentración de 97.5 %.

El peso molecular de PLGA se determina mediante comparación con estándares de calibración de poliestireno (PS) de cromatografía de filtración en gel (GPC) (intervalo de M_w 3-200 KDa). De acuerdo con el método, los estándares de calibración y la muestra se disuelven en THF y se analizan mediante el uso de dos columnas GPC

con las mismas características conectadas en hilera. Los valores del tiempo de retención de las soluciones estándar en combinación con el valor MW de sus CoA se usan para crear la curva de calibración que representa el tiempo de retención contra $\log(M_w)$. El tiempo de retención de la muestra se traduce en peso molecular basado en la curva de calibración. La curva de calibración es una 3^{era} expresión de orden del tiempo de retención contra $\log(M_w)$ calculado mediante el software GPC.

- La liberación in vitro del fármaco a partir de las micropartículas de la presente invención se estudia en soluciones salinas tamponadas con fosfato a diversos valores de pH. Las micropartículas de la formulación se suspenden en un medio de liberación salino tamponado con fosfato y se incuban en un sistema de baño de agua a 37 °C. A intervalos de tiempo determinados, se toman muestras y se mide mediante HPLC la cantidad de fármaco liberado.

Las micropartículas de la presente invención se reconstituyen antes de la inyección para formar una suspensión. La suspensión comprende las micropartículas y un medio (diluyente), el medio puede ser acuoso o no acuoso. La suspensión puede comprender además uno o más agentes solubilizantes o humectantes, uno o más agentes floculantes o de suspensión, uno o más conservantes antimicrobianos, uno o más antioxidantes, uno o más agentes tamponantes, uno o más agentes ajustadores del pH, uno o más agentes ajustadores de la tonicidad, y uno o más agentes quelantes.

Los ejemplos de agentes solubilizantes adecuados incluyen monoestearato de dietilenglicol, monolaurato de dietilenglicol, monoestearato de glicerilo, polioxietilensorbitol, cera de abejas, éter laurílico de polietileno, éter laurílico de polioxietileno, monoestearato de polioxietileno, alquilfenol de polioxietileno, monooleato de sorbitán de polietileno, monolaurato de sorbitán de polietileno, éter laurílico de polioxietileno, oleato de potasio, triestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, lauril sulfato de sodio, oleato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Se prefieren particularmente poloxámero y Lutrol® FI 08 como agentes solubilizantes o humectantes. Se prefieren particularmente carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa como agentes floculantes o de suspensión.

Los ejemplos de antioxidantes que también pueden estar presentes incluyen bisulfato

de sodio acetona, ascorbato, a-tocoferol, bisulfato de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, cisteína, cisteinato HC1, ditionito de sodio, ácido gentísico, atanolamina de ácido gentísico, glutamato monosódico, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, monotioglicerol, galato de propilo, sulfito de sodio, tocoferol alfa, tioglicolato de sodio, etc. Como antioxidantes se prefieren particularmente el hidroxilanisol butilado y/o el bisulfito.

- 10 Para la preparación de la suspensión inyectable de liberación controlada no acuosa lista para usar, se emplea opcionalmente un tampón. Los ejemplos de tampones adecuados incluyen: fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, succinato de sodio, succinato disódico, ácido sulfúrico, tartrato de sodio, ácido tartárico y trometamina. Como agente tamponante se prefiere particularmente el
- 15 fosfato de sodio.

También pueden estar presentes uno o más agentes de ajuste del pH para ajustar el pH de la suspensión de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferentemente aproximadamente 7. Los agentes de ajuste del pH pueden ser un ácido o una base.

- 20 Los ejemplos de agentes de ajuste del pH adecuados para usar en la presente invención incluyen ácido acético, carbonato de calcio, ácido clorhídrico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc. Como agentes de ajuste del pH se prefieren particularmente hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

25

Para la preparación de la suspensión, se usan opcionalmente uno o más agentes de ajuste de la tonicidad. Los ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen sulfato de magnesio, maltosa, manitol, polietilenglicol, ácido poliláctico, polisorbato, cloruro de potasio, povidona, cloruro de sodio, colesteryl sulfato de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, sorbitol, sacarosa, trehalosa. Se prefiere particularmente cloruro de sodio como el agente de ajuste de la tonicidad.

