

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 103**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012** **PCT/EP2012/002854**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014** **WO14005606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012** **E 12756353 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020** **EP 2866797**

54 Título: **Composición farmacéutica inyectable estable de antagonista del receptor de neuroquinina-1 y procedimiento para su preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2020

73 Titular/es:

PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR

72 Inventor/es:

KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMOS;
BIKIARIS, DIMITRIOS;
CHATIDOU, SOTIRIA;
DIAKIDOU, AMALIA;
BARMPALEXIS, PANAGIOTIS;
KONSTANTI, LOUIZA y
MINIOTI, KATERINA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 798 103 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica inyectable estable de antagonista del receptor de neuroquinina-1 y procedimiento para su preparación

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una formulación inyectable de liberación controlada estable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de neuroquinina-1, tal como Aprepitant o Fosaprepitant o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo y a un procedimiento para fabricar dicha composición.

Antecedentes de la invención

- 10 Los antagonistas de la neuroquinina-1 (NK1) son una nueva clase de medicamentos que poseen propiedades antidepresivas, ansiolíticas y antieméticas únicas. El descubrimiento de antagonistas de los receptores de neuroquinina-1 (NK1) fue un punto de inflexión en la prevención de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer.

- 15 Las náuseas y los vómitos son un efecto secundario importante del tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer (CINV: síndrome de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia). Está bien documentado que, si no se trata cuidadosamente con un antiemético, más del 90% de los pacientes tratados con quimioterapia contra el cáncer experimentan, en alguna medida, síntomas de CINV. El síndrome puede tener un impacto significativo en el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, ya que puede ser responsable de retrasar o incluso en algunos casos anular las quimioterapias programadas. En general, el síndrome CINV se puede clasificar como a) agudo, b) retrasado y c) anticipatorio. En el CINV agudo, las náuseas y los vómitos aparecen en las primeras 24 horas después de la quimioterapia, mientras que en el caso del CINV retrasado, los síntomas pueden durar varios días. El CINV anticipatorio es una respuesta condicional que ocurre en pacientes que tuvieron síntomas de CINV mal controlados durante un ciclo previo de quimioterapia.

- 25 Hasta hace poco, la prevención y el tratamiento de los síntomas de CINV implicaban el uso de corticosteroides, antagonistas de dopamina D2 y antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT3. Los tratamientos consistentes en receptores de serotonina 5-HT3 (como Kytril® (granisetron), Zofran® (ondansetrón), Anzemet® (dolasetron), Aloxi® (palonosetrón) y Navoban® (Tropisetron), son igualmente eficaces en la prevención de solo síntomas agudos de CINV. Aloxi® (palonosetrón), debido a su vida media más larga, es el único antagonista del receptor de serotonina 5-HT3 actualmente aprobado para la prevención de CINV agudos y retardados. Por lo general, se usa una combinación de Aloxi® y un corticosteroide, administrado antes de la quimioterapia, seguido de la administración de uno o ambos agentes durante varios días para la prevención del retraso del CINV. Sin embargo, los efectos secundarios desagradables debidos a la administración múltiple de antagonista del receptor 5-HT3 durante el tratamiento de los síntomas tardíos de CINV, como cefalea y estreñimiento, llevaron a la adición de antagonistas del receptor de neuroquinina-1, como Aprepitant o Fosaprepitant, en el régimen de tratamiento.

- 35 Aprepitant es un principio farmacéutico activo clasificado como un antagonista muy selectivo de los receptores de neuroquinina-1 con poca o ninguna afinidad por los receptores de serotonina, dopamina o corticosteroides. Aprepitant se administra por vía oral a una dosis de 125 mg una vez al día el día uno y 80 mg una vez al día el segundo y tercer días. Aprepitant por vía intravenosa (IV) se administra en forma de dimeglumina fosaprepitant, un profármaco fosforilado soluble en agua de Aprepitant, que se convierte rápidamente en Aprepitant *in vivo*. La fórmula molecular de Fosaprepitant Dimeglumina es $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2C_7H_{17}NO$, correspondiente a un peso molecular de 1004,83. Es un polvo amorfo higroscópico, totalmente soluble en agua, blanco a blanquecino destinado a infusión intravenosa.

El documento US 2007/265329 A1 describe una composición farmacéutica inyectable subcutánea que comprende un vehículo de administración semisólido y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, para la liberación lenta de un antagonista del receptor 5-HT3 en el tratamiento de CINV.

- 45 la patente europea EP 0 748 320 B1 describe el uso del antagonista del receptor de neuroquinina-1 para el tratamiento de los vómitos.

El documento US 5538982 B1 describe una combinación de un antagonista del receptor de neuroquinina-1 y un antagonista del receptor 5-HT3 para el tratamiento de los vómitos.

- 50 El documento WO 2011/158053 A1 describe Aprepitant nanoestructurado y su composición farmacéutica con una mayor tasa de solubilidad/disolución y bioequivalencia en comparación con el compuesto activo de referencia y el producto comercializado.

Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas relacionados con los regímenes de tratamiento existentes de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia (CINV), sigue habiendo necesidad de una formulación inyectable de acción prolongada con efectos secundarios reducidos.

Compendio de la invención

Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar una formulación inyectable estéril de liberación controlada que contenga un antagonista del receptor de neuroquinina-1, y en concreto Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptable, como principio activo, que supere las deficiencias de la técnica anterior y proporcione un ritmo de liberación uniforme y constante durante un período prolongado de tiempo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica parenteral estable que comprenda Aprepitant o Fosaprepitant, como principio activo, que esté libre de pirógenos y sustancias productoras de fiebre.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una formulación parenteral que comprende Aprepitant o Fosaprepitant que es isotónica con los fluidos biológicos en los que se inyecta (por vía intramuscular y/o subcutánea) y no irritante.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación controlada que comprenda Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables, como principio activo, que presente buena capacidad de administrar con jeringuilla, buena inyectabilidad, sin obstrucción o bloqueo de las agujas de la jeringuilla, buen drenaje, esterilidad y resuspensión (en caso de suspensiones).

Un objeto principal de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación controlada de Aprepitant o Fosaprepitant, que sea capaz de reemplazar los regímenes de tratamiento CINV existentes y, por lo tanto, aniquilar los efectos secundarios provocados por las mayores cantidades de corticosteroides administrados en el régimen de "monodosis", al tiempo que reduce la inobservancia por parte del paciente de la medicación y la incomodidad, los efectos secundarios relacionados con la administración oral frecuente de cápsulas de Aprepitant según el régimen de "administración cada 3 días".

La presente invención tiene como objetivo desarrollar una composición farmacéutica para administración intramuscular o subcutánea, en uno o múltiples sitios de inyección, que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptable, como principio activo, que es capaz de prevenir, reducir o aliviar los síntomas agudos, tardíos y anticipados de CINV desde el primer día (comienzo del tratamiento de quimioterapia) y hasta varios días.

La invención incluye además formulaciones estériles inyectables de liberación controlada que comprenden Aprepitant o Fosaprepitant, como principio activo, en forma de: 1) disoluciones listas para usar 2) suspensiones listas para usar 3) otras formulaciones farmacéuticas inyectables específicas tales como formulaciones sol-gel.

Un método adicional de la presente invención es proporcionar un proceso rápido, simple y rentable para la preparación de una formulación farmacéutica inyectable estable que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptable.

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

Descripción detallada de la invención

En aras de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un principio activo (por ejemplo, Aprepitant o Fosaprepitant) se considera "estable" si dicho principio se degrada menos o más lentamente de lo que lo hace solo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

Como ya se ha mencionado, el objetivo principal de la presente invención es proporcionar una formulación inyectable de liberación controlada de Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptable del mismo, que minimiza los efectos secundarios relacionados con los regímenes de tratamiento existentes de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia (CINV).

La pauta posológica actual para el tratamiento de los síntomas de CINV depende de la dosis inyectable de Fosaprepitant. Para una posología de "monodosis", se administra 245,3 mg de Fosaprepitant Dimeglumina inyectable (equivalente a 150 mg de Fosaprepitant sin ácido) por vía intravenosa (IV) el primer día, como infusión durante 20 a 30 minutos, iniciada 30 minutos antes de la quimioterapia. El régimen terapéutico en este caso, que también incluye un antagonista de 5-HT₃ y un corticosteroide, se dan en la tabla 1.

Tabla 1: Régimen de monodosis de Aprepitant/Fosaprepitant para la prevención de CINV

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant/Fosaprepitant	150 mg iv	ninguno	ninguno	ninguno
Corticosteroides	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral dos veces al día	8 mg por vía oral dos veces al día
Antagonista de 5-HT3	32 mg iv	ninguno	ninguno	ninguno

Para un régimen de "administración de 3 días", se administra 188 mg de Fosaprepitant Dimeglumina inyectable (equivalente a 115 mg de Fosaprepitant sin ácido) por vía intravenosa (IV) el día 1 como infusión durante 15 minutos, iniciada 30 minutos antes de la quimioterapia. Las cápsulas de 80 mg de Aprepitant se administrarán los días 2 y 3. El régimen terapéutico en este caso también incluye un antagonista de 5-HT3 y un corticosteroide (Tabla 2).

Tabla 2: Régimen de administración de 3 días de Aprepitant/Fosaprepitant para la prevención de CINV

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant/Fosaprepitant	115 mg iv	80 mg por vía oral	80 mg por vía oral	ninguno
Corticosteroides	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral una vez al día	8 mg por vía oral una vez al día
Antagonista de 5-HT3	32 mg iv	ninguno	ninguno	ninguno

De los regímenes de dosis anteriores, es evidente que cuando se inyectan 245,3 mg de Fosaprepitant Dimeglumina por vía intravenosa el día 1 (régimen de "monodosis") no se necesita más Aprepitant administrado por vía oral. Sin embargo, en este caso, se administra una cantidad adicional de corticosteroides. Teniendo en cuenta que los corticosteroides son medicamentos que causan efectos secundarios graves, es deseable establecer un régimen de tratamiento para los síntomas de CINV capaz de reducir las cantidades totales de corticosteroides administrados en el régimen de "monodosis" sin aumentar el incumplimiento terapéutico y la incomodidad del paciente (problema relacionado con la administración de dosis orales múltiples de cápsulas de Aprepitant en régimen de "administración de 3 días").

Según la presente invención, la formulación inyectable de liberación controlada, intramuscular (im) o subcutánea (sc) de Aprepitant o Fosaprepitant Dimeglumina reemplaza tanto a los regímenes de "monodosis" como de "administración de 3 días". Dicha formulación no solo elimina los problemas relacionados con el régimen de "administración de 3 días", como el incumplimiento terapéutico a la medicación y la incomodidad de los pacientes, sino que también reduce los problemas relacionados con la "monodosis" (mayor cantidad acumulada de corticosteroides).

Los productos farmacológicos parenterales de liberación controlada según la presente invención pueden estar disponibles en forma de disoluciones (acuosas y no acuosas), emulsiones (acuosas y no acuosas), polvo para suspensión, suspensiones líquidas gruesas o coloidales.

Las formulaciones inyectables de liberación controlada im y/o sc de Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables, como principio activo, se pueden producir cuando se agrega un agente (o una mezcla de agentes) que aumenta la viscosidad en una disolución acuosa. El agente que aumenta la viscosidad puede retrasar el conjunto de características de disolución de los principios activos durante varios días. Específicamente, los agentes que aumentan la viscosidad pueden ser uno entre carboximetilcelulosa de sodio (scMC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

La formulación inyectable estéril de liberación controlada acuoso farmacéuticamente aceptable puede tener una concentración de 0,001% en peso a 90% en peso, preferiblemente de 0,1% en peso a 30% en peso. y puede comprender uno o más agentes disolventes o humectantes, uno o más agentes que aumentan la viscosidad, uno o más agentes amortiguadores, uno o más agentes de ajuste del pH y uno o más agentes de ajuste de tonicidad.

Los agentes disolventes o humectantes pueden tener una concentración que varía entre 0,01% en peso y 50% en peso, referido al peso total de la formulación inyectable de liberación controlada estéril. Entre los ejemplos de agentes disolventes adecuados se incluyen uno o una mezcla de los siguientes: monoestearato de dietilenglicol, monolaurato de dietilenglicol, monoestearato de glicerilo, polioxietileno sorbitol cera de abejas, polietileno lauril éter, polioxietileno lauril éter, polioxietileno monoestearato, polioxietileno alquil fenol, monooleato de polietileno sorbitán, monolaurato de polietileno sorbitán, lauril éter de polioxietileno, oleato de potasio, tristearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán,

monooleato de sorbitán, laurilsulfato de sodio, oleato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Poloxamer y Lutrol® F108 son especialmente preferidos como agentes disolventes o humectantes.

Los agentes que aumentan la viscosidad pueden tener una concentración que varía entre 0,01 mg·ml⁻¹ y 350 mg·ml⁻¹, preferiblemente de 1 mg·ml⁻¹ hasta 150 mg·ml⁻¹. Los ejemplos de agentes que aumentan la viscosidad adecuados incluyen uno o una mezcla de los siguientes: monoestearato de aluminio, carboximetilcelulosa, desoxicolato de sodio, gelatina, glicerol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lecitina, polioxietilen-alquil éteres, poloxámero, ácido graso polioxietilado, polisorbato, polietilenglicol, povidona, carboximetilcelulosa de sodio, etc. La carboximetilcelulosa de sodio o la hidroxipropilmetilcelulosa de sodio son especialmente preferidas como agentes que aumentan la viscosidad.

Se puede emplear opcionalmente un amortiguador, en una cantidad específica para ajustar el valor de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 7. Para alcanzar dichos valores de pH, generalmente el amortiguador está presente en una concentración que varía entre 0,02% en peso y 2% en peso, preferiblemente de 0,03% en peso a 1% en peso, más preferiblemente de 0,05% en peso a 0,5% en peso, referido al peso total de la formulación inyectable estéril de liberación controlada. Los ejemplos de tampones adecuados incluyen: fosfato de sodio y fosfato de potasio. El fosfato de sodio es especialmente preferido como agente amortiguador.

La disolución inyectable acuosa de liberación controlada lista para usar de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH. Los agentes de ajuste del pH pueden ser un ácido o una base. Los ejemplos de agentes de ajuste del pH incluyen uno o una mezcla de los siguientes: ácido acético, carbonato de calcio, ácido clorhídrico, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc. El hidróxido de sodio y el ácido clorhídrico son especialmente preferidos como agentes de ajuste del pH.

Además, se puede agregar opcionalmente uno o más agentes de ajuste de tonicidad. Ejemplos de agentes de ajuste de tonicidad adecuados incluyen sulfato de magnesio, maltosa, manitol, polietilenglicol, ácido poliláctico, polisorbato, cloruro de potasio, povidona, cloruro de sodio, colestiril sulfato de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, sorbitol, sacarosa, trehalosa, etc. El cloruro de sodio es especialmente preferido, cuando sea necesario, como agente de ajuste de la tonicidad.