30

La suspensión puede incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico y de calcio, EDTA disódico, EDTA de sodio y ácido dietilentriaminopentaacético (DTP A), ácido cítrico, ácido tartárico y aminoácidos, tales como lisina y arginina, que también pueden actuar como agentes quelantes. Como el agente quelante se prefiere particularmente el EDTA disódico.

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención pueden usarse para controlar el hipotiroidismo en adultos, el hipotiroidismo congénito en lactantes y el hipotiroidismo adquirido en niños. La formulación se puede usar además como terapia de reemplazo o complementaria en el hipotiroidismo congénito o adquirido de cualquier etiología, excepto el hipotiroidismo transitorio durante la fase de recuperación de la tiroiditis subaguda. Las indicaciones específicas incluyen hipotiroidismo primario (tiroideo), secundario (pituitario) y terciario (hipotalámico) e hipotiroidismo subclínico. El hipotiroidismo primario puede resultar de una deficiencia funcional, atrofia primaria, ausencia congénita parcial o total de la glándula tiroidea, o de los efectos de la cirugía, la radiación o los fármacos, con o sin la presencia de bocio. En otro aspecto, la formulación puede usarse en el tratamiento o prevención de diversos tipos de bocios eutiroideos, que incluyen nódulos tiroideos, tiroiditis linfocítica subaguda o crónica (tiroiditis de Hashimoto), bocio multinodular y, como complemento de la cirugía y la terapia con yodo radiactivo en el tratamiento de cáncer de tiroides bien diferenciado dependiente de tirotropina.

Las formulaciones se administran preferentemente mediante inyección subcutánea o intramuscular después de reconstituirse con un diluyente adecuado. Más particularmente, las formulaciones pueden presentarse como un kit en el que el diluyente está envasado en una jeringa precargada y las micropartículas están en un vial. Inmediatamente antes de usar, se mezclan el contenido de la jeringa precargada (diluyente) y el vial (polvo) para preparar la suspensión que se inyectará al paciente. Alternativamente, puede usarse una jeringa de doble cámara; las micropartículas se almacenan en una cámara de la jeringa y el diluyente se almacena en la otra cámara de la jeringa precargada; inmediatamente antes de las inyecciones, el contenido de cada cámara se mezcla para formar una suspensión que se inyecta al paciente.

Los diluyentes adecuados incluyen ingredientes inactivos tales como carboximetilcelulosa de sodio, manitol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, polisorbato, ácido acético, dihidrógenofosfato de sodio monohidratado, fosfato disódico heptahidratado.

Las formulaciones se administran preferentemente una vez cada uno o dos meses.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

Las micropartículas se prepararon con el proceso ejemplificado en la descripción anterior mediante el uso de tres tipos de polímeros de PLGA, PLTRASORB PDLG 5002A con un peso molecular de 18 kDa y RESOMER RG 504H con un peso molecular de 60 kDa, ambos con una relación de lactida a glicólido de 50:50 y PURASORB PDLG 7510 con un peso molecular de 115 kDa y una relación de lactida a glicólido de 75:25.

Estos se caracterizaron en términos de carga del fármaco, distribución de tamaño de partícula y liberación in vitro. Los resultados se muestran en la tabla más abajo.