Las formulaciones inyectables de liberación controlada im y/o sc en forma de disolución acuosa es una disolución estéril, sin pirógenos, estable, isotónica y no irritante lista para usar.

Las formulaciones inyectables de liberación controlada im y/o sc de Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables, como principio activo, también se pueden producir en forma de suspensión, ya sea coloidal o gruesa. Dichas formulaciones son sistemas heterogéneos que consisten en una fase sólida a una concentración que varía entre 0,5% en peso y 40% en peso referido al peso total de la formulación en una fase líquida no acuosa. Las suspensiones coloidales son suspensiones en las que el tamaño de partícula es lo suficientemente pequeño, inferior a 1 µm, donde la fase en suspensión no sedimenta bajo la fuerza de la gravedad, mientras que las suspensiones gruesas suelen contener partículas sólidas dispersas con un tamaño superior a 1 µm.

La fase sólida puede estar en forma de una mezcla física en polvo, gránulos, dispersión sólida, sistema autoemulsionante, micro-nano esferas, micro-nano cápsulas, bolitas o torta liofilizada.

El vehículo líquido de la suspensión inyectable de liberación controlada es un líquido no acuoso, presente en una concentración que varía entre aproximadamente 0,01% en peso y aproximadamente 99% en peso.

La suspensión inyectable lista para usar propuesta puede formularse como: sistema floculado controlado, vehículo estructurado o sus combinaciones. La elección depende de si las partículas en la suspensión deben permanecer floculadas o sin flocular. En el método de floculación controlada, se añaden agentes floculantes para formar agregados de flóculos sueltos de manera controlada que sedimenta rápidamente, pero se redispersa fácilmente tras la agitación. Los agentes floculantes típicos incluyen una combinación de electrolitos (como cloruro de potasio/sodio, citrato y acetato, etc.), tensioactivos (como lecitina, polisorbatos, plurónico, trioleato de sorbitán, etc.) y coloides hidrófilos (como carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, gelatina, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc.). Las suspensiones inyectables en forma de vehículos de estructura usan agentes de suspensión o espesantes para mantener las partículas dispersas en un estado no floculado.

Las ventajas de una suspensión inyectable de liberación controlada incluyen a) la capacidad de usar terapéuticamente principios activos que son insolubles en disolventes convencionales, b) mayor resistencia a la hidrólisis y oxidación, y c) eliminación del efecto hepático de primer paso.

Las suspensiones inyectables propuestas muestran un buen drenaje (un atributo caracterizado por la capacidad de la suspensión de separarse limpiamente de las paredes internas del cierre del contenedor primario). El recubrimiento de silicona de los contenedores, viales y tapones con dimeticona se puede usar cuando sea necesario para mejorar el drenaje y reducir la posible aglomeración de partículas en las superficies del contenedor.

Según la presente invención, los aceites de sésamo y/o ricino se usan como vehículos líquidos no acuosos inmiscibles en agua para la preparación de una suspensión inyectable de liberación controlada estéril farmacéuticamente

aceptable lista para usar en una concentración que varía entre 0,01% en peso y 99,9 % en peso, preferiblemente entre 50% en peso y 95% en peso.

5 La suspensión lista para usar inyectable estéril de liberación controlada no acuosa farmacéuticamente aceptable puede tener una concentración de principio activo de 0,001% en peso a 50% en peso, preferiblemente de 0,1% en peso a 30% en peso. y también puede comprender uno o más agentes disolventes o humectantes, uno o más agentes floculantes o de suspensión, uno o más conservantes antimicrobianos, uno o más antioxidantes, uno o más agentes amortiguadores, uno o más agentes de ajuste del pH, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad, y uno o más agentes quelantes.

10 Los agentes disolventes o humectantes pueden estar presentes en una concentración que varía entre 0,01% en peso y 50% en peso. Entre los ejemplos de agentes disolventes adecuados se incluyen monoestearato de dietilenglicol, monolaurato de dietilenglicol, monoestearato de glicerilo, polioxietilensorbitol, cera de abejas, polietilénlauril éter, polioxietilénleauril éter, polioxietilén-monoestearato, polioxietilén-alkil fenol, monooleato de polietilén-sorbitán, monolaurato de polietilén-sorbitán, polioxietilénlauril éter, metilatoato de etileno, polietilénometaleato de sodio, polietilénometaleato de potasio de etileno, monohidrato de oleato de potasio, tristearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, laurilsulfato de sodio, oleato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Poloxamer y Lutrol® F108 son especialmente preferidos como agentes disolventes o humectantes.

Los agentes floculantes o de suspensión pueden estar presentes en una concentración que varía entre 0,01 mg·ml⁻¹ y 350 mg·ml⁻¹, preferiblemente entre 1 mg·ml⁻¹ y 150 mg·ml⁻¹. La carboximetilcelulosa de sodio y la hidroxipropilmetilcelulosa son especialmente preferidas como agentes floculantes o de suspensión.

20 Los conservantes antimicrobianos también pueden estar presentes en la suspensión inyectable de liberación controlada estéril. Los ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, clorbutanol, m-cresol, cloruro de miristil gamma-picolinio, metil y propil-parabeno, fenol, 2-fenoxietanol, nitrato de fenil mercurio, timerosal, etc. El metil- y propil-parabeno son especialmente preferidos como conservantes antimicrobianos.

25 Los ejemplos de antioxidantes que también pueden estar presentes incluyen acetona bisulfato de sodio, ascorbato, α-tocoferol, bisulfato de sodio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, cisteína, cisteinato HCl, ditionito sódico, ácido gentísico, ácido gentísico etanolamina, glutamato monosódico, formaldehído sulfoxilato sodio, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, monotioglicerol, galato de propilo, sulfito de sodio, alfa tocoferol, tioglicolato de sodio, etc. Se prefieren especialmente como antioxidantes el hidroxil anisol butilado y/o bisulfito.

30 Para la preparación de la suspensión inyectable de liberación controlada no acuosa lista para usar, se emplea opcionalmente un amortiguador en una cantidad específica para ajustar el valor de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 7. Para lograr dichos valores de pH, generalmente el amortiguador está presente en una concentración que varía entre 0,02% en peso y 2% en peso, preferiblemente entre 0,03% en peso y 1% en peso, más preferiblemente entre 0,05% en peso y 0,5% en peso, referido al peso total de la formulación inyectable estéril de liberación controlada. Los ejemplos de amortiguadores adecuados incluyen: fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, succinato de sodio, succinato disódico, ácido sulfúrico, tartrato de sodio, ácido tartárico, trometamina, etc. El fosfato de sodio es especialmente preferido como agente amortiguador.

35 También pueden estar presentes uno o más agentes de ajuste de pH para ajustar el pH de la formulación de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferiblemente aproximadamente 7. Los agentes de ajuste del pH pueden ser un ácido o una base. 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. El hidróxido de sodio y el ácido clorhídrico son especialmente preferidos como agentes de ajuste del pH.

40 Para la preparación de la suspensión inyectable de liberación controlada, se usa opcionalmente uno o más agentes de ajuste de tonicidad. Ejemplos de agentes de ajuste de 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, etc. El cloruro de sodio es especialmente preferido como agente de ajuste de tonicidad.

45 La suspensión inyectable de liberación controlada propuesta de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen ácido etilendiamintetraacético disódico y de calcio (EDTA), EDTA disódico, EDTA de sodio y ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), etc. El ácido cítrico, ácido tartárico y algunos aminoácidos también pueden actuar como agentes quelantes. El EDTA disódico es especialmente preferido como agente quelante.

50 Las formulaciones inyectables de liberación controlada im y/o sc de Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables, como principio activo, también se pueden producir en forma de un líquido capaz de transformarse *in situ* en un implante sólido o de gel (transformación sol-gel).

55 Dicha formulación sol-gel incluye un polímero que es sustancial o completamente insoluble en un medio acuoso o fluido corporal. Este polímero termoplástico puede ser un homopolímero, un copolímero o un terpolímero de unidades

- monoméricas repetidas unidas por grupos tales como éster, anhídrido, carbonato, amida, uretano, urea, éter, esteramida, acetal, cetel, ortocarbonato y cualquier otro grupo funcional orgánico que puede hidrolizarse por reacción enzimática o hidrolítica (es decir, biodegradable por reacción hidrolítica). El polímero puede ser un poliéster o un copolímero de PEG biocompatible hidrolítico con poliésteres biodegradables, tales como polilactida (PLA), poliglicólida (PGA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli[(R)-3-hidroxibutirato] (PHB), polifosfacenos o copolímeros de bloques de óxido de etileno y polifosfencenos de óxido de propileno, polipéptidos, polisacáridos, como quitosano, poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), oligómeros ácidos de sulfametazina (OSM), poli(β -amino éster) básico (PAE), poli(amino uretano) (PAU) o poli(aminoamina) (PAA).
- En especial, el polímero puede ser poliéster (o uno de sus copolímeros) compuesto por unidades de aproximadamente uno o más restos de ácido hidroxicarboxílico, o restos de diol y ácido dicarboxílico, en los que la distribución de los diferentes restos puede ser aleatoria, en bloque, emparejado o secuencial.
- El poliéster puede ser una combinación de aproximadamente uno o más dioles y aproximadamente uno o más ácidos dicarboxílicos. El ácido o los ácidos hidroxicarboxílicos también pueden estar en forma de dímero.
- En un aspecto, el polímero biodegradable es un copolímero de un poliéster alifático. Los poliésteres alifáticos son homopolímeros o copolímeros sintéticos de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicólida y ácido ϵ -hidroxicaproico. En concreto, los poliésteres pueden incluir una polilactida, una poliglicólida, una policaprolactona, uno de sus copolímeros, uno de sus tetrapolímeros, o cualquiera de sus combinaciones, incorporando opcionalmente un tercer componente de mono-alcohol o poliol que tiene un grupo terminado en ácido, éster o éster alquílico.
- El polímero biodegradable también puede ser un copolímero de PEG de dos bloques o de tres bloques con un poliéster alifático. Ejemplos de copolímeros de dos bloques son: PEG-PLLA (poli(L-lactida)), PEG-PLA (poli(DL-lactida)), PEG-PLGA (poli(L-lactida-co-glicólida), o poli(DL-lactida-co-glicólida)), PEG-PCL (poli(ϵ -caprolactona)), PEG-PLCL (poli(L-lactida-co- ϵ -caprolactona)), PEG-DLPLCL (poli(DL-lactida-co- ϵ -caprolactona)). Ejemplos de copolímeros de tres bloques son: 1) copolímeros de tipo ABA, tales como PEG-PLLA-PEG, PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PEG-DLPLCL-PEG y 2) copolímeros de tipo BAB, tales como PLLA-PEG-PLLA, PLA-PEG-PLA, PLGA-PEG-PLGA, PCL-PEG-PCL, DLPLCL-PEG-DLPLCL. Los copolímeros PLGA y PLCL pueden contener L-lactida de 0,1% en peso a 100% en peso, DL-lactida de 0,1% en peso a 100% en peso, glicólida de 0% en peso a 99,9% en peso y caprolactona de 0% en peso a 100% en peso.
- Los copolímeros de bloque autoensamblables, como los mencionados anteriormente, tienen la capacidad de formar agregados micelares dependientes de la temperatura y, después de un aumento adicional de la temperatura, forman geles debido a la agregación o el empaquetamiento de las micelas. Por lo tanto, es posible preparar una formulación farmacéutica en forma de disolución a temperatura ambiente y cuando se inyecta en un tejido seleccionado, para formar un depósito de gel *in situ* capaz de proporcionar una liberación retardada del principio activo.
- La formulación de sol-gel inyectable de liberación controlada farmacéuticamente aceptable, según la presente invención, varía en una concentración entre 0,0001% en peso y 70% en peso y consiste en: uno o más polímeros o copolímeros biodegradables, uno o más agentes disolventes o humectantes, opcionalmente uno o más agentes amortiguadores, opcionalmente uno o más agentes de ajuste de pH y opcionalmente uno o más agentes de ajuste de tonicidad.
- Los polímeros o copolímeros biodegradables pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada que varía entre 0,01% en peso y 99% en peso, con un peso molecular de 1.000 Da hasta más de 100.000 Da. Un ejemplo de copolímero biodegradable sensible a la temperatura o al pH/temperatura adecuado es PEG-PLLA que se usa como un copolímero biodegradable de dos bloques.
- Los agentes disolventes o humectantes pueden estar presentes en una concentración que varía entre 0,01% en peso y 50% en peso referido al peso total de la formulación inyectable de liberación controlada estéril. Ejemplos de agentes disolventes 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, polioxietilen-alquil fenol, monooleato de polietilen-sorbitán, monolaurato de polietilen-sorbitán, éter laurílico de polioxietileno, oleato de potasio, triestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, laurilsulfato de sodio, oleato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. El Poloxamer y Lutrol F108 son especialmente preferidos como agentes disolventes o humectantes.
- Para la preparación de la formulación inyectable sol-gel de liberación controlada, también se puede incluir un amortiguador en una cantidad específica como para ajustar el valor de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 7. Para lograr dichos valores de pH, generalmente el amortiguador está presente en una concentración que varía entre 0,02% en peso y 2% en peso, preferiblemente entre 0,03% en peso y 1% en peso, más preferiblemente entre 0,05% en peso y 0,5% en peso, referido al peso total de la formulación inyectable estéril de liberación controlada. Los ejemplos de amortiguadores adecuados para usar en la presente invención incluyen fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, succinato de sodio, succinato disódico, ácido sulfúrico, tartrato de sodio, ácido tartárico, trometamina, etc. El fosfato de sodio es especialmente preferido como agente amortiguador.

La formulación inyectable de sol-gel de liberación controlada de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más agentes de ajuste de pH para ajustar el pH de la formulación de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, preferiblemente aproximadamente 7. Los agentes de ajuste de pH pueden ser un ácido o una base. Los ejemplos adecuados de agentes de ajuste del pH 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. El hidróxido de sodio y el ácido clorhídrico son especialmente preferidos como agentes de ajuste del pH.

Para la preparación de la formulación inyectable de liberación controlada de sol-gel, se agrega opcionalmente uno o más agentes de ajuste de tonicidad. Ejemplos de agentes de ajuste de 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, etc. El cloruro de sodio es especialmente preferido como agente de ajuste de tonicidad.

Según un objeto de la presente invención, también se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica de liberación controlada para administración intramuscular o subcutánea, que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables, como principio activo.