PSD (distribución de tamaño de partícula) y tasa de liberación in vitro de las formulaciones LVX 1.2, LVX 1.3, LVX 1.4

Nombre de la formulación	Parámetro de la formulación ensayada	Atributos de calidad					
	Tipo de PLGA (MW)	Distribución de tamaño de partícula (µm)			% Liberación / Días		
		D _v (10)	D _v (50)	D _v (90)	10%	50%	80%
LVX 1.2	5002A (18 kDa)	27.9	57.7	103.7	0.03	12.5	17.7
LVX 1.3	504H (60 kDa)	35.1	79.9	140.6	15.0	27.7	32.6
LVX 1.4	7510 (55 kDa)	44.7	87.6	181.8	0.3	-	-

Las formulaciones LVX_1.2 y LVX_1.3 exhiben perfiles sigmoideos con fases de retardo de ~ 10 y 20 días respectivamente, seguidas de una fase de liberación principal hasta ~ el día 25 y el día 40 respectivamente.

Los resultados revelan el efecto del MW del polímero sobre la PSD y el perfil de liberación de las micropartículas de levotiroxina. Un MW más alto (formulación LVX_1.3) condujo a mayores micropartículas (mayor viscosidad de la fase dispersa durante la emulsificación) y, en consecuencia, a un perfil de liberación más lento (menor área de superficie por unidad de volumen que conduce a una tasa reducida de penetración de agua y degradación de la matriz)

En el caso de la formulación LVX_1.4, además del MW alto, una mayor relación de lactida a glicólido (75:25 opuesto al 50:50 en las otras dos formulaciones) dio como resultado un perfil de liberación que se considera demasiado lento para los fines de esta invención. La relación de lactida a glicólido afecta la tasa de degradación de las micropartículas y, en consecuencia, la tasa de liberación.

Ejemplo 2

Se prepararon dos formulaciones (LVX 1.5 y LVX 1.6) basadas en LVX_1.2 y una (LVX_1.12) basada en LVX 1.3, al introducir cambios en la carga teórica del fármaco y el factor g. Ambos parámetros se aumentan (contenido teórico del fármaco de 1.5 % a 2.0 y 3.0 % y factor g de 1 a 1.5) con el objetivo de alcanzar un mayor contenido del fármaco.

Carga teórica del fármaco (TDL), PSD y tasa de liberación in vitro de las formulaciones LVX 1.5, LVX 1.6 y LVX 1.12

	Parámetros del proceso		Atributos de calidad					
Nombre de la formulación	DL teórica (%)	g	Distribución de tamaño de partícula (µm)			% Liberación / Días		
			D _v (10)	D _v (50)	D _v (90)	10%	50%	80%
LVX_1.5	3	1.0	27.4	52.3	92.3	0.04	21.5	29.6
LVX_1.6	2	1.5	24.7	49.7	91.7	0.04	19.7	27.0
LVX_1.12	2.5	1.0	31.7	64.5	138.2	0.0	28.5	48.0

El aumento de la carga teórica del fármaco y de los valores del factor g condujeron a un mayor contenido real del fármaco. Además de esto, la ventana de liberación de ambas formulaciones (LVX 1.5 y 1.6) se hizo más larga en comparación con la formulación LVX_1.2. Más específicamente, el punto de tiempo de liberación del 50 % se traslada de 14 días (LVX 1.2) a 20-22 días (LVX 1.5 y LVX 1.6) y el de liberación del 100 % de 25 días a 35 días respectivamente. El cambio observado hacia perfiles de liberación más largos se justifica por el aumento de la carga central del fármaco. Se obtuvieron valores de estallido iniciales similares, lo que sugiere que los valores de g aplicados en el intervalo de 1.0-1.5 dan como resultado relaciones similares de contenido del fármaco superficial y subsuperficial con respecto al contenido total del fármaco.

Similar a lo que se observó para el polímero de PLGA de bajo MW, el aumento en la carga del fármaco conduce a perfiles de liberación más largos para el alto MW. El aumento en la carga del fármaco también parece correlacionarse con un aumento en el estallido inicial (comparar LVX 1.3 con LVXJ.12).

Los ensayos de formulación realizados con PLGA de MW más bajo (18 kDa) y MW más alto de alrededor de 55 kDa, exhiben una ventana de liberación que varía de 25

a 35 días o hasta 60 días, respectivamente. Las formulaciones con polímero de alto MW también exhiben un estallido inicial más bajo.

5

10

15

20

25

30