- Dicho proceso debe ser rápido, sencillo y rentable. La composición de la presente invención comprende el principio farmacéutico activo, un vehículo, otros excipientes farmacéuticamente aceptables y agente(s) de ajuste del pH. El orden de mezcla de los constituyentes de la composición es intercambiable. Según la presente invención, el proceso puede comprender las siguientes etapas: Cantidades pesadas del principio activo y vehículo líquido (acuoso o no acuoso) se mezclan en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agitan durante aproximadamente treinta minutos hasta que se consigue una disolución transparente;
- cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional tal como un agente potenciador de la viscosidad o un polímero biodegradable se agrega y se agita durante otros treinta minutos;
- por último, el pH de la disolución final se ajusta a aproximadamente siete.

Alternativamente, el proceso comprende las etapas siguientes:

- Cantidades pesadas de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, como un agente potenciador de la viscosidad o un polímero biodegradable y un vehículo líquido (acuoso o no acuoso) se mezclan en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agitan durante aproximadamente treinta minutos hasta que se consigue una disolución transparente;
- el principio farmacéuticamente activo se agrega y se agita durante otros treinta minutos;
- Por último, el pH de la disolución final se ajusta a aproximadamente siete.

Por último, el proceso puede comprender las etapas siguientes:

- Se preparan dos disoluciones distintas. Se prepara una primera disolución mezclando cantidades pesadas de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, como un agente potenciador de la viscosidad o un polímero biodegradable y un vehículo líquido (acuoso o no acuoso) en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agita durante aproximadamente treinta minutos;
- Se prepara una segunda disolución mezclando cantidades pesadas del principio activo y el vehículo líquido (acuoso o no acuoso) en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y agitando durante aproximadamente treinta minutos;
- Por último, las dos disoluciones se mezclan en cantidades apropiadas. El pH de la disolución final se ajusta a aproximadamente siete.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas según la presente invención sin pretender limitar el alcance o espíritu de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Las disoluciones acuosas listas para usar según la presente invención se ilustran en la tabla 3:

Tabla 3: Disoluciones inyectables acuosas de liberación controlada listas para usar

	Referencia (g/l/l)	Formulación A (g/l/l)	Formulación B (g/l)
Fosaprepitant Dimeglumina	142,7	142,7	142,7
Hidroxipropilmetilcelulosa K100	-	6,7	-
Carboximetilcelulosa de sodio	-	-	6,7
Agua para inyectables	c.s.p. 1 l	c.s.p. 1 l	c.s.p. 1 l

Se utilizaron fosfato de sodio y NaOH o HCl en cantidades apropiadas para ajustar el pH a 7.

5 Las formulaciones preparadas de la tabla 3 presentaban buena capacidad de administrar con jeringuilla e inyectabilidad sin obstrucción ni bloqueo de las agujas de la jeringuilla.

La liberación controlada de disoluciones inyectables listas para usar de Fosaprepitant Dimeglumina del ejemplo 1, se preparó mediante el siguiente proceso:

- cantidades pesadas de Fosaprepitant Dimeglumina y agua se mezclaron en un vial de vidrio o en un vaso de precipitados y se agitó durante aproximadamente treinta minutos hasta que se formó una disolución transparente;
- 10 • se añadió carboximetilcelulosa de sodio o hidroxipropilmetilcelulosa y se agitó durante otros treinta minutos;
- se añadió fosfato de sodio y se agitó;
- por último, se ajustó el pH de la disolución final a aproximadamente siete con NaOH/HCl.

15 La liberación de Fosaprepitant Dimeglumina a partir de las disoluciones inyectables de liberación controlada listas para usar del ejemplo 1, se evaluó *in vitro* utilizando membranas de bolsa de diálisis en un aparato de disolución II (paletas giratorias). Las formulaciones inyectables de liberación lenta se separaron físicamente de la mayor parte de los medios por una membrana de diálisis y la liberación se evaluó a partir del volumen externo con el tiempo. Analíticamente, se colocaron de dos a cinco ml de las muestras de formulación en una bolsa de diálisis que se selló y se colocó en un recipiente que contenía 1.000 ml de disolución salina amortiguada con fosfato (pH 7,4, que contiene azida sódica al 0,05% para evitar el crecimiento microbiano y hongos). La prueba se realizó a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en agitación a 35 rpm. El

20 aparato estaba protegido de la luz. Los resultados se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Resultados de la disolución *in vitro* de disoluciones inyectables ensayadas listas para su uso de liberación controlada de Fosaprepitant Dimeglumina según el ejemplo 1.

Puntos de tiempo (h)	Referencia	Formulación A	Formulación B
	Liberación media, %		
0,5	16,94	2,38	1,23
1	21,68	3,02	1,96
4	37,50	5,75	5,47
12	49,91	14,72	14,85
24	63,18	28,42	29,29
36	71,61	41,39	41,12
48	80,90	52,04	53,62
72	91,30	73,32	75,63

25 Los resultados del estudio de disolución *in vitro* indicaron que ambas formulaciones ensayadas (A y B) presentaron un conjunto de características de liberación controlada. Analíticamente, la formulación de referencia presentó una liberación de arranque inicial aumentada, mientras que el 63,18% de la sustancia activa se liberó el primer día (24 h).

Las dos formulaciones ensayadas redujeron el efecto de arranque inicial de la primera hora en comparación con la formulación de referencia. Además, ambas formulaciones tenían el conjunto de características de liberación de orden

cero requerido.

Se evaluó la estabilidad de Fosaprepitant Dimeglumina en las disoluciones inyectables preparadas de liberación controlada listas para su uso hasta 12 días a 5°C y 25°C. Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Estudio de estabilidad para las disoluciones inyectables de liberación controlada ensayadas listas para su uso.

Condiciones de almacenaje		Análisis (% de Fosaprepitant Dimeglumina)		
Tiempo (días)	Temperatura	Referencia	Formulación A	Formulación B
0	5	100,00	100,00	100,00
	25	100,04	100,00	100,98
3	5	100,00	100,00	100,00
	25	98,67	100,01	97,44
4	5	100,00	100,82	100,08
	25	97,20	100,00	92,95
5	5	100,00	100,00	98,63
	25	96,39	99,95	92,56
6	5	99,35	100,00	97,09
	25	91,58	98,12	90,62
7	5	98,34	100,00	95,75
	25	93,00	87,83	88,28
12	5	96,62	98,88	90,11
	25	86,59	77,81	82,31

5

La formulación de referencia fue estable al almacenamiento a 25°C durante hasta 4 días y hasta 7 días a 5°C. La formulación A (con HPMC K100 como agente de aumento de la viscosidad) mostró una buena estabilidad al almacenamiento a 5°C durante hasta 12 días, mientras que la formulación B (con SCMC) fue estable en las mismas condiciones durante hasta 6 días.

- 10 Ambas disoluciones de liberación controlada ensayadas listas para usar fueron capaces de alcanzar objetivos óptimos de disolución (efecto de arranque inicial reducido y conjunto de características de liberación de orden cero durante al menos 3 días) pero solo la formulación A (con HMPC) pudo mantener la hidrólisis de Fosaprepitant Dimeglumina en condiciones de almacenamiento típicas.

Ejemplo 2

- 15 Las suspensiones no acuosas listas para su uso según la presente invención se ilustran en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Suspensión inyectable no acuosa lista para usar controlada

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Fosaprepitant Dimeglumina	142,7 mg·ml ⁻¹	142,7 mg·ml ⁻¹	142,7 mg·ml ⁻¹	142,7 mg·ml ⁻¹
Aceite de ricino	2 ml	-	-	-
Aceite de sésamo	-	2 ml	-	-
Semillas de algodón	-	-	2 ml	-
Oleato de etilo	-	-	-	2 ml

Se utilizaron fosfato de sodio y NaOH o HCl en cantidades apropiadas para ajustar el pH a 7.

Se probó una variedad de aceites fijos como vehículos no acuosos apropiados. Específicamente, se prepararon cuatro formulaciones usando: 1) aceite de ricino, 2) aceite de sésamo, 3) aceite de semillas de algodón y 4) oleato de etilo, como vehículos no acuosos. Se utilizó Fosaprepitant Dimeglumina micronizada en una concentración de 142,7 mg · ml⁻¹ en todas las formulaciones

Las suspensiones inyectables de liberación controlada listas para usar de Fosaprepitant Dimeglumina del ejemplo 2 se prepararon por el siguiente procedimiento:

- Cantidades pesadas de Fosaprepitant Dimeglumina y vehículo no acuoso se mezclaron en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agitaron durante aproximadamente treinta minutos;
- se añadió fosfato de sodio mientras se agitaba hasta que se observó una buena suspensión;
- el pH de la suspensión final se ajustó a aproximadamente siete con NaOH/HCl.

Se evaluó la liberación *in vitro* de Fosaprepitant Dimeglumina de las suspensiones inyectables de liberación controlada listas para usar utilizando el mismo aparato y las condiciones experimentales descritas en el caso de disoluciones inyectables (ejemplo 1). La formulación óptima debe presentar un conjunto de características de liberación de orden cero durante al menos 3 días (72 h), con baja liberación de arranque inicial.

Se evaluó la estabilidad de Fosaprepitant Dimeglumina en las suspensiones inyectables de liberación controlada preparadas para usar durante hasta 12 días a 5°C y 25°C. La concentración de Fosaprepitant Dimeglumina y Aprepitant se determinó por el método HPLC.

Se usaron agujas de calibre 18 para llenar 1 ml de las muestras en las membranas de la bolsa de diálisis para el estudio de disolución *in vitro*. Los resultados se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Resultados de disolución *in vitro* de suspensiones inyectables ensayadas listas para su uso, de liberación controlada, no acuosa, de Fosaprepitant Dimeglumina con varios aceites fijos

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Puntos de tiempo (h)	% de liberación media			
1	2,77	0,69	2,89	2,82
8	7,23	4,46	7,34	7,28
12	12,87	21,16	29,52	11,78
72	78,08	>80	>65	61,45

El estudio de disolución *in vitro* indicó que todas las suspensiones no acuosas ensayadas presentaban conjuntos de características de liberación lenta con liberación de arranque inicial limitada. Contrariamente a las formulaciones con aceite de ricino (formulación 1) y oleato de etilo (formulación 4), se observó un ritmo de liberación constante durante al menos 72 horas, las formulaciones con aceite de sésamo (formulación 2) y aceite de semillas de algodón (formulación 3) mostraron una liberación de arranque a las 12 horas. Tanto las formulaciones de aceite de ricino como de oleato de etilo mostraron un conjunto de características de liberación de orden cero con $R^2 = 0,986$ para aceite de ricino, y $R^2 = 0,985$ para oleato de etilo. Por lo tanto, esas dos formulaciones pudieron cumplir los objetivos óptimos de disolución, ya que ambas redujeron el efecto de arranque inicial del principio activo ensayado y presentaron un conjunto de características de liberación de orden cero durante al menos 3 días.

En otra etapa, se investigó el efecto de la concentración de Fosaprepitant Dimeglumina sobre el conjunto de características de disolución *in vitro*. Por lo tanto, se preparó una nueva formulación con aceite de ricino con una concentración de principio activo de 57,5 mg·ml⁻¹. Se utilizaron fosfato de sodio y NaOH o HCl en cantidades apropiadas para ajustar el pH a 7.

Se utilizaron agujas de calibre 18 para llenar 1 ml de la muestra en las membranas de la bolsa de diálisis para el estudio de disolución *in vitro*. Los resultados se resumen en la tabla 8.

Tabla 8: Resultados de disolución *in vitro* de suspensión inyectable de liberación controlada de aceite de ricino con 57,5 mg ml⁻¹ de Fosaprepitant Dimeglumina.

Puntos de tiempo (h)	Liberación media (%)
1	1,76
8	10,96
12	15,20
72	76,51

La comparación de los conjuntos de características de disolución *in vitro* con la ayuda del factor de similitud (f_2) demostró que la concentración del principio activo en la formulación ensayada tuvo un efecto insignificante ($f_2 = 78,77$), mientras que ambas formulaciones (con 57,5 y 142,7 mg ml⁻¹ de Fosaprepitant Dimeglumina) mostró un ritmo de liberación constante de orden cero durante al menos 3 días con una liberación de arranque inicial limitada.

El estudio de estabilidad de todas las suspensiones no acuosas ensayadas indicó que el principio activo era estable en todas las condiciones de almacenamiento ensayadas (25°C y 5°C).

10 Ejemplo 3

La composición de una formulación inyectable sol-gel según la presente invención requiere la presencia de un polímero biodegradable. Se probaron varios polímeros con respecto a la transición de fase según su concentración y temperatura. Poloxamer 108, Poloxamer 408, copolímero PLLA-PEG 1100:600, copolímero PLLA-PEG 1300:600, copolímero PLLA-PEG 5000:2000, copolímero PLLA-PEG 5000:3000, copolímero PLLA-PEG 5000:5000 y mezcla de poloxámero/ copolímero PLLA-PEG 1100:600 fueron algunos de los polímeros biodegradables ensayados.

La temperatura de transición sol (flujo) - gel (sin flujo) se determinó (con precisión de $\pm 0,5^\circ\text{C}$) por el método de inversión del tubo de ensayo con incrementos de temperatura de 2°C para cada etapa. Se preparó cada muestra con una concentración dada disolviendo el polímero en agua destilada o disolución salina amortiguada con fosfato (pH 7,4) en un vial de 4 ml. Después del equilibrio a 20°C durante 20 min, los viales que contienen las muestras se sumergieron en un baño de agua a una temperatura de diseño constante durante 20 min. invirtiendo el vial se determinó un estado de gel cuando no se observaba visualmente fluidez en 1 minuto.

La transición de fase (sol-gel) de los polímeros biodegradables ensayados en la presente invención se estudió por el método de inversión en tubo de ensayo. Inicialmente, la transición sol-gel de las disoluciones acuosas de poloxámero (copolímero no iónico de polioxietileno-polioxipropileno) se probó en agua y disolución salina amortiguada con fosfato. Se probaron dos tipos de poloxámeros: 1) tipo 188 (a concentraciones de 7,5% p/v, 10% p/v, 15% p/v y 20% p/v) y 2) tipo 407 (a concentraciones del 14% p/v, 16% p/v, 18% p/v y 20% p/v). El número de tipo especifica el peso molecular promedio aproximado de la porción de polioxipropileno y el porcentaje en peso de la porción de polioxietileno.

Ninguna de las disoluciones de Poloxamer 188 ensayadas fue capaz de formar un gel en la región de la temperatura examinada ($20-60^\circ\text{C}$). Las disoluciones de Poloxamer 407 a concentraciones inferiores al 16% (p/v) tampoco experimentaron una transición sol-gel. Sin embargo, a una concentración del 16% (p/v) se observa una transición sol-gel de la disolución de poloxámero 407 a 37°C , mientras que a medida que aumenta la temperatura (más de 38°C) la fase de gel se convierte nuevamente en una disolución turbia. Se observa transición de sol-gel para todas las disoluciones con una concentración superior al 16% (p/v) a 28°C , mientras que no se observó transición reversible de gel-sol debido al aumento de temperatura al menos hasta 60°C .

En otra una etapa, la transición de fase de disoluciones acuosas de copolímero PLLA-PEG se probó en agua y disolución salina amortiguada con fosfato. Se probaron cinco tipos de copolímeros PLLA-PEG, a saber: 1) 1100:600, 2) 1300:600, 3) 5000:2000, 4) 5000:3000 y 5) 5000:5000; a concentraciones del 7,5% p/v al 20% p/v. Los dos números indican el peso molecular (en Da) del PLLA y el PEG, respectivamente. También se empleó el método de inversión del tubo de ensayo.

A concentraciones inferiores al 10% (p/v), PLLA-PEG 1100:600 no experimentó transición sol-gel. Para una concentración del 10% (p/v), se observó una transición sol-gel a 48°C en agua, mientras que en disolución salina amortiguada con fosfato no hubo transición de fase. Todas las muestras con una concentración inferior al 18% (p/v) la temperatura de transición sol-gel es menor cuando el polímero se prueba en un medio salino amortiguado con fosfato, en comparación con el agua destilada. Analíticamente, a una concentración del 12% (p/v) la temperatura de transición sol-gel es 52°C en agua y 40°C en disolución salina amortiguada con fosfato, al 14% (p/v) es 40°C en agua y 34°C en disolución salina amortiguada con fosfato, al 16% (p/v) es 34°C en agua y 26°C en disolución salina amortiguada con fosfato, al 18% (p/v) es 34°C en agua y 26°C en disolución salina amortiguada con fosfato, y al 20% (p/v) tanto en agua como en disolución salina amortiguada con fosfato es 20°C . No se observó transición de fase

reversible (gel a sol) con temperatura creciente.

A concentraciones inferiores al 14% (p/v), PLLA-PEG 1300:600 no experimentó una transición sol-gel, mientras que se observa una doble transición sol-gel revisable tanto para agua como para disolución salina amortiguada con fosfato a una concentración del 14% (p/v). Específicamente, a 40°C se produce una transición de sol a gel tanto en agua como en disolución salina amortiguada con fosfato, mientras que se observa una transición reversible de gel a sol a 56°C para agua y 54°C para disolución salina amortiguada con fosfato. Se observa una doble transición reversible de sol a gel, para el 14% (p/v) de PLLA-PEG 1300:600, a 58°C en ambos casos. A una concentración del 16% (p/v) se observa una transición sol-gel a 28°C (en agua y disolución salina amortiguada con fosfato), mientras que a una concentración más alta la transición sol-gel experimenta temperaturas iguales o inferiores a 24°C.

Por último, los experimentos de transición de fase (de 20°C a 60°C) para el copolímero PLLA-PEG 5000:2000, 5000:3000 y 5000:5000 indicaron que no hubo transición de sol-gel para concentraciones que varían entre 7,5% (w/v) y 20% (p/v).

En una etapa adicional, se examinó la transición de fase de mezclas que consisten tanto en poloxámero 407 como en copolímeros PLLA-PEG 1100:600 en disolución salina amortiguada con fosfato y a concentraciones variables. Todas las mezclas de polímeros no experimentaron transición de fase sol-gel.

Es importante tener en cuenta que la determinación precisa de la temperatura de transición sol-gel es de primordial importancia al diseñar un sistema de formación de gel *in situ*, ya que la mezcla del principio activo y la disolución de polímero (o suspensión con buena fluidez e inyectabilidad) se transforma en un depósito de hidrogel cuando se inyecta (a 37°C). Por lo tanto, a partir de los experimentos de transición de fase realizados en la presente invención, se concluye que el poloxámero 407, PLLA-PEG 1100:600 y PLLA-PEG 1300:600 pudieron experimentar una transición sol-gel deseable (disolución a temperatura ambiente y gel a 37°C), para la preparación de una formulación de Aprepitant o Fosaprepitant inyectable de liberación lenta.

La composición de una formulación inyectable sol-gel según la presente invención se ilustra en la tabla 9:

Tabla 9: Composición de formulación de sol-gel inyectable de liberación controlada que contiene PLLA-PEG 1100:600 o Poloxamer 407.

	Formulación 1	Formulación 2
Dimeglumina fosaprepitante	142,6 mg·ml ⁻¹	142,6 mg·ml ⁻¹
PLLA-PEG 1100-600	16% (p/v)	-
Poloxamer 407	-	16% (p/v)
Agua para inyectables	c.s p. 1 a 3 ml	c.s.p. 1 a 3 ml

Se emplearon fosfato de sodio y NaOH o HCl en cantidades apropiadas para ajustar el pH a 7.

La formulación inyectable sol-gel de liberación controlada de Fosaprepitant Dimeglumina se preparó por el siguiente procedimiento:

- cantidades pesadas de Fosaprepitant Dimeglumina y agua se mezclaron en un vial de vidrio, o un vaso de precipitados, se agitaron durante aproximadamente treinta minutos hasta que se formó una disolución transparente;
- se añadió una cantidad pesada de PLLA-PEG 1100-600 o Poloxamer 407 y se agitó hasta que se observó una buena suspensión;
- se añadió fosfato de sodio y se agitó;
- por último, el pH de la formulación final se ajustó a aproximadamente siete con NaOH/HCl.

Se determinó el conjunto de características *in vitro* de disolución de las dos formulaciones anteriores, que contienen Poloxamer 407 y PLLA-PEG 1100:600 como polímeros biodegradables sol-gel. Se evaluó la liberación *in vitro* de Fosaprepitant Dimeglumina de la formulación inyectable sol-gel utilizando el mismo aparato y condiciones experimentales que en el caso de disoluciones inyectables. La formulación óptima debe presentar un conjunto de características de liberación de orden cero durante al menos 3 días (72 h), con baja liberación inicial de arranque. Las formulaciones preparadas mostraron buena fluidez y capacidad de administrar con jeringuilla e inyectabilidad a temperatura ambiente sin obstrucción ni bloqueo de las agujas de la jeringuilla.

Se utilizaron agujas de calibre dieciocho (18) para llenar 2 ml de las muestras en las membranas de la bolsa de diálisis para el estudio de disolución. Los resultados se resumen en la tabla 10 y los conjuntos de características de liberación se representan en la Fig. 5.

Tabla 10: Resultados de disolución *In vitro* de formulaciones preliminares de sol-gel inyectables de liberación controlada que contienen Poloxamer 407 (16% p/v) y PLLA-PEG 1100:600 (16% p/v).

Formulación ensayada	Puntos de tiempo (h)	% de liberación media
Poloxamer 407	1	21,43
	8	55,77
	24	75,97
	72	92,40
PLLA-PEG 1100-600	1	3,71
	8	9,24
	24	24,68
	72	60,72

El estudio de disolución *in vitro* indicó que la formulación de sol-gel con Poloxamer 407 presentó un aumento de la liberación de arranque inicial, con un 21,43% de Fosaprepitant Dimeglumina liberado en la primera hora, mientras que la formulación tampoco pudo lograr mantener la liberación del principio activo (75,97% del principio activo se liberó el primer día). Por otro lado, la formulación de sol-gel PLLA-PEG mostró un conjunto de características de liberación de orden cero ($R^2 = 0,993$) sin efecto de arranque (3,71% del principio activo se liberó en la primera hora), mientras que 60,72% de Fosaprepitant Dimeglumina se liberó en 3 días.

Por lo tanto, aunque tanto el Poloxamer 407 como el PLLA-PEG pudieron crear un vehículo sol-gel aceptable (temperatura de transición sol-gel cercana a 37°C), solo este último pudo producir un conjunto de características de disolución deseable para Fosaprepitant Dimeglumina (liberación de orden cero durante al menos 3 días, con baja liberación inicial de arranque).

En otra etapa, se evaluó el conjunto de características de disolución *in vitro* de varias formulaciones sol-gel de PLLA-PEG 1100:600 a concentraciones variables (8% p/v, 10% p/v y 12% p/v). Las formulaciones preparadas mostraron buena capacidad de administrar con jeringuilla e inyectabilidad sin obstrucción ni bloqueo de las agujas de la jeringuilla. Se usó fosfato de sodio y NaOH o HCl en cantidades apropiadas para ajustar el pH a 7.

Se utilizaron agujas de calibre 18 para llenar 2 ml de las muestras en las membranas de la bolsa de diálisis para el estudio de disolución *in vitro*. Los resultados se resumen en la tabla 11.

Tabla 11: Resultados de disolución *in vitro* para formulaciones sol-gel de PLLA-PEG 1100:600 con concentraciones variables de copolímero.

Concentración de PLLA-PEG	Puntos de tiempo (h)	Liberación media (%)
8% (p/v)	1	0
	6	12,43
	12	23,77
	24	41,45
	72	90,75
10% (p/v)	1	2,43
	6	8,11
	12	22,96
	24	34,87
	72	73,90

Concentración de PLLA-PEG	Puntos de tiempo (h)	Liberación media (%)
12% (p/v)	1	0
	6	4,57
	12	14,10
	24	32,09
	72	90,98

El estudio de disolución *in vitro* indicó que la formulación con 10% (p/v) de PLLA-PEG 1100:600 presentaba una liberación de arranque inicial aumentada a las 12 horas, mientras que las formulaciones restantes mostraron una liberación de arranque limitada y un conjunto de características de liberación de orden cercano a cero, con $R^2 = 0,972$, 0,995 y 0,966 para 8%, 10% y 12% (p/v) de PLLA-PEG, respectivamente.

Además, también se probó otra formulación que contenía 8% (p/v) de PLLA-PEG y 1% en peso de SCMC (referido al peso total de las formulaciones) como agente de aumento de la viscosidad. Analíticamente, la formulación con 8% de PLLA-PEG y 1% en peso de SCMC liberó 12,43% y 90,75% de Fosaprepitant Dimeglumina en 6 y 72 horas respectivamente.

Se concluye que la formulación con 12% (p/v) de PLLA-PEG pudo cumplir los objetivos óptimos de disolución con baja liberación inicial de arranque y conjunto de características de liberación de orden cero durante al menos 3 días. El valor del factor de similitud de 74,96 para el conjunto de características de disolución óptimo y la formulación de PLLA-PEG al 12% (p/v) indicó una mayor similitud. Por último, el estudio de estabilidad indicó que Fosaprepitant Dimeglumina era estable en todas las formulaciones en las condiciones de almacenamiento seleccionadas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación controlada para administración intramuscular o subcutánea que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptable, como principio activo y un agente que aumenta la viscosidad a una concentración que varía entre 0,01 mg/ml y 350 mg/ml referido al peso total de la formulación, para el tratamiento del síndrome de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia, en el que el principio activo se libera a un ritmo constante durante al menos tres días después de la administración.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que está en forma de una disolución acuosa lista para usar o de una suspensión no acuosa lista para usar o de una composición que está en disolución, pero forma un gel después de la administración.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el agente que aumenta la viscosidad está en una concentración de 1 mg/ml a 150 mg/ml referido al peso total de la formulación.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde el agente potenciador de la viscosidad es el seleccionado entre monoestearato de aluminio, carboximetilcelulosa, desoxicolato de sodio, gelatina, glicerol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lecitina, polioxietilen-alquil éteres, poloxámero, ácido graso polioxietilado, polisorbato, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa de sodio.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que comprende además un vehículo líquido no acuoso inmiscible en agua tal como aceite de sésamo o ricino u oleato de etilo o aceite de semillas de algodón o una de sus mezclas.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que además comprende un polímero biodegradable que tiene un peso molecular comprendido entre 1.000 Da y más de 100.000 Da.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el polímero biodegradable es uno entre Poloxamer 108, Poloxamer 408, copolímero PLLA-PEG 1100:600, copolímero PLLA-PEG 1300:600, copolímero PLLA-PEG 5000:2000, copolímero PLLA-PEG 5000:3000, copolímero PLLA-PEG 5000:5000 y mezcla de poloxámero/PLLA-PEG 1100:600.
8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que comprende además uno o más excipientes seleccionados entre agentes disolventes/humectantes, amortiguadores, ajustadores del pH, antioxidantes, conservantes, agentes de suspensión/floculación o quelantes.
9. Un procedimiento para preparar una formulación inyectable de liberación controlada para administración intramuscular o subcutánea que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables del mismo, como principio activo para el tratamiento del síndrome de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia, en donde el principio activo se libera a un ritmo constante durante al menos tres días después de la administración, cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:
 - las cantidades pesadas del principio activo y vehículo líquido (acuoso o no acuoso) se mezclan en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agitan durante aproximadamente treinta minutos hasta que se consigue una disolución transparente.
 - se agrega un agente que aumenta la viscosidad a una concentración que varía entre 0,01 mg/ml y 350 mg/ml referido al peso total de la formulación y cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional como un polímero biodegradable y se agita durante otros treinta minutos.
 - por último, se ajusta el pH de la disolución final a aproximadamente siete.
10. Un proceso para preparar una formulación inyectable de liberación controlada para administración intramuscular o subcutánea que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una sal, derivado o metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo para el tratamiento del síndrome de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia, en el que el principio activo se libera a un ritmo constante durante al menos tres días después de la administración, procedimiento que comprende las etapas siguientes:
 - un agente que aumenta la viscosidad a una concentración que varía entre 0,01 mg/ml y 350 mg/ml referido al peso total de la formulación y las cantidades pesadas de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional, como un polímero biodegradable y un vehículo líquido (acuoso o no acuoso) se mezclan en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agitan durante aproximadamente treinta minutos hasta que se consigue una disolución transparente.
 - el principio farmacéuticamente activo se agrega y se agita durante otros treinta minutos.
 - por último, el pH de la disolución final se ajusta a aproximadamente siete.
11. Un procedimiento para preparar una formulación inyectable de liberación controlada para administración

intramuscular o subcutánea que comprende Aprepitant o Fosaprepitant o una de sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables del mismo, como principio activo para el tratamiento del síndrome de náuseas y vómitos provocados por quimioterapia, en el que el principio activo se libera en un ritmo constante durante al menos tres días después de la administración, procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- 5 - se preparan dos disoluciones distintas. Una primera disolución se prepara mezclando un agente que aumenta la viscosidad a una concentración que varía entre 0,01 mg/ml y 350 mg/ml referidas al peso total de las cantidades pesadas de la formulación y cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable opcional, como un polímero biodegradable, con un vehículo líquido (acuoso o no acuoso) en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y se agita durante aproximadamente treinta minutos.
 - 10 - se prepara una segunda disolución mezclando cantidades pesadas del principio activo y el vehículo líquido (acuoso o no acuoso) en un vial de vidrio o un vaso de precipitados y agitando durante aproximadamente treinta minutos.
- por último, las dos disoluciones se mezclan en cantidades apropiadas. El pH de la disolución final se ajusta a aproximadamente siete